

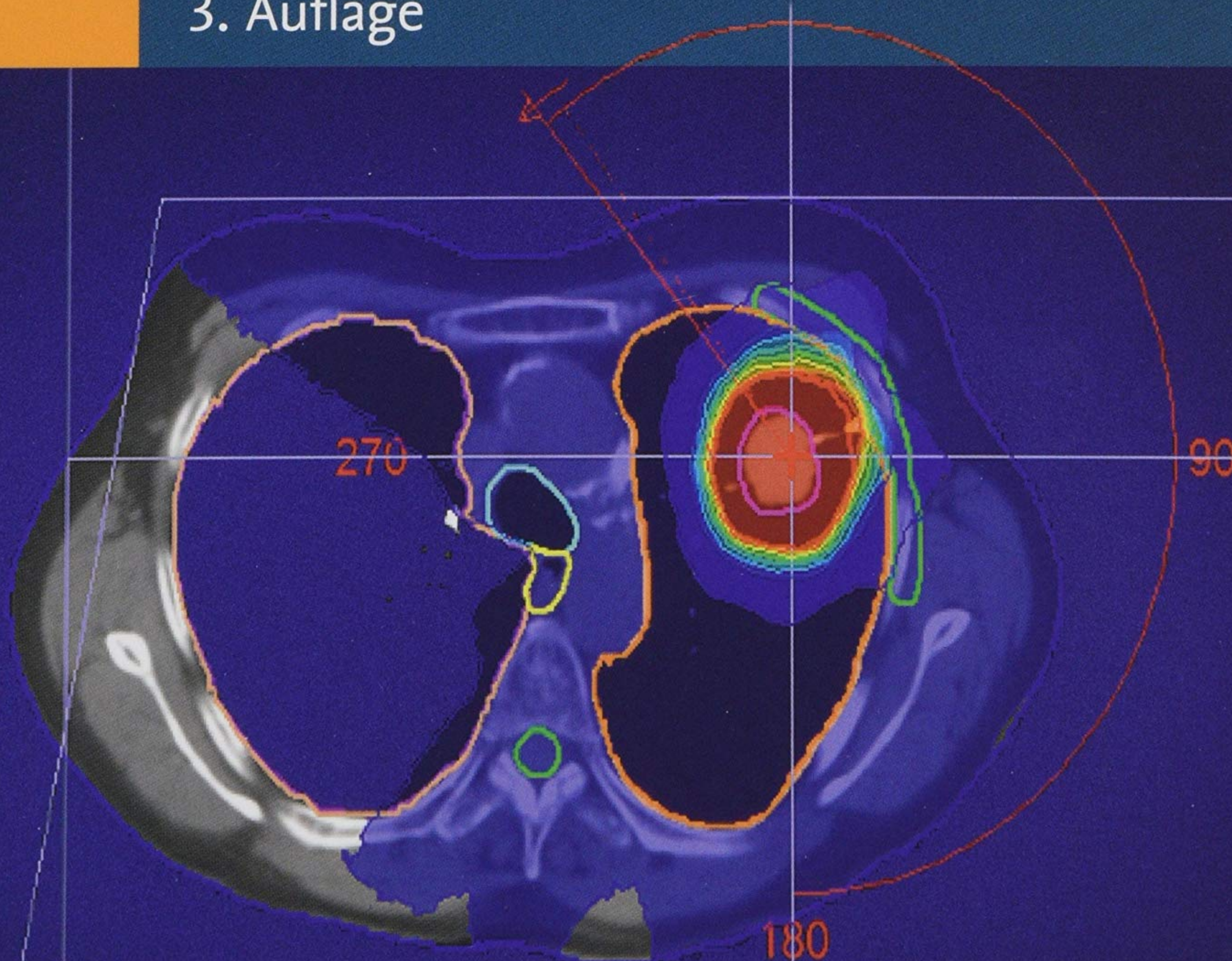


Frank Giordano Frederik Wenz (Hrsg.)

Strahlentherapie kompakt

Praxisnah und interdisziplinär

3. Auflage



Frank Giordano und Frederik Wenz (Hrsg.)

Strahlentherapie kompakt

3., neu bearbeitete Auflage

Weitere Autoren: Dr. Markus Bohrer, Mannheim; Dr. Daniel Bürgy, Mannheim;
Dr. Sven Clausen, Mannheim; Dr. Katharina Fleckenstein, Mannheim;
Univ.-Prof. Dr. Christoffer Gebhardt, Hamburg; Mario Grimm, Mannheim;
PD Dr. Carsten Herskind, Mannheim; Prof. Dr. Katja Lindel, Karlsruhe;
Dr. Christian Neumaier, Mannheim; PD Dr. Nils Nicolay, Freiburg;
Univ.-Prof. Dr. Philipp Nuhn, Mannheim; Dr. Martine Ottstadt, Mannheim;
Dr. Anna Simeonova-Chergou, Mannheim; Dr. Elena Sperk, Mannheim;
Dipl.-Ing. Volker Steil, Mannheim

ELSEVIER

Vorwort

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

für die neue Auflage dieses Kompaktlehrbuches haben wir uns zum Ziel gesetzt, die Kapitel nicht nur umfassend zu aktualisieren, sondern sie – wo möglich und angebracht – auch mit persönlichen Noten und Einschätzungen zu versehen. Es war uns dabei ein großes Anliegen, Ihnen nicht nur Fakten zu vermitteln, sondern Sie aktiv in aktuelle Gedanken und Diskussionen miteinzubeziehen.

Sicherlich bestand die große Herausforderung darin, die wesentlichen Neuerungen der vergangenen 15 Jahre kompakt und dennoch verständlich zusammenzufassen. Insbesondere den enormen Wandel

der Bestrahlungsplanung (von der 2-D- zur 3-D-Bestrahlungsplanung, von der reellen zur virtuellen Simulation, von der 3-D-konformen zur intensitätsmodulierten Bestrahlung), der grundlegende Änderungen von Zielvolumenkonzepten zur Folge hatte, galt es adäquat abzubilden.

Auch war es uns ein Anliegen Verknüpfungen zur jeweiligen Leitlinie herzustellen, wobei wir vor allem bei neuerer Datenlage auf Unterschiede zur jeweils gültigen Fassung hinweisen.

Mannheim, im Herbst 2018

Frank A. Giordano

Frederik Wenz

Danksagung

Unser Dank gilt allen beteiligten Co-Autoren, die zu dieser Ausgabe maßgeblich beigetragen haben. Sie haben, oft in ihrer Freizeit neben der klinischen Tätigkeit, in mühevoller Kleinstarbeit primäre und sekundäre Literatur recherchiert, Leitlinien interpretiert und an vielen Stellen neue Denkanstöße gegeben.

Danken möchten wir auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Elsevier-Verlags, allen voran

Frau Uta Lux und Herrn Alexander Gattnarzik. Beide haben uns sehr erfahren und geduldig bei der Erstellung dieser Auflage angeleitet.

Mannheim, im Herbst 2018

Frank A. Giordano

Frederik Wenz

Abbildungen

Carsten Herskind, Mannheim (Abb. 33.1)
Thomson Digital, Noida, India

Herausgeber

PD Dr. med. Frank Giordano
Universitätsklinikum Mannheim
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

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

Autoren

Dr. med. Markus Bohrer
Praxis für Strahlentherapie
Auf dem Sand 75–77
68309 Mannheim

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

Dr. sc. hum. Sven Clausen
Universitätsklinikum Mannheim
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

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

Univ.-Prof. Dr. med. Christoffer Gebhardt
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik für Dermatologie u. Venerologie
Martinistraße 52
20251 Hamburg

Mario Grimm
Universitätsklinikum Mannheim
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

PD Dr. rer. nat. Carsten Herskind
Universitätsklinikum Mannheim
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

Prof. Dr. med. Katja Lindel
Städt. Klinikum Karlsruhe
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Moltkestraße 90
76133 Karlsruhe

Dr. med. Christian Neumaier
Universitätsklinikum Mannheim
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

PD Dr. Dr. Nils Nicolay
Klinik für Strahlenheilkunde
Department für Radiologische Diagnostik
und Therapie

Vorwort

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

für die neue Auflage dieses Kompaktlehrbuches haben wir uns zum Ziel gesetzt, die Kapitel nicht nur umfassend zu aktualisieren, sondern sie – wo möglich und angebracht – auch mit persönlichen Noten und Einschätzungen zu versehen. Es war uns dabei ein großes Anliegen, Ihnen nicht nur Fakten zu vermitteln, sondern Sie aktiv in aktuelle Gedanken und Diskussionen miteinzubeziehen.

Sicherlich bestand die große Herausforderung darin, die wesentlichen Neuerungen der vergangenen 15 Jahre kompakt und dennoch verständlich zusammenzufassen. Insbesondere den enormen Wandel

der Bestrahlungsplanung (von der 2-D- zur 3-D-Bestrahlungsplanung, von der reellen zur virtuellen Simulation, von der 3-D-konformen zur intensitätsmodulierten Bestrahlung), der grundlegende Änderungen von Zielvolumenkonzepten zur Folge hatte, galt es adäquat abzubilden.

Auch war es uns ein Anliegen Verknüpfungen zur jeweiligen Leitlinie herzustellen, wobei wir vor allem bei neuerer Datenlage auf Unterschiede zur jeweils gültigen Fassung hinweisen.

Mannheim, im Herbst 2018

Frank A. Giordano

Frederik Wenz

Danksagung

Unser Dank gilt allen beteiligten Co-Autoren, die zu dieser Ausgabe maßgeblich beigetragen haben. Sie haben, oft in ihrer Freizeit neben der klinischen Tätigkeit, in mühevoller Kleinstarbeit primäre und sekundäre Literatur recherchiert, Leitlinien interpretiert und an vielen Stellen neue Denkanstöße gegeben.

Danken möchten wir auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Elsevier-Verlags, allen voran

Frau Uta Lux und Herrn Alexander Gattnarzik. Beide haben uns sehr erfahren und geduldig bei der Erstellung dieser Auflage angeleitet.

Mannheim, im Herbst 2018

Frank A. Giordano

Frederik Wenz

Abbildungen

Carsten Herskind, Mannheim (Abb. 33.1)
Thomson Digital, Noida, India

ELSEVIER

Hackerbrücke 6, 80335 München, Deutschland

Wir freuen uns über Ihr Feedback und Ihre Anregungen an books.cs.muc@elsevier.com

ISBN e-Book 978-3-437-29869-1

ISBN Print 978-3-437-23292-3

Alle Rechte vorbehalten

3. Auflage 2019

© Elsevier GmbH, Deutschland

Wichtiger Hinweis für den Benutzer

Ärzte/Praktiker und Forscher müssen sich bei der Bewertung und Anwendung aller hier beschriebenen Informationen, Methoden, Wirkstoffe oder Experimente stets auf ihre eigenen Erfahrungen und Kenntnisse verlassen. Bedingt durch den schnellen Wissenszuwachs insbesondere in den medizinischen Wissenschaften sollte eine unabhängige Überprüfung von Diagnosen und Arzneimitteldosierungen erfolgen. Im größtmöglichen Umfang des Gesetzes wird von Elsevier, den Autoren, Redakteuren oder Beitragenden keinerlei Haftung in Bezug auf jegliche Verletzung und/oder Schäden an Personen oder Eigentum, im Rahmen von Produkthaftung, Fahrlässigkeit oder anderweitig, übernommen. Dies gilt gleichermaßen für jegliche Anwendung oder Bedienung der in diesem Werk aufgeführten Methoden, Produkte, Anweisungen oder Konzepte.

Für die Vollständigkeit und Auswahl der aufgeführten Medikamente übernimmt der Verlag keine Gewähr.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden in der Regel besonders kenntlich gemacht ([®]). Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann jedoch nicht automatisch geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

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

Der Urban & Fischer Verlag ist ein Imprint der Elsevier GmbH.

19 20 21 22 23

5 4 3 2 1

Für Copyright in Bezug auf das verwendete Bildmaterial siehe Abbildungsnachweis.

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Um den Textfluss nicht zu stören, wurde bei Patienten und Berufsbezeichnungen die grammatikalisch maskuline Form gewählt. Selbstverständlich sind in diesen Fällen immer Frauen und Männer gemeint.

Planung und Konzept: Uta Lux, München

Projektmanagement und Herstellung: Alexander Gattnarzik, München

Redaktion und Register: Michaela Mohr/Michael Kraft, mimo-boox|textwerk., Augsburg

Satz: Thomson Digital, Noida, Indien

Druck und Bindung: Dimograf, Bielsko-Biala, Polen

Umschlaggestaltung: SpieszDesign, Neu-Ulm

Titelfotografie: PD Dr. med. Frank A. Giordano

Aktuelle Informationen finden Sie im Internet unter www.elsevier.de

Literatur zu Giordano/Wenz: Strahlentherapie kompakt, 3. Auflage

Kap. 1

- Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1): 47–56.
- Coles CE, Griffin CL, Kirby AM et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;390(10099): 1048–60.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707–16.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), McGale P, Taylor C et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9935): 2127–35.
- Fyles AW, McCready DR, Manchul LA et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(10): 963–70.
- Haviland JS, Owen JR, Dewar JA et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1086–94.
- Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* 2013;31(19): 2382–87.
- Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016;387(10015): 229–38.
- Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control

and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9917): 603–13.

- Veronesi U, Marubini E, Mariani L et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol.* 2001;12(7): 997–1003.
- Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1269–77.
- Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 362(6):513–20.

Kap. 2

- Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we need to know and the path forward. *Nat Rev Cancer* 2017;17, 725–37
- Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* 2018;553, 446–54.
- Yap TTA, Aerts JG, Popat S, Fennell DA. Novel insights into mesothelioma biology and implications for therapy. *Nat Rev Cancer* 2017;17:475–88.

Kap. 3

- Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 1;21(1):92–8.
- Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, Forastiere AA, Adams G, Sakr WA, Schuller DE, Ensley JF. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol.* 1998 Apr;16(4):1310–7.
- Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, Galvin JM, Bonner JA, Harris J, El-Naggar AK, Gillison ML, Jordan RC, Konski AA, Thorstad WL, Trotti A, Beitler JJ, Garden AS, Spanos WJ, Yom SS, Axelrod RS. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):2940–50.

- Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, Lammert I, Jahnke K, Stueben G, Herrmann T, Bamberg M, Wust P, Hinkelbein W, Wernecke KD. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin 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*. 2005 Feb 20;23(6):1125–35.
- Baujat B, Bourhis J, Blanchard P, Overgaard J, Ang KK, Saunders M, Le Maître A, Bernier J, Horiot JC, Maillard E, Pajak TF, Poulsen MG, Bourredjem A, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Andrzej H, Składowski K, Hay JH, Pinto LH, Fu KK, Fallai C, Sylvester R, Pignon JP; MARCH Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;(12):CD002026. doi: 10.1002/14651858.CD002026.
- Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, Trotti A, Spencer SA, Jones CU, Garden AS, Shenouda G, Harris J, Ang KK. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 May 1;89(1):13–20. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.027. Epub 2014 Mar 7.
- Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jasssem J, Ang KK, Lefebvre JL. 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*. 2005 Oct;27(10):843–50.
- Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, Giral J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1945–52.
- Blanchard P, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 100 randomized trials and 19,248 patients, on behalf of MACH-NC group. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 6): vi328–vi350, 2016
- Blanchard P, Lee A, Marguet S, Leclercq J, Ng WT, Ma J, Chan AT, Huang PY, Benhamou E, Zhu G, Chua DT, Chen Y, Mai HQ, Kwong DL, Cheah SL, Moon J, Tung Y, Chi KH, Fountzilas G, Zhang L, Hui EP, Lu TX, Bourhis J, Pignon JP; MAC-NPC Collaborative Group. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):645–55.
- Boero IJ, Paravati AJ, Xu B, Cohen EE, Mell LK, Le QT, Murphy JD. Importance of Radiation Oncologist Experience Among Patients With Head-and-Neck Cancer Treated With Intensity-Modulated Radiation Therapy. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 1;34(7):684–90. doi: 10.1200/JCO.2015.63.9898. Epub 2016 Jan 4.
- Bonner JA, Harari PM, Giral J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Yousoufian H, Rowinsky EK, Ang KK. 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*. 2010 Jan;11(1):21–8.
- Bonner JA, Harari PM, Giral J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jasssem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Yousoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006 Feb 9;354(6):567–78.
- Bourhis J, Sire C, Graff P, Grégoire V, Maingon P, Calais G, Gery B, Martin L, Alfonsi M, Desprez P, Pignon T, Bardet E, Rives M, Geoffrois L, Daly-Schveitzer N, Sen S, Tuchaïs C, Dupuis O, Guerif S, Lapeyre M, Favrel V, Hamoir M, Lusinchi A, Temam S, Pinna A, Tao YG, Blanchard P, Aupérin A. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012 Feb;13(2):145–53.
- Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, Horiot JC, Le Maître A, Pajak TF, Poulsen MG, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Hliniak A, Składowski K, Hay JH, Pinto LH, Fallai C, Fu KK, Sylvester R, Pignon JP; Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and neck (MARCH) Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet*. 2006 Sep 2;368(9538):843–54.
- Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, Eschwege F, Zhang J, Russell L, Oster W, Sauer R. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Oct 1;18(19):3339–45.
- Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, George SL, Huang AT, Prosnitz LR. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 1998 Jun 18;338(25):1798–804.
- Budach W, Böhle E, Kammers K, Gerber PA, Orth K, Gripp S, Matuschek C. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. *Radiother Oncol*. 2016 Feb;118(2):238–43.
- Cohen EE, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 1;32(25):2735–43.
- Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Lustig

- R, Ensley JF, Thorstad W, Schultz CJ, Yom SS, Ang KK. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Dec 1;84(5):1198–205.
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1937–44.
- Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Calais G. 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*. 2004 Jan 1;22(1):69–76.
- 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. 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. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 1;31(7):845–52.
- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003 Nov 27;349(22):2091–8.
- Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK. 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*. 2000 Aug 1;48(1):7–16.
- Ghi MG, et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol*. 2017 Sep 1;28(9):2206–12. doi: 10.1093/annonc/mdx299.
- GORTEC/Calais G, et al., Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Dec 15;91(24):2081–6.
- Haddad R, O'Neill A, Rabinowitz G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, Clark J, Sarlis N, Lorch J, Beitler JJ, Limaye S, Riley S, Posner M. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Mar;14(3):257–64.
- Huguenin P, Beer KT, Allal A, Rufibach K, Friedli C, Davis JB, Pestalozzi B, Schmid S, Thöni A, Ozsahin M, Bernier J, Töpfer M, Kann R, Meier UR, Thum P, Bieri S, Nötter M, Lombriser N, Glanzmann C. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2004 Dec 1;22(23):4665–73.
- Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Alfonsi M, Sire C, Jadaud E, Calais G. Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Dec 16;108(4).
- Kam MK, Leung SF, Zee B, Chau RM, Suen JJ, Mo F, Lai M, Ho R, Cheung KY, Yu BK, Chiu SK, Choi PH, Teo PM, Kwan WH, Chan AT. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 1;25(31):4873–9.
- Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, Zackrisson B, Sztukowski Z, Suwiński R, Poulsen M, O'Sullivan B, Corvò R, Laskar SG, Fallai C, Yamazaki H, Dobrowsky W, Cho KH, Beadle B, Langendijk JA, Viegas CMP, Hay J, Lotayef M, Parmar MKB, Aupérin A, van Herpen C, Maingon P, Trotti AM, Grau C, Pignon JP, Blanchard P; MARCH Collaborative Group. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1221–37.
- Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, Kim J, Garden AS, Mechalakos J, Hu K, Le QT, Colevas AD, Glisson BS, Chan AT, Ang KK. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. *Lancet Oncol*. 2012 Feb;13(2):172–80.
- Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, Lubinski B, Collette L, Traissac L, de Raucourt D, Langendijk JA; EORTC Head and Neck Cancer Group. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23(10):2708–14.
- Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Jul 3;88(13):890–9.
- Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer*. 1972 Jun;29(6):1446–9.
- Mortensen HR, Overgaard J, Specht L, Overgaard M, Johansen J, Evensen JF, Andersen LJ, Andersen E, Grau C. Prevalence and peak incidence of acute and late normal tissue morbidity in the DAHANCA 6&7 randomised trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2012 Apr;103(1):69–75.
- Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, Weber RS, Rosenthal DI, Soulieres D, Kim H, Silverman C, Raben A, Galloway TJ, Fortin A, Gore E, Westra WH, Chung CH, Jordan RC,

- Gillison ML, List M, Le QT. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 1;32(34):3858–66.
- Noronha V, Joshi A, Patil VM, Agarwal J, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, Murthy V, Gupta T, D'Cruz AK, Banavali S, Pai PS, Chaturvedi P, Chaukar D, Pande N, Chandrasekharan A, Talreja V, Vallathol DH, Mathrudev V, Manjrekar A, Maske K, Bhelekar AS, Nawale K, Kannan S, Gota V, Bhattacharjee A, Kane S, Juvekar SL, Prabhaskar K. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Apr 10;36(11):1064–72. Nutting, *Lancet Oncol* 2011
- Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E, Bentzen J, Bastholt L, Hansen O, Johansen J, Andersen L, Evensen JF. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Sep 20;362(9388):933–40. Peng, *Radiother Oncol*, 2012:
- Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchsais C, Tortochaux J, Faivre S, Guerrif S, Alfonsi M, Calais G. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Apr 1;101(7):498–506.
- Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, Tjulandin S, Shin DM, Cullen K, Ervin TJ, Murphy BA, Raez LE, Cohen RB, Spaulding M, Tishler RB, Roth B, Viroglio Rdel C, Venkatesan V, Romanov I, Agarwala S, Harter KW, Dugan M, Cmelak A, Markoe AM, Read PW, Steinbrenner L, Colevas AD, Norris CM Jr, Haddad RI; TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357(17):1705–15.
- Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM, Ng WT, Ma J, Chan ATC, Huang PY, Zhu G, Chua DTT, Chen Y, Mai HQ, Kwong DLW, Cheah SL, Moon J, Tung Y, Chi KH, Fountzilias G, Bourhis J, Pignon JP, Blanchard P. What Is the Best Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma? An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 10;35(5):498–505.
- Robbins KT Integrating radiologic criteria into the classification of cervical lymph node disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125:385–7.
- Rosenthal DI, Mohamed ASR, Garden AS, Morrison WH, El-Naggar AK, Kamal M, Weber RS, Fuller CD, Peters LJ. Final Report of a Prospective Randomized Trial to Evaluate the Dose-Response Relationship for Postoperative Radiation Therapy and Pathologic Risk Groups in Patients With Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Aug 1;98(5):1002–11
- Scala LM, Hu K, Urken ML, Jacobson AS, Persky MS, Tran TN, Smith ML, Schantz S, Harrison LB. Intraoperative high-dose-rate radiotherapy in the management of locoregionally recurrent head and neck cancer. *Head Neck*. 2013 Apr;35(4):485–92.
- Semrau R, Mueller RP, Stuetzer H, Staar S, Schroeder U, Guntinas-Lichius O, Kocher M, Eich HT, Dietz A, Flentje M, Rudat V, Volling P, Schroeder M, Eckel HE. Efficacy of intensified hyperfractionated and accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil: updated results of a randomized multicentric trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Apr 1;64(5):1308–16.
- Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer*. 1990 Jul 1;66(1):109–13.
- Sharma A, Mohanti BK, Thakar A, Bahadur S, Bhaskar S. Concomitant chemoradiation versus radical radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of oropharynx and nasopharynx using weekly cisplatin: a phase II randomized trial. *Ann Oncol*. 2010 Nov;21(11):2272–7.
- Sher DJ, Balboni TA, Haddad RI, Norris CM Jr, Posner MR, Wirth LJ, Goguen LA, Annino D, Tishler RB. Efficacy and toxicity of chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy for unknown primary of head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Aug 1;80(5):1405–11.
- Staar S, Rudat V, Stuetzer H, Dietz A, Volling P, Schroeder M, Flentje M, Eckel HE, Mueller RP. 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*. 2001 Aug 1;50(5):1161–71.
- TNM-Klassifikation maligner Tumore, 8. Auflage, 2017, Springer Verlag.
- Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, Marcial VA, Lowry LD, Jacobs JR, Stetz J, Davis LW, Snow JB, Chandler R. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Jan;20(1):21–8.
- Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M, Laramore GE, Endicott JW, McClatchey K, Henderson WG. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 1991 Jun 13;324(24):1685–90.
- Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desautels I, Bernier J, Lefebvre JL; EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357(17):1695–704.
- Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Dec 9;107(12):djv344.

Kap. 4

- Biermann, M., M. K. Pixberg, A. Schuck, A. Heinecke, W. Kopcke, K. W. Schmid, H. Dralle, N. Willich, and O. Schober. 2003. 'Multicenter study differentiated thyroid carcinoma (MSDS). Diminished acceptance of adjuvant external beam radiotherapy', *Nuklearmedizin*, 42:244–50.
- Brierley, J., R. Tsang, T. Panzarella, and N. Bana. 2005. 'Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years', *Clin Endocrinol (Oxf)*, 63:418–27.
- Pezzi, T. A., A. S. R. Mohamed, T. Sheu, P. Blanchard, V. C. Sandulache, S. Y. Lai, M. E. Cabanillas, M. D. Williams, C. M. Pezzi, C. Lu, A. S. Garden, W. H. Morrison, D. I. Rosenthal, C. D. Fuller, and G. B. Gunn. 2017. 'Radiation therapy dose is associated with improved survival for unresected anaplastic thyroid carcinoma: Outcomes from the National Cancer Data Base', *Cancer*, 123:1653–61.
- Rao, S. N., M. Zafereo, R. Dadu, N. L. Busaidy, K. Hess, G. J. Cote, M. D. Williams, W. N. William, V. Sandulache, N. Gross, G. B. Gunn, C. Lu, R. Ferrarotto, S. Y. Lai, and M. E. Cabanillas. 2017. 'Patterns of Treatment Failure in Anaplastic Thyroid Carcinoma', *Thyroid*, 27:672–81.
- Sherman, E. J., S. H. Lim, A. L. Ho, R. A. Ghossein, M. G. Fury, A. R. Shaha, M. Rivera, O. Lin, S. Wolden, N. Y. Lee, and D. G. Pfister. 2011. 'Concurrent doxorubicin and radiotherapy for anaplastic thyroid cancer: a critical re-evaluation including uniform pathologic review', *Radiother Oncol*, 101:425–30.
- Simpson, W. J., T. Panzarella, J. S. Carruthers, M. K. Gospodarowicz, and S. B. Sutcliffe. 1988. 'Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 14:1063–75.
- Tennvall, J., G. Lundell, A. Hallquist, P. Wahlberg, G. Wallin, and S. Tibblin. 1994. 'Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy, and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Report on two protocols. The Swedish Anaplastic Thyroid Cancer Group', *Cancer*, 74:1348–54.
- Tsang, R. W., M. K. Gospodarowicz, M. Pintilie, W. Wells, D. C. Hodgson, A. Sun, M. Crump, and B. J. Patterson. 2003. 'Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome', *J Clin Oncol*, 21:4157–64.
- Tubiana, M., M. Schlumberger, P. Rougier, A. Laplanche, E. Benhamou, P. Gardet, B. Caillou, J. P. Travagli, and C. Parmentier. 1985. 'Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma', *Cancer*, 55:794–804.

Kap. 5

- Amdal, C. D., A. B. Jacobsen, B. Sandstad, T. Warloe, and K. Bjordal. 2013. 'Palliative brachytherapy with or without primary stent placement in patients with oesophageal cancer, a randomised phase III trial', *Radiother Oncol*, 107:428–33.

- Arnott, S. J., W. Duncan, M. Gignoux, H. S. Hansen, B. Lau-nois, K. Nygaard, M. K. Parmar, A. Rousell, G. Spilopoulos, G. Stewart, J. F. Tierney, M. Wang, Z. Rhugang, and Group Oesophageal Cancer Collaborative. 2005. 'Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma', *Cochrane Database Syst Rev*: CD001799.
- Bang, Y. J., E. Van Cutsem, A. Feyereislova, H. C. Chung, L. Shen, A. Sawaki, F. Lordick, A. Ohtsu, Y. Omuro, T. Satoh, G. Aprile, E. Kulikov, J. Hill, M. Lehle, J. Ruschoff, Y. K. Kang, and G. A. Trial Investigators To. 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*, 376:687–97.
- Bedenne, L., P. Michel, O. Bouche, C. Milan, C. Mariette, T. Conroy, D. Pezet, B. Roulet, J. F. Seitz, J. P. Herr, B. Paillet, P. Arveux, F. Bonnetain, and C. Binquet. 2007. 'Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102', *J Clin Oncol*, 25:1160–8.
- Conroy, T., M. P. Galais, J. L. Raoul, O. Bouche, S. Gourgou-Bourgade, J. Y. Douillard, P. L. Etienne, V. Boige, I. Martel-Lafay, P. Michel, C. Llacer-Moscardo, E. Francois, G. Crehan, M. B. Abdelghani, B. Juzyna, L. Bedenne, A. Adenis, Digestive Federation Francophone de Cancerologie, and Unicancer-Gi Group. 2014. 'Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial', *Lancet Oncol*, 15:305–14.
- Cooper, J. S., M. D. Guo, A. Herskovic, J. S. Macdonald, J. A. Martenson, Jr., M. Al-Sarraf, R. Byhardt, A. H. Russell, J. J. Beitler, S. Spencer, S. O. Asbell, M. V. Graham, and L. L. Leichman. 1999. 'Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group', *JAMA*, 281:1623–7.
- Cunningham, D., W. H. Allum, S. P. Stenning, J. N. Thompson, C. J. Van de Velde, M. Nicolson, J. H. Scarffe, F. J. Lofts, S. J. Falk, T. J. Iveson, D. B. Smith, R. E. Langley, M. Verma, S. Weeden, Y. J. Chua, and Magic Trial Participants. 2006. 'Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer', *N Engl J Med*, 355:11–20.
- Gaspar, L. E., C. Qian, W. I. Kocha, L. R. Coia, A. Herskovic, and M. Graham. 1997. 'A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07): preliminary toxicity report', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 37:593–9.
- Hulscher, J. B., J. G. Tijssen, H. Obertop, and J. J. van Lanschot. 2001. 'Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis', *Ann Thorac Surg*, 72:306–13.
- Macdonald, J. S., S. R. Smalley, J. Benedetti, S. A. Hundahl, N. C. Estes, G. N. Stemmermann, D. G. Haller, J. A. Ajani,

- L. L. Gunderson, J. M. Jessup, and J. A. Martenson. 2001. 'Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction', *N Engl J Med*, 345:725–30.
- Matzinger, O., E. Gerber, Z. Bernstein, P. Maingon, K. Haustermans, J. F. Bosset, A. Gulyban, P. Poortmans, L. Collette, and A. Kuten. 2009. 'EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach', *Radiation Oncol*, 92:164–75.
- Minsky, B. D., T. F. Pajak, R. J. Ginsberg, T. M. Pisansky, J. Martenson, R. Komaki, G. Okawara, S. A. Rosenthal, and D. P. Kelsen. 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*, 20:1167–74.
- Nicolay, N. H., J. Rademacher, J. Oelmann-Avendano, J. Debus, P. E. Huber, and K. Lindel. 2016. 'High dose-rate endoluminal brachytherapy for primary and recurrent esophageal cancer: Experience from a large single-center cohort', *Strahlenther Onkol*, 192:458–66.
- Penniment, M. G., P. B. De Ieso, J. A. Harvey, S. Stephens, H. J. Au, C. J. O'Callaghan, A. Kneebone, S. Y. Ngan, I. G. Ward, R. Roy, J. G. Smith, T. Nijjar, J. J. Biagi, L. A. Mulroy, R. Wong, and Trog Ctg Es group. 2018. 'Palliative chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for dysphagia in advanced oesophageal cancer: a multicentre randomised controlled trial (TROG 03.01)', *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 3:114–24.
- Shapiro, J., J. J. B. van Lanschot, Mccm Hulshof, P. van Hagen, M. I. van Berge Henegouwen, B. P. L. Wijnhoven, H. W. M. van Laarhoven, G. A. P. Nieuwenhuijzen, G. A. P. Hospers, J. J. Bonenkamp, M. A. Cuesta, R. J. B. Blaisse, O. R. C. Busch, F. J. W. Ten Kate, G. M. Creemers, C. J. A. Punt, J. T. M. Plukker, H. M. W. Verheul, E. J. S. Bilgen, H. van Dekken, M. J. C. van der Sangen, T. Rozema, K. Biermann, J. C. Beukema, A. H. M. Piet, C. M. van Rij, J. G. Reinders, H. W. Tilanus, E. W. Steyerberg, A. van der Gaast, and Cross study group. 2015. 'Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial', *Lancet Oncol*, 16:1090–8.
- Sjoquist, K. M., B. H. Burmeister, B. M. Smithers, J. R. Zalcberg, R. J. Simes, A. Barbour, V. Gebski, and Group Australasian Gastro-Intestinal Trials. 2011. 'Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis', *Lancet Oncol*, 12:681–92.
- Stahl, M., M. Stuschke, N. Lehmann, H. J. Meyer, M. K. Walz, S. Seeber, B. Klump, W. Budach, R. Teichmann, M. Schmitt, G. Schmitt, C. Franke, and H. Wilke. 2005. 'Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus', *J Clin Oncol*, 23:2310–7.
- Tepper, J., M. J. Krasna, D. Niedzwiecki, D. Hollis, C. E. Reed, R. Goldberg, K. Kiel, C. Willett, D. Sugarbaker, and R. Mayer. 2008. 'Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781', *J Clin Oncol*, 26:1086–92.
- van Hagen, P., M. C. Hulshof, J. J. van Lanschot, E. W. Steyerberg, M. I. van Berge Henegouwen, B. P. Wijnhoven, D. J. Richel, G. A. Nieuwenhuijzen, G. A. Hospers, J. J. Bonenkamp, M. A. Cuesta, R. J. Blaisse, O. R. Busch, F. J. ten Kate, G. J. Creemers, C. J. Punt, J. T. Plukker, H. M. Verheul, E. J. Spillenaar Bilgen, H. van Dekken, M. J. van der Sangen, T. Rozema, K. Biermann, J. C. Beukema, A. H. Piet, C. M. van Rij, J. G. Reinders, H. W. Tilanus, A. van der Gaast, and Cross Group. 2012. 'Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer', *N Engl J Med*, 366:2074–84.
- Wu, A. J., W. R. Bosch, D. T. Chang, T. S. Hong, S. K. Jabbour, L. R. Kleinberg, H. J. Mamon, C. R. Thomas, Jr., and K. A. Goodman. 2015. 'Expert Consensus Contouring Guidelines for Intensity Modulated Radiation Therapy in Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancer', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 92:911–20.
- Yamamoto, M., T. Yamashita, T. Matsubara, T. Kitahara, K. Sekiguchi, M. Furukawa, A. Uki, M. Kobayashi, E. Tanaka, M. Ueda, and T. Nakajima. 1997. 'Reevaluation of postoperative radiotherapy for thoracic esophageal carcinoma', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 37: 75–8.
- Zhu, H. D., J. H. Guo, A. W. Mao, W. F. Lv, J. S. Ji, W. H. Wang, B. Lv, R. M. Yang, W. Wu, C. F. Ni, J. Min, G. Y. Zhu, L. Chen, M. L. Zhu, Z. Y. Dai, P. F. Liu, J. P. Gu, W. X. Ren, R. H. Shi, G. F. Xu, S. C. He, G. Deng, and G. J. Teng. 2014. 'Conventional stents versus stents loaded with (125)iodine seeds for the treatment of unresectable oesophageal cancer: a multicentre, randomised phase 3 trial', *Lancet Oncol*, 15:612–9.

Kap. 6

- Bang, Y. J., E. Van Cutsem, A. Feyereislova, H. C. Chung, L. Shen, A. Sawaki, F. Lordick, A. Ohtsu, Y. Omuro, T. Satoh, G. Aprile, E. Kulikov, J. Hill, M. Lehle, J. Ruschhoff, Y. K. Kang, and G. A. Trial Investigators To. 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*, 376:687–97.
- Cats, A., E. P. M. Jansen, N. C. T. van Grieken, K. Sikorska, P. Lind, M. Nordsmark, E. Meershoek-Klein Kranenbarg, H. Boot, A. K. Trip, H. A. M. Swellengrebel, H. W. M. van Laarhoven, H. Putter, J. W. van Sandick, M. I. van Berge Henegouwen, H. H. Hartgrink, H. van Tinteren, C. J. H. van de Velde, M. Verheij, and Critics investigators. 2018. 'Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial', *Lancet Oncol*.

- Cunningham, D., W. H. Allum, S. P. Stenning, J. N. Thompson, C. J. Van de Velde, M. Nicolson, J. H. Scarffe, F. J. Lofts, S. J. Falk, T. J. Iveson, D. B. Smith, R. E. Langley, M. Verma, S. Weeden, Y. J. Chua, and Magic Trial Participants. 2006. 'Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer', *N Engl J Med*, 355:11–20.
- Cuschieri, A., S. Weeden, J. Fielding, J. Bancewicz, J. Craven, V. Joypaul, M. Sydes, and P. Fayers. 1999. 'Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group', *Br J Cancer*, 79:1522–30.
- Hartgrink, H. H., C. J. van de Velde, H. Putter, J. J. Bonenkamp, E. Klein Kranenbarg, I. Songun, K. Welvaart, J. H. van Krieken, S. Meijer, J. T. Plukker, P. J. van Elk, H. Oberst, D. J. Gouma, J. J. van Lanschot, C. W. Taat, P. W. de Graaf, M. F. von Meyenfeldt, H. Tilanus, and M. Sasako. 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: 2069–77.
- Kim, S., D. H. Lim, J. Lee, W. K. Kang, J. S. MacDonald, C. H. Park, S. H. Park, S. H. Lee, K. Kim, J. O. Park, W. S. Kim, C. W. Jung, Y. S. Park, Y. H. Im, T. S. Sohn, J. H. Noh, J. S. Heo, Y. I. Kim, C. K. Park, and K. Park. 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*, 63:1279–85.
- Macdonald, J. S., S. R. Smalley, J. Benedetti, S. A. Hundahl, N. C. Estes, G. N. Stemmermann, D. G. Haller, J. A. Ajani, L. L. Gunderson, J. M. Jessup, and J. A. Martenson. 2001. 'Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction', *N Engl J Med*, 345:725–30.
- Matzinger, O., E. Gerber, Z. Bernstein, P. Maingon, K. Haustermans, J. F. Bosset, A. Gulyban, P. Poortmans, L. Collette, and A. Kuten. 2009. 'EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach', *Radiother Oncol*, 92:164–75.
- Ohtsu, A., M. A. Shah, E. Van Cutsem, S. Y. Rha, A. Sawaki, S. R. Park, H. Y. Lim, Y. Yamada, J. Wu, B. Langer, M. Starnawski, and Y. K. Kang. 2011. 'Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study', *J Clin Oncol*, 29:3968–76.
- Park, S. H., T. S. Sohn, J. Lee, D. H. Lim, M. E. Hong, K. M. Kim, I. Sohn, S. H. Jung, M. G. Choi, J. H. Lee, J. M. Bae, S. Kim, S. T. Kim, J. O. Park, Y. S. Park, H. Y. Lim, and W. K. Kang. 2015. 'Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses', *J Clin Oncol*, 33:3130–6.
- Kap. 7
- Appelt, A. L., J. Ploen, H. Harling, F. S. Jensen, L. H. Jensen, J. C. Jorgensen, J. Lindebjerg, S. R. Rafaelsen, and A. Jakobsen. 2015. 'High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study', *Lancet Oncol*, 16:919–27.
- Bosset, J. F., G. Calais, L. Mineur, P. Maingon, S. Stojanovic-Rundic, R. J. Bensadoun, E. Bardet, A. Beny, J. C. Ollier, M. Bolla, D. Marchal, J. L. Van Laethem, V. Klein, J. Giralt, P. Clavere, C. Glanzmann, P. Cellier, L. Collette, and EORTC Radiation Oncology Group. 2014. 'Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study', *Lancet Oncol*, 15:184–90.
- Bujko, K., M. P. Nowacki, A. Nasierowska-Guttmeier, W. Michalski, M. Bebenek, and M. Kryj. 2006. 'Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer', *Br J Surg*, 93:1215–23.
- Bujko, K., M. P. Nowacki, A. Nasierowska-Guttmeier, W. Michalski, M. Bebenek, M. Pudelko, M. Kryj, J. Oledzki, J. Szmeja, J. Slusznia, K. Serkies, J. Kladny, M. Pamucka, and P. Kulowicz. 2004. 'Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy', *Radiother Oncol*, 72:15–24.
- Cunningham, D., Y. Humblet, S. Siena, D. Khayat, H. Bleiberg, A. Santoro, D. Bets, M. Mueser, A. Harstrick, C. Verslype, I. Chau, and E. Van Cutsem. 2004. 'Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer', *N Engl J Med*, 351:337–45.
- de Gramont, A., M. Buyse, J. C. Abrahantes, T. Burzykowski, E. Quinaux, A. Cervantes, A. Figer, G. Lledo, M. Flesch, L. Mineur, E. Carola, P. L. Etienne, F. Rivera, I. Chirivella, N. Perez-Staub, C. Louvet, T. Andre, I. Tabah-Fisch, and C. Tournigand. 2007. 'Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer', *J Clin Oncol*, 25:3224–9.
- Erlandsson, J., T. Holm, D. Pettersson, A. Berglund, B. Cedermark, C. Radu, H. Johansson, M. Machado, F. Hjern, O. Hallbook, I. Syk, B. Glimelius, and A. Martling. 2017. 'Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial', *Lancet Oncol*, 18:336–46.
- Folkesson, J., H. Birgisson, L. Pahlman, B. Cedermark, B. Glimelius, and U. Gunnarsson. 2005. 'Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate', *J Clin Oncol*, 23:5644–50.
- Giantonio, B. J., P. J. Catalano, N. J. Meropol, P. J. O'Dwyer, E. P. Mitchell, S. R. Alberts, M. A. Schwartz, A. B. Benson, 3rd, and E. Eastern Cooperative Oncology Group Study. 2007. 'Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated

- metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200', *J Clin Oncol*, 25:1539–44.
- Gill, S., C. L. Loprinzi, D. J. Sargent, S. D. Thome, S. R. Alberts, D. G. Haller, J. Benedetti, G. Francini, L. E. Shepherd, J. Francois Seitz, R. Labianca, W. Chen, S. S. Cha, M. P. Heldebrant, and R. M. Goldberg. 2004. 'Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much?', *J Clin Oncol*, 22:1797–806.
- Gunderson, L. L., and H. Sosin. 1974. 'Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy', *Cancer*, 34:1278–92.
- Habr-Gama, A., R. O. Perez, W. Nadalin, S. C. Nahas, U. Ribeiro, Jr., E. Sousa A. H. Silva, Jr., F. G. Campos, D. R. Kiss, and J. Gama-Rodrigues. 2005. 'Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival', *J Gastrointest Surg*, 9:90–9; discussion 99–101.
- Hofheinz, R. D., F. Wenz, S. Post, A. Matzdorff, S. Laechelt, J. T. Hartmann, L. Muller, H. Link, M. Moehler, E. Kettner, E. Fritz, U. Hieber, H. W. Lindemann, M. Grunewald, S. Kremers, C. Constantin, M. Hipp, G. Hartung, D. Gencer, P. Kienle, I. Burkholder, and A. Hochhaus. 2012. 'Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial', *Lancet Oncol*, 13:579–88.
- Holm, T., T. Singnomklao, L. E. Rutqvist, and B. Cedermark. 1996. 'Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials', *Cancer*, 78:968–76.
- Kabbinavar, F. F., J. Hambleton, R. D. Mass, H. I. Hurwitz, E. Bergsland, and S. Sarkar. 2005. 'Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer', *J Clin Oncol*, 23:3706–12.
- Kapiteijn, E., C. A. Marijnen, I. D. Nagtegaal, H. Putter, W. H. Steup, T. Wiggers, H. J. Rutten, L. Pahlman, B. Glimelius, J. H. van Krieken, J. W. Leer, C. J. van de Velde, and Group Dutch Colorectal Cancer. 2001. 'Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer', *N Engl J Med*, 345:638–46.
- Lefevre, J. H., L. Mineur, S. Kotti, E. Rullier, P. Rouanet, C. de Chaisemartin, B. Meunier, J. Mehrdad, E. Cotte, J. Desrame, M. Karoui, S. Benoist, S. Kirzin, A. Berger, Y. Panis, G. Piessen, A. Sautemont, M. Prudhomme, F. Peschard, A. Dubois, J. Loriau, J. J. Tuech, G. Meurette, R. Lupinacci, N. Goasgen, Y. Parc, T. Simon, and E. Tiet. 2016. 'Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6)', *J Clin Oncol*, 34:3773–80.
- MacFarlane, J. K., R. D. Ryall, and R. J. Heald. 1993. 'Mesorectal excision for rectal cancer', *Lancet*, 341:457–60.
- Martenson, J. A., Jr., C. G. Willett, D. J. Sargent, J. A. Mailliard, J. H. Donohue, L. L. Gunderson, C. R. Thomas, Jr., B. Fisher, A. B. Benson, 3rd, R. Myerson, and R. M. Goldberg. 2004. 'Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130', *J Clin Oncol*, 22:3277–83.
- Mirnezami, R., G. J. Chang, P. Das, K. Chandrakumaran, P. Tekkis, A. Darzi, and A. H. Mirnezami. 2013. 'Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications', *Surg Oncol*, 22:22–35.
- O'Connell, M. J., L. H. Colangelo, R. W. Beart, N. J. Petrelli, C. J. Allegra, S. Sharif, H. C. Pitot, A. F. Shields, J. C. Landry, D. P. Ryan, D. S. Parda, M. Mohiuddin, A. Arora, L. S. Evans, N. Bahary, G. S. Soori, J. Eakle, J. M. Robertson, D. F. Moore, Jr., M. R. Mullane, B. T. Marchello, P. J. Ward, T. F. Wozniak, M. S. Roh, G. Yothers, and N. Wolmark. 2014. 'Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04', *J Clin Oncol*, 32:1927–34.
- O'Connell, M. J., J. A. Martenson, H. S. Wieand, J. E. Krook, J. S. Macdonald, D. G. Haller, R. J. Mayer, L. L. Gunderson, and T. A. Rich. 1994. 'Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery', *N Engl J Med*, 331:502–7.
- Pahlman, L., and B. Glimelius. 1990. 'Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial', *Ann Surg*, 211:187–95.
- Peeters, K. C., C. A. Marijnen, I. D. Nagtegaal, E. K. Kraanenbarg, H. Putter, T. Wiggers, H. Rutten, L. Pahlman, B. Glimelius, J. W. Leer, C. J. van de Velde, and Group Dutch Colorectal Cancer. 2007. 'The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma', *Ann Surg*, 246:693–701.
- Quasar Collaborative, Group, R. Gray, J. Barnwell, C. McConkey, R. K. Hills, N. S. Williams, and D. J. Kerr. 2007. 'Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study', *Lancet*, 370:2020–9.
- Rodel, C., U. Graeven, R. Fietkau, W. Hohenberger, T. Hothorn, D. Arnold, R. D. Hofheinz, M. Ghadimi, H. A. Wolff, M. Lang-Welzenbach, H. R. Raab, C. Wittekind, P. Strobel, L. Staib, M. Wilhelm, G. G. Grabenbauer, H. Hoffmanns, F. Lindemann, A. Schlenska-Lange, G. Folprecht, R. Sauer, T. Liersch, and Group German Rectal Cancer Study. 2015. 'Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial', *Lancet Oncol*, 16:979–89.
- Rodel, C., T. Liersch, H. Becker, R. Fietkau, W. Hohenberger, T. Hothorn, U. Graeven, D. Arnold, M. Lang-Welzenbach, H. R. Raab, H. Sulberg, C. Wittekind, S. Potapov, L. Staib, C.

- Hess, K. Weigang-Kohler, G. G. Grabenbauer, H. Hoffmanns, F. Lindemann, A. Schlenska-Lange, G. Folprecht, R. Sauer, and Group German Rectal Cancer Study. 2012. 'Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial', *Lancet Oncol*, 13:679–87.
- Sauer, R., H. Becker, W. Hohenberger, C. Rodel, C. Wittekind, R. Fietkau, P. Martus, J. Tschmelitsch, E. Hager, C. F. Hess, J. H. Karstens, T. Liersch, H. Schmidberger, R. Raab, and Group German Rectal Cancer Study. 2004. 'Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer', *N Engl J Med*, 351:1731–40.
- Sauer, R., T. Liersch, S. Merkel, R. Fietkau, W. Hohenberger, C. Hess, H. Becker, H. R. Raab, M. T. Villanueva, H. Witzigmann, C. Wittekind, T. Beissbarth, and C. Rodel. 2012. 'Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years', *J Clin Oncol*, 30:1926–33.
- Sebag-Montefiore, D., R. J. Stephens, R. Steele, J. Monson, R. Grieve, S. Khanna, P. Quirke, J. Couture, C. de Metz, A. S. Myint, E. Bessell, G. Griffiths, L. C. Thompson, and M. Parmar. 2009. 'Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial', *Lancet*, 373:811–20.
- Sobrero, A. F., J. Maurel, L. Fehrenbacher, W. Scheithauer, Y. A. Abubakr, M. P. Lutz, M. E. Vega-Villegas, C. Eng, E. U. Steinhauer, J. Prausova, H. J. Lenz, C. Borg, G. Middleton, H. Kroning, G. Luppi, O. Kisker, A. Zube, C. Langer, J. Kopit, and H. A. Burris, 3rd. 2008. 'EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer', *J Clin Oncol*, 26:2311–9.
- Swedish Rectal Cancer Trial, B. Cedermark, M. Dahlberg, B. Glimelius, L. Pahlman, L. E. Rutqvist, and N. Wilking. 1997. 'Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer', *N Engl J Med*, 336:980–7.
- Tepper, J. E., M. J. O'Connell, D. Niedzwiecki, D. Hollis, C. Compton, A. B. Benson, 3rd, B. Cummings, L. Gunderson, J. S. Macdonald, and R. J. Mayer. 2001. 'Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer', *J Clin Oncol*, 19:157–63.
- Twelves, C., A. Wong, M. P. Nowacki, M. Abt, H. Burris, 3rd, A. Carrato, J. Cassidy, A. Cervantes, J. Fagerberg, V. Georgoulas, F. Hussein, D. Jodrell, P. Koralewski, H. Kroning, J. Maroun, N. Marschner, J. McKendrick, M. Pawlicki, R. Rosso, J. Schuller, J. F. Seitz, B. Stabuc, J. Tujakowski, G. Van Hazel, J. Zaluski, and W. Scheithauer. 2005. 'Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer', *N Engl J Med*, 352:2696–704.
- Van Cutsem, E., C. H. Kohne, I. Lang, G. Folprecht, M. P. Nowacki, S. Cascinu, I. Shchepotin, J. Maurel, D. Cunningham, S. Tejpar, M. Schlichting, A. Zube, I. Celik, P. Rougier, and F. Ciardiello. 2011. 'Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status', *J Clin Oncol*, 29:2011–9.
- van Gijn, W., C. A. Marijnen, I. D. Nagtegaal, E. M. Kranenburg, H. Putter, T. Wiggers, H. J. Rutten, L. Pahlman, B. Glimelius, C. J. van de Velde, and Group Dutch Colorectal Cancer. 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.
- Vogelstein, B., E. R. Fearon, S. R. Hamilton, S. E. Kern, A. C. Preisinger, M. Leppert, Y. Nakamura, R. White, A. M. Smits, and J. L. Bos. 1988. 'Genetic alterations during colorectal-tumor development', *N Engl J Med*, 319:525–32.
- Wasan, H. S., P. Gibbs, N. K. Sharma, J. Taieb, V. Heinemann, J. Ricke, M. Peeters, M. Findlay, A. Weaver, J. Mills, C. Wilson, R. Adams, A. Francis, J. Moschandreas, P. S. Virdee, P. Dutton, S. Love, V. Gebbski, A. Gray, Foxfire trial investigators, Sirflox trial investigators, F. OXFIRE-Global trial investigators, G. van Hazel, and R. A. Sharma. 2017. 'First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials', *Lancet Oncol*, 18:1159–71.

Kap. 8

- AG HPV der Ständigen Impfkommission (STIKO): Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren; *Epid Bull* 2018;26:233–50
- Ajani, JA et al.; Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial *JAMA*. 2008 Apr 23;299(16):1914–21
- Bartenlink H et al.; 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; *JCO* 1997 May;15(5):2040–9
- Belkacemi Y et al.; Management of primary anal canal adenocarcinoma: a large retrospective study from the Rare Cancer Network; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Aug 1;56(5):1274–83
- Boman BM et al; Carcinoma of the anal canal a clinical and pathologic study of 188 cases; *Cancer* 1984 Jul 1;54(1):114–25
- Bosset JF et al.; 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*. 2003 Jan;39(1):45–51

- Cummings et al.; Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C.; *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Oct;21(5):1115–25
- Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research; *Lancet.* 1996 Oct 19;348(9034):1049–54.
- Flam M et al.; Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemotherapy in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study; *J Clin Oncol.* 1996 Sep;14(9):2527–39
- Frost DB et al.; Epidermoid cancer of the anorectum; *Cancer.* 1984 Mar 15;53(6):1285–93
- Glynn-Jones et al.; Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial.; *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):347–56
- Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al.: Long-term update of US GI intergroup RTOG 98–11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4344–51.
- Habr-Gama A et al.; Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management?; *Dis Colon Rectum.* 2013 Oct;56(10):1109–17
- Hughes LL et al.; Radiotherapy for anal cancer: experience from 1979-1987.; *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989 Dec;17(6):1153–60
- James RD et al.; Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial; *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):516–24
- Joon DK et al.; Primary adenocarcinoma of the anus: a retrospective analysis; *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Dec 1;45(5):1199–205
- Koeck J et al.; Genital invasion or perigenital spread may pose a risk of marginal misses for Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) in anal cancer; *Radiat Oncol.* 2016 Apr 4;11:53
- Mai SK et al.; Prognostic relevance of PHV infektion and p16 overexpression in squamous cell anal cancer; *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Nov;93(4):819–27
- Mai SK et al.; Radiochemotherapy for anal carcinoma - effectiveness and late toxicity; *Onkologie.* 2002 Feb;25(1):55–9
- Northover J et al.; Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I); *Br J Cancer.* 2010 Mar 30;102(7):1123–8
- Pfeiffert D et al.; 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.* 2012 Jun 1;30(16):1941–8[11]
- Grabenbauer GG et al.; Tumor site predicts outcome after radiochemotherapy in squamous-cell carcinoma of the anal region: long-term results of 101 patients; *Dis Colon Rectum.* 2005 Sep;48(9):1742–51
- Ryan DP et al.; Carcinoma of the anal canal; *N Engl J Med.* 2000 Mar 16;342(11):792–800

Kap. 9

- Bittner MI, Grosu AL, Brunner TB. Comparison of toxicity after IMRT and 3D-conformal radiotherapy for patients with pancreatic cancer – a systematic review. *Radiation Oncol.* 2015;114(1):117–21.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1817–25.
- Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* 2010;7(4):e1000267.
- Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther Onkol.* 2015;191(1):7–16.
- Goodman KA, Regine WF, Dawson LA et al. Radiation Therapy Oncology Group consensus panel guidelines for the delineation of the clinical target volume in the postoperative treatment of pancreatic head cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(3):901–8.
- Kooby DA, Gillespie TW, Liu Y et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival after pancreatic cancer resection: an appraisal of data from the national cancer data base. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(11):3634–42.
- Liao WC, Chien KL, Lin YL et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1095–03.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304(10):1073–81.
- Petrelli F, Comito T, Ghidini A, Torri V, Scorsetti M, Barri S. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis of 19 Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(2):313–22.
- Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer.* 2007;96(8):1183–90.

Kap. 10

- Ecclès C, Brock KK, Bissonnette JP, Hawkins M, Dawson LA. Reproducibility of liver position using active breathing coordinator for liver cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(3):751–9.
- Nugent FW, Gunturu K, Stuart KE et al. A randomized phase II study of individualized stereotactic body radiation therapy (SBRT) versus transarterial chemoembolization (TACE) as a bridge to transplant in hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2017; 35:15_suppl, e15677–e15677
- Rajyaguru DJ, Borgert AJ, Smith AL et al. Radiofrequency Ablation Versus Stereotactic Body Radiotherapy for Localized Hepatocellular Carcinoma in Nonsurgically Managed Patients: Analysis of the National Cancer Database. *J Clin Oncol.* 2018;JC02017753228.
- Rim CH, Kim CY, Yang DS, Yoon WS. Comparison of radiation therapy modalities for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: A meta-analysis and systematic review. *Radiother Oncol.* 2017.
- Su TS, Lu HZ, Cheng T et al. Long-term survival analysis in combined transarterial embolization and stereotactic body radiation therapy versus stereotactic body radiation monotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma > 5 cm. *BMC Cancer.* 2016;16(1):834.
- Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y et al. Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(5):452–9.

Kap. 11

- Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB et al. SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2617–22.
- Ghafoori AP, Nelson JW, Willett CG et al. Radiotherapy in the treatment of patients with unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(3):654–9.
- Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1934–40.
- Primrose JN, Fox R, Palmer DH et al. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(15_suppl):4006.
- Valle JW, Borbath I, Khan SA et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v28–v37.

Kap. 12

- Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017 Jan 26;376(4):354–66.

- Posadas EM, Limvorasak S, Figlin RA. Targeted therapies for renal cell carcinoma. *Nat Rev Nephrol.* 2017 Aug;13(8):496–511.
- Siva S, Kothari G, Muacevic A, et al. Radiotherapy for renal cell carcinoma: renaissance of an overlooked approach. *Nat Rev Urol.* 2017 Sep;14(9): 549–63.

Kap. 13

- Felsenstein KM, Theodorescu D. Precision medicine for urothelial bladder cancer: update on tumour genomics and immunotherapy. *Nat Rev Urol.* 2018 Feb;15(2): 92–111.
- Kozak KR, Hamidi M, Manning M, Moody JS. Bladder preservation for localized muscle-invasive bladder cancer: the survival impact of local utilization rates of definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jun 1; 83(2): e197–204.
- Pos FJ, Hart G, Schneider C, Sminia P. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: What dose and fractionation schedule to choose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Mar 15; 64(4): 1168–73
- Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol.* 2002 Jul 15; 20(14): 3061–71.

Kap. 14

- Bruns F, Bremer M, Meyer A, Karstens JH. Adjuvant radiotherapy in stage I seminoma: is there a role for further reduction of treatment volume? *Acta Oncol* 2005;44: 142–8.
- Classen J, Schmidberger H, Meisner C et al. u. Group German Testicular cancer study. Para-aortic irradiation for stage I testicular seminoma: results of a prospective study in 675 patients. A trial of the German testicular cancer study group (GTCSG). *Br J Cancer* 2004;90: 2305–11.
- Crook JM, Haie-Meder C, Demanes DJ et al. American Brachytherapy Society-Groupe Européen de Curietherapie-European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABS-GEC-ESTRO) consensus statement for penile brachytherapy. *Brachytherapy* 2014;12: 191–8.
- Crook J, Ma C, Grimard L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. *World J Urol* 2009;27: 189–96.
- EAU Guideline, Testicular Cancer: <http://uroweb.org/guideline/testicular-cancer>
- Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SD, Foster RS, Einhorn LH. Long-term follow-up of Cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? *J Clin Oncol* 2010;28: 531–6.
- Escande A, Haie-Meder C, Mazon R et al. Brachytherapy for Conservative Treatment of Invasive Penile Carcinoma: Prognostic Factors and Long-Term Analysis of Outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99: 563–70.

- Jones WG, Fossa SD, Mead GM et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol* 2005;23: 1200–8.
- Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A, Chi KN, Murray N, Moore C, Hayes-Lattin B, Nichols C. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. *J Clin Oncol* 2010;28:537–42.
- Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol* 2015;33: 51–7.
- McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology* 2010;254: 31–46.
- Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol* 2014;66: 1172–8.
- NCCN Guidelines penile cancer: www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
- NCCN Guideline, Testicular Cancer: www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
- Oechsle K, Lorch A, Honecker F et al. Patterns of relapse after chemotherapy in patients with high-risk non-seminomatous germ cell tumor. *Oncology* 2010;78: 47–53.
- Oldenburg J, Fossa SD, Nuvér J et al. u. ESMO Guidelines Working Group. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6: vi125–32.
- Oliver RT, Mason MD, Mead GM et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005;366: 293–300.
- Petera J, Sirak I, Kasaova L et al. High-dose rate brachytherapy in the treatment of penile carcinoma – first experience. *Brachytherapy* 2011;10: 136–40.
- Thibault C, Fizazi K, Barrios D et al. Compliance with guidelines and correlation with outcome in patients with advanced germ-cell tumours. *Eur J Cancer* 2014;50: 1284–90.
- Van Poppel H, Watkin NA, Osanto S et al. Penile cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6: vi115–24.
- J; Working Group for Genitourinary Tumors, National Institute of Radiological Science. Phase I/II clinical trials of carbon ion therapy for prostate cancer. *Prostate*. 2004 Feb 15;58(3): 252–8.
- Aluwini S, Pos F, Schimmel E, van Lin E, Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, Dirks M, Alemany WG, Heijmen B, Incrocci L. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3): 274–83.
- Am J Surg Pathol. 1990 Jul;14(7): 626–32.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Jan 18;104(2):125–32
- Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli S, Gomellini S, Petrongari MG, Sanguineti G, Strigari L. Moderate Hypofractionation in High-Risk, Organ-Confined Prostate Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 10;35(17): 1891–7.
- Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, Baerwald H, Sause WT, Hanks GE, Perez CA. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988 Dec;15(6): 1307–16.
- Battermann JJ, Boon TA, Moerland MA. Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution. *Radiother Oncol*. 2004 Apr;71(1): 23–8.
- Beckendorf V, Guérif S, Le Prisé E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdain S, Bachaud JM, Maingon P, Hannoun-Levi JM, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay M, Dubray B, Lagrange JL, Luporsi E, Bey P. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul 15;80(4): 1056–63.
- Beckendorf V, Guérif S, Le Prisé E, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdin S, Bachaud JM, Maingon P, Lagrange JL, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay MH, Dubray B, Luporsi E, Bey P. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Nov 15;60(4): 1056–65.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5): 424–33.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO,

Kap. 15

- [No authors listed]. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2000 Apr 29;355(9214): 1491–8.
- Akakura K, Tsujii H, Morita S, Tsuji H, Yagishita T, Isaka S, Ito H, Akaza H, Hata M, Fujime M, Harada M, Shimazaki

- Spångberg A, Andrén O, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014 Mar 6;370(10): 932–42.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlén BJ, Johansson JE; Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005 May 12;352(19):1977–84.
- Blanchard P, Faivre L, Lesaunier F, Salem N, Mesgouez-Nebout N, Deniau-Alexandre E, Rolland F, Ferrero JM, Houédé N, Mourey L, Théodore C, Krakowski I, Berdah JF, Baciuchka M, Laguerre B, Davin JL, Habibian M, Culine S, Laplanche A, Fizazi K. Outcome According to Elective Pelvic Radiation Therapy in Patients With High-Risk Localized Prostate Cancer: A Secondary Analysis of the GETUG 12 Phase 3 Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Jan 1;94(1): 85–92.
- Blasko JC, Wallner K, Grimm PD, Ragde H. Prostate specific antigen based disease control following ultrasound guided 125iodine implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Urol*. 1995 Sep;154(3): 1096–9.
- Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, Kakehi Y, Pickles T, Bangma CH, Roobol MJ; PRIAS study group. A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment. *Eur Urol*. 2016 Dec;70(6):954–60.
- Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torcilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. 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*. 2002 Jul 13;360(9327):103–6.
- Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med*. 1997 Jul 31;337(5): 295–300.
- Bolla M, Maingon P, Carrie C, Villa S, Kitsios P, Poortmans PM, Sundar S, van der Steen-Banasik EM, Armstrong J, Bosset JF, Herrera FG, Pieters B, Slot A, Bahl A, Ben-Yosef R, Boehmer D, Scrase C, Renard L, Shash E, Coens C, van den Bergh AC, Collette L. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. *J Clin Oncol*. 2016 May 20;34(15): 1748–56.
- Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Maréchal JM, Scalliet P, Haustermans K, Piérart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005 Aug 13-19;366(9485): 572–8.
- Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Colombel M, van de Beek C, Verhagen P, van den Bergh A, Sternberg C, Gasser T, van Tienhoven G, Scalliet P, Haustermans K, Collette L; European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Genito-Urinary Groups. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012 Dec 8;380(9858): 2018–27.
- Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Billiet I, Torcilla JL, Pfeffer R, Cutajar CL, Van der Kwast T, Collette L. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*. 2010 Nov;11(11):106–1073.
- Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Jan 1;52(1): 6–13.
- Calais J, Fendler WP, Herrmann K, Eiber M, Ceci F. Comparison of 68Ga-PSMA-11 and 18F-Fluciclovine PET/CT in a Case Series of 10 Patients with Prostate Cancer Recurrence. *J Nucl Med*. 2018 May;59(5):789–94.
- Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, Richaud P, Guerif S, Latorzeff I, Supiot S, Bosset M, Lagrange JL, Beckendorf V, Lesaunier F, Dubray B, Wagner JP, N'Guyen TD, Suchaud JP, Créhange G, Barbier N, Habibian M, Ferlay C, Fournret P, Ruffion A, Dussart S. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6): 747–56.
- Casas F, Henríquez I, Bejar A, Maldonado X, Alvarez A, González-Sansegundo C, Boladeras A, Ferrer F, Hervás A, Herruzo I, Caro M, Rodríguez I, Ferrer C. Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy to biochemical recurrence after external beam radiotherapy: a phase 3 GICOR study. *Clin Transl Oncol*. 2017 Mar;19(3): 373–8.
- Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Sawyer E, Wilkinson R, Arden-Jones A, Ellis S, Frost D, Peock S, Evans DG, Tischkowitz M, Cole T, Davidson R, Eccles D, Brewer C, Douglas F, Porteous ME, Donaldson A, Dorkins H, Izatt L, Cook J, Hodgson S, Kennedy MJ, Side LE, Eason J, Murray A, Antoniou AC, Easton DF, Kote-Jarai Z, Eeles R. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013 May 10;31(14): 1748–57.
- Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, Bauman GS, Bahary JP, Ahmed S, Cheung P, Tai KH, Wu JS, Parliament MB, Tsakiridis T, Corbett TB, Tang C, Dayes IS, Warde P, Craig TK, Julian JA, Levine MN. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 10;35(17): 1884–90.

- Chen YW, Mahal BA, Muralidhar V, Nezolosky M, Beard CJ, Den RB, Feng FY, Hoffman KE, Martin NE, Orio PF, Nguyen PL. Association Between Treatment at a High-Volume Facility and Improved Survival for Radiation-Treated Men With High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Mar 15;94(4):683–90.
- Cheng WS, Frydenberg M, Bergstralh EJ, Larson-Keller JJ, Zincke H. Radical prostatectomy for pathologic stage C prostate cancer: influence of pathologic variables and adjuvant treatment on disease outcome. *Urology*. 1993 Sep;42(3): 283–91
- Dayes IS, Parpia S, Gilbert J, Julian JA, Davis IR, Levine MN, Sathya J. Long-Term Results of a Randomized Trial Comparing Iridium Implant Plus External Beam Radiation Therapy With External Beam Radiation Therapy Alone in Node-Negative Locally Advanced Cancer of the Prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Sep 1;99(1): 90–3.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 26;364(21): 1995–2005.
- de Crevoisier R, Tucker SL, Dong L, Mohan R, Cheung R, Cox JD, Kuban DA. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jul 15;62(4): 965–73.
- de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. *J Nucl Med*. 2003 Mar;44(3):331–5.
- Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, Graham J, Kirkbride P, Logue J, Malik Z, Money-Kyrle J, O'Sullivan JM, Panades M, Parker C, Patterson H, Scrase C, Staffurth J, Stockdale A, Tremlett J, Bidmead M, Mayles H, Naismith O, South C, Gao A, Cruickshank C, Hassan S, Pugh J, Griffin C, Hall E; CHHiP Investigators. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostatecancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8): 1047–60.
- Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar JL, Murphy C, Russell JM, Scrase CD, Parmar MK, Sydes MR. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4): 464–73.
- Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostatecancer: a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 23;353(9149): 267–72.
- Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK; RT01 collaborators. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2007 Jun;8(6): 475–87.
- Decaestecker K, De Meerleer G, Ameye F, Fonteyne V, Lambert B, Joniau S, Delrue L, Billiet I, Duthoy W, Junius S, Huyse W, Lumen N, Ost P. Surveillance or metastasis-directed Therapy for Oligometastatic Prostate cancer recurrence (STOMP): study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer*. 2014 Sep 15;14: 671
- Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, Matthews J, Franklin I, Atkinson C, North J, Poulsen M, Christie D, Spry NA, Tai KH, Wynne C, Duchesne G, Kovacev O, D'Este C; Trans-Tasman Radiation Oncology Group. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2005 Nov;6(11): 841–50.
- Diaz A, Roach M 3rd, Marquez C, Coleman L, Pickett B, Wolfe JS, Carroll P, Narayan P. Indications for and the significance of seminal vesicle irradiation during 3D conformal radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Sep 30;30(2):323–9
- Do Epstein JI, Sauvageot J. close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression? *J Urol*. 1997 Jan;157(1): 241–3.
- Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, Blazeby JM, Peters TJ, Holding P, Bonnington S, Lennon T, Bradshaw L, Cooper D, Herbert P, Howson J, Jones A, Lyons N, Salter E, Thompson P, Tidball S, Blaikie J, Gray C, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Davis M, Turner EL, Martin RM, Neal DE; ProtecT Study Group*. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1425–37.
- Epstein JI. Evaluation of radical prostatectomy capsular margins of resection. The significance of margins designated as negative, closely approaching, and positive.
- Errington RD, Ashby D, Gore SM, Abrams KR, Myint S, Bonnett DE, Blake SW, Saxton TE. High energy neutron treatment for pelvic cancers: study stopped because of increased mortality. *BMJ*. 1991 May 4;302(6784): 1045–51.
- Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, Delva R, Gravis G, Rolland F, Priou F, Ferrero JM, Houede N, Mourey L, Theodore C, Krakowski I, Berdahl JF, Baciuchka M, Laguerre B, Fléchon A, Ravaud A, Cojean-Zelek I, Oudard S, Labourey JL, Chinnet-Charrot P, Legouffe E, Lagrange JL, Linassier C, Depanque G, Beuzebec P, Davin JL, Martin AL, Habibian M, Laplanche A, Culine S. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation

- therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jul;16(7): 787–94.
- Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De Porre P, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN; LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4): 352–60.
- Forman JD, Duclos M, Sharma R, Chuba P, Hart K, Yudelev M, Devi S, Court W, Shamsa F, Littrup P, Grignon D, Porter A, Maughan R. Conformal mixed neutron and photon irradiation in localized and locally advanced prostate cancer: preliminary estimates of the therapeutic ratio. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 May 1;35(2): 259–66.
- Forman JD, Kumar R, Haas G, Montie J, Porter AT, Mesina CF. Neoadjuvant hormonal downsizing of localized carcinoma of the prostate: effects on the volume of normal tissue irradiation. *Cancer Invest.* 1995;13(1):8–15.
- Freiha FS, Bagshaw MA. Carcinoma of the prostate: results of post-irradiation biopsy. *Prostate.* 1984;5(1):19–25.
- Fuks Z, Leibel SA, Wallner KE, Begg CB, Fair WR, Anderson LL, Hilaris BS, Whitmore WF. The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: long-term results in patients treated with 125I implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Aug;21(3): 537–47.
- Fukunaga-Johnson N, Sandler HM, McLaughlin PW, Strawderman MS, Grijalva KH, Kish KE, Lichter AS. Results of 3D conformal radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 May 1;38(2): 311–7.
- Ganswindt U, Paulsen F, Corvin S, Eichhorn K, Glocker S, Hundt I, Birkner M, Alber M, Anastasiadis A, Stenzl A, Bares R, Budach W, Bamberg M, Belka C. Intensity modulated radiotherapy for high risk prostate cancer based on sentinel node SPECT imaging for target volume definition. *BMC Cancer.* 2005 Jul 28;5: 91.
- Giberti C, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E, Cortese P, Ninotta G, Becco D. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol.* 2017 Apr;24(2): 8728–33.
- Goldner G, Wachter S, Wachter-Gerstner N, Dieckmann K, Pötter R. Long-term results in three-dimensional conformal radiotherapy of localized prostate cancer at moderate dose (66 Gy). *Strahlenther Onkol.* 2006 Sep;182(9): 537–42.
- Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125I) brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Sep 1;51(1): 31–40.
- Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE; ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Oct 13;375(15):1415–24.
- Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU; Radiation Therapy Oncology Group. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol.* 2003 Nov 1;21(21): 3972–8.
- Hanks GE, Schultheiss TE, Hanlon AL, Hunt M, Lee WR, Epstein BE, Coia LR. Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: report of a dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Feb 1;37(3): 543–50.
- Hanks GE, Schultheiss TE, Hunt MA, Epstein B. Factors influencing incidence of acute grade 2 morbidity in conformal and standard radiation treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Jan 1;31(1): 25–9.
- Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, de la Rosette J, Weissleder R. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jun 19;348(25):2491–9.
- Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MF, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol.* 2014 Jan;110(1): 104–9.
- Heesackers RA, Fütterer JJ, Hövels AM, van den Bosch HC, Scheenen TW, Hoogeveen YL, Barentsz JO. Prostate cancer evaluated with ferumoxtran-10-enhanced T2*-weighted MR Imaging at 1.5 and 3.0 T: early experience. *Radiology.* 2006 May;239(2):481–7.
- Hegemann NS, Wenter V, Spath S, Kusumo N, Li M, Bartenstein P, Fendler WP, Stief C, Belka C, Ganswindt U. Distribution of prostate nodes: a PET/CT-derived anatomic atlas of prostate cancer patients before and after surgical treatment. *Radiat Oncol.* 2016 Mar 11;11: 37.
- Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* 2002 Apr;167(4):1681–6.
- Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Häggman M, Andersson SO, Spångberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlén BJ; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2002 Sep 12;347(11): 781–9.
- Hoskin P, Rojas A, Ostler P, Hughes R, Alonzi R, Lowe G. Single-dose high-dose-rate brachytherapy compared to two and three fractions for locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2017 Jul;124(1): 56–60.
- Hurkmans CW, Remeijer P, Lebesque JV, Mijnheer BJ. Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practice. *Radiother Oncol.* 2001 Feb;58(2): 105–20.

- Hurwitz MD, Halabi S, Archer L, McGinnis LS, Kuettel MR, DiBiase SJ, Small EJ. Combination external beam radiation and brachytherapy boost with androgen deprivation for treatment of intermediate-risk prostate cancer: long-term results of CALGB 99809. *Cancer*. 2011 Dec 15;117(24):5579–88.
- Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, Wilding G, Prescott S, Kanaga Sundaram S, Small EJ, Dawson NA, Donnelly BJ, Venner PM, Vaishampayan UN, Schellhammer PF, Quinn DI, Raghavan D, Ely B, Moinpour CM, Vogelzang NJ, Thompson IM Jr. Interim versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1314–25.
- Incrocci L, Wortel RC, Alemany WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, Jager H, Heemsbergen W, Heijmen B, Pos F. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1061–9.
- James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Ritchie AWS, Amos CL, Gilson C, Jones RJ, Matheson D, Millman R, Attard G, Chowdhury S, Cross WR, Gillissen S, Parker CC, Russell JM, Berthold DR, Brawley C, Adab F, Aung S, Birtle AJ, Bowen J, Brock S, Chakraborti P, Ferguson C, Gale J, Gray E, Hingorani M, Hoskin PJ, Lester JF, Malik ZI, McKinna F, McPhail N, Money-Kyrle J, O'Sullivan J, Parikh O, Protheroe A, Robinson A, Srihari NN, Thomas C, Wagstaff J, Wylie J, Zarkar A, Parmar MKB, Sydes MR; STAMPEDE Investigators. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):338–51.
- James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, Parker CC, Russell JM, Attard G, de Bono J, Cross W, Jones RJ, Thalmann G, Amos C, Matheson D, Millman R, Alzouebi M, Beesley S, Birtle AJ, Brock S, Cathomas R, Chakraborti P, Chowdhury S, Cook A, Elliott T, Gale J, Gibbs S, Graham JD, Hetherington J, Hughes R, Laing R, McKinna F, McLaren DB, O'Sullivan JM, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Robinson AJ, Srihari N, Srinivasan R, Staffurth J, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Wagstaff J, Parmar MK; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 19;387(10024):1163–77.
- Kalbasi A, Li J, Berman A, Swisher-McClure S, Smaldone M, Uzzo RG, Small DS, Mitra N, Bekelman JE. Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2015 Oct;1(7):897–906.
- Katz MS, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Fuks Z, Hummer A, Leibel SA. Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Feb 1;21(3):483–9.
- Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, Ross AE, Pomerantz MM, Nguyen PL, Shaikh T, Tran PT, Sandler KA, Stock RG, Merrick GS, Demanes DJ, Spratt DE, Abu-Isa EI, Wedde TB, Lilleby W, Krauss DJ, Shaw GK, Alam R, Reddy CA, Stephenson AJ, Klein EA, Song DY, Tosoian JJ, Hegde JV, Yoo SM, Fiano R, D'Amico AV, Nickols NG, Aronson WJ, Sadeghi A, Greco S, Deville C, McNutt T, DeWeese TL, Reiter RE, Said JW, Steinberg ML, Horwitz EM, Kupelian PA, King CR. Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients With Gleason Score 9–10 Prostate Cancer. *JAMA*. 2018 Mar 6;319(9):896–905.
- Kneebone A, Mameghan H, Bolin T, Berry M, Turner S, Kearsley J, Graham P, Fisher R, Delaney G. Effect of oral sucralose on late rectal injury associated with radiotherapy for prostate cancer: A double-blind, randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Nov 15;60(4):1088–97.
- Krongrad A, Lai H, Lai S. Survival after radical prostatectomy. *JAMA*. 1997 Jul 2;278(1):44–6.
- Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jan 1;70(1):67–74.
- Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jan 1;58(1):25–33.
- Kupelian PA, Thakkar VV, Khuntia D, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Dec 1;63(5):1463–8.
- Kwan W, Pickles T, Duncan G, Liu M, Agranovich A, Berthelet E, Keyes M, Kim-Sing C, Morris WJ, Paltiel C. PSA failure and the risk of death in prostate cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Nov 15;60(4):1040–6.
- Laramore GE, Krall JM, Thomas FJ, Russell KJ, Maor MH, Hendrickson FR, Martz KL, Griffin TW, Davis LW. Fast neutron radiotherapy for locally advanced prostate cancer. Final report of Radiation Therapy Oncology Group randomized clinical trial. *Am J Clin Oncol*. 1993 Apr;16(2):164–7.
- Lattanzi JP, Hanlon AL, Hanks GE. Early stage prostate cancer treated with radiation therapy: stratifying an intermediate risk group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Jun 1;38(3):569–73.
- Lawton CA, Bae K, Pilepich M, Hanks G, Shipley W. Long-term treatment sequelae after external beam irradiation with or without hormonal manipulation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of radiation therapy oncology group studies 85–31, 86–10, and 92–02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Feb 1;70(2):437–41.

- Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, Rotman M, Jones C, Asbell S, Valicenti R, Hahn S, Thomas CR Jr. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Nov 1;69(3):646–55.
- Lawton CA, Winter K, Byhardt R, Sause WT, Hanks GE, Russell AH, Rotman M, Porter A, McGowan DG, DelRowe JD, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (results based on a national prospective randomized trial, RTOG85-31). *Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Jul 15;38(5): 931–9.
- Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial *Radiation Therapy Oncology Group 85-31. J Clin Oncol.* 2005 Feb 1;23(4): 800–7.
- Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Pilepich MV. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Mar 15;49(4): 937–46.
- Lawton CA, Yan Y, Lee WR, Gillin M, Firat S, Baikadi M, Crook J, Kuettel M, Morton G, Sandler H. Long-term results of an RTOG Phase II trial (00-19) of external-beam radiation therapy combined with permanent source brachytherapy for intermediate-risk clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Apr 1;82(5): e795–801.
- Lukka H, Hayter C, Julian JA, Warde P, Morris WJ, Gospodarowicz M, Levine M, Sathya J, Choo R, Prichard H, Brundage M, Kwan W. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 1;23(25): 6132–8.
- Major T, Polgár C, Jorgo K, Stelczar G, Ágoston P. Dosimetric comparison between treatment plans of patients treated with low-dose-rate vs. high-dose-rate interstitial prostate brachytherapy as monotherapy: Initial findings of a randomized clinical trial. *Brachytherapy.* 2017 May–Jun;16(3): 608–15.
- Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, Lane JA, Noble S, Oliver SE, Evans S, Sterne JAC, Holding P, Ben-Shlomo Y, Brindle P, Williams NJ, Hill EM, Ng SY, Toole J, Tazewell MK, Hughes LJ, Davies CF, Thorn JC, Down E, Davey Smith G, Neal DE, Hamdy FC; CAP Trial Group. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Mar 6;319(9):883–95.
- McPartlin AJ, Glicksman R, Pintilie M, Tsuiji D, Mok G, Bayley A, Chung P, Bristow RG, Gospodarowicz MK, Catton CN, Milosevic M, Warde PR. PMH 9907: Long-term outcomes of a randomized phase 3 study of short-term bicalutamide hormone therapy and dose-escalated external-beam radiation therapy for localized prostate cancer. *Cancer.* 2016 Aug 15;122(16): 2595–03.
- Mirhadi AJ, Zhang Q, Hanks GE, Lepor H, Grignon DJ, Peters CA, Rosenthal SA, Zeitzer K, Radwan JS, Lawton C, Parliament MB, Reznik RS, Sandler HM. Effect of Long-Term Hormonal Therapy (vs Short-Term Hormonal Therapy): A Secondary Analysis of Intermediate-Risk Prostate Cancer Patients Treated on NRG Oncology RTOG 9202. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Mar 1;97(3): 511–5.
- Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, Duncan G, Morton G, Hamm J, Murray N. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Jun 1;98(2):275–85.
- Munro NP, Al-Qaisieh B, Bownes P, Smith J, Carey B, Bottomley D, Ash D, Henry AM. Outcomes from Gleason 7, intermediate risk, localized prostate cancer treated with Iodine-125 monotherapy over 10 years. *Radiother Oncol.* 2010 Jul;96(1): 34–7.
- Murphy GP, Mettlin C, Menck H, Winchester DP, Davidson AM. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *J Urol.* 1994 Nov;152(5 Pt 2): 1817–9.
- Myers RP, Larson-Keller JJ, Bergstralh EJ, Zincke H, Oesterling JE, Lieber MM. Hormonal treatment at time of radical retropubic prostatectomy for stage D1 prostate cancer: results of long-term followup. *J Urol.* 1992 Mar;147(3 Pt 2): 910–5.
- Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA.* 1993 Jan 6;269(1):57–60.
- Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, Lambert B, Delrue L, Bultijnck R, Claeys T, Goetghebeur E, Villeirs G, De Man K, Ameye F, Billiet I, Joniau S, Vanhaverbeke F, De Meerleer G. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Feb 10;36(5):446–53.
- Pan HY, Jiang J, Hoffman KE, Tang C, Choi SL, Nguyen QN, Frank SJ, Anscher MS, Shih YT, Smith BD. Comparative Toxicities and Cost of Intensity-Modulated Radiotherapy, Proton Radiation, and Stereotactic Body Radiotherapy Among Younger Men With Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 21; JCO2017755371.
- Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy

- to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology*. 1994 May;43(5):649–59.
- Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*. 1993 Jul;150(1):110–4.
- Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, Stephani S. Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1982 Sep;128(3):502–4.
- Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JH, Incrocci L, Lebesque JV. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13): 1990–6.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15): 1513–20.
- Pilepich MV, Krall JM, Johnson RJ, Sause WT, Perez CA, Zininger M, Martz K. Extended field (periaortic) irradiation in carcinoma of the prostate--analysis of RTOG 75-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986 Mar;12(3): 345–51.
- Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Porter A, Shipley WU, Grignon D. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol*. 1997 Mar;15(3): 1013–21.
- Pilepich MV, Krall JM, al-Sarraf M, John MJ, Doggett RL, Sause WT, Lawton CA, Abrams RA, Rotman M, Rubin P, et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology*. 1995 Apr;45(4):616–23.
- Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug 1;50(5): 1243–52.
- Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konkiski AA, Stoyanova R, Movsas B, Greenberg RE, Uzzo RG, Ma C, Buyyounouski MK. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31): 3860–8.
- Pollack A, Zagars GK, Kopplin S. Radiotherapy and androgen ablation for clinically localized high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Apr 30;32(1): 13–20.
- Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, Starkschall G, Rosen I. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Dec 1;18(23): 3904–11.
- Pollack A, Zagars GK. External beam radiotherapy dose response of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Dec 1;39(5): 1011–8.
- Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Le Prise E, Wagner JP, Azria D, Beckendorf V, Suchaud JP, Bernier V, Perol D, Carrie C. Is There a Role for Pelvic Irradiation in Localized Prostate Adenocarcinoma? Update of the Long-Term Survival Results of the GETUG-01 Randomized Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Nov 15;96(4): 759–69.
- Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, Wagner JP, Hay MH, Beckendorf V, Suchaud JP, Pabot du Chatelard PM, Bernier V, Voirin N, Perol D, Carrie C. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 1;25(34):5366–73.
- Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, Kupelian PA. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiation Oncol*. 2004 Apr;71(1): 29–33.
- Randomized Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, Shah AB, D'Souza DP, Michalski JM, Dayes IS, Seaward SA, Hall WA, Nguyen PL, Pisansky TM, Faria SL, Chen Y, Koontz BF, Paulus R, Sandler HM. Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 10;34(20): 2325–32.
- Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, Hoffman RM, Potosky AL, Stanford JL, Stroup AM, Van Horn RL, Penson DF. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jan 31;368(5): 436–45.
- Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, Rotman M, Jones C, Asbell SO, Valicenti RK, Han S, Thomas CR Jr, Shipley WS; Radiation Therapy Oncology Group 9413. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol*. 2003 May 15;21(10): 1904–11.
- Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):965–74.
- Roach M 3RD, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Terry R, Grignon D, Lawton C, Shipley W, Cox J. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jun 1;47(3): 617–27.

- Roach M 3rd, Marquez C, Yuo HS, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, Navvab Z, Carroll PR. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994 Jan 1;28(1):33–7.
- Rodda S, Morris WJ, Hamm J, Duncan G. ASCENDE-RT: An Analysis of Health-Related Quality of Life for a Randomized Trial Comparing Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost With Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Jul 1;98(3): 581–9.
- Russell KJ, Caplan RJ, Laramore GE, Burnison CM, Maor MH, Taylor ME, Zink S, Davis LW, Griffin TW. 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.* 1994 Jan 1;28(1): 47–54.
- Russell KJ, Caplan RJ, Laramore GE, Burnison CM, Maor MH, Taylor ME, Zink S, Davis LW, Griffin TW. 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.* 1994 Jan 1;28(1): 47–54.
- Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW, Crawford ED, Koshy M, Sher DJ, Mahmood U, Chen RC, Chapin BF, Kavanagh BD, Pugh TJ. Improved Survival With Prostate Radiation in Addition to Androgen Deprivation Therapy for Men With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Aug 20;34(24): 2835–42.
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efsthathiou E, Pantuck A, Winkquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013 Jan 10;368(2): 138–48.
- Sartor O, de Bono JS. Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Apr 26;378(17):1653–4.
- Sasse AD, Sasse E, Carvalho AM, Macedo LT. Androgenic suppression combined with radiotherapy for the treatment of prostate adenocarcinoma: a systematic review. *BMC Cancer.* 2012 Feb 2;12: 54.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012 Sep 27;367(13): 1187–97.
- Schild MH, Schild SE, Wong WW, Vora SA, Keole SR, Vargas CE, Daniels TB, Ezzell GA, Nguyen BD, Roarke MC. A Prospective Trial of Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) Incorporating a Simultaneous Integrated Boost for Prostate Cancer: Long-term Outcomes Compared With Standard Image Guided IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Apr 1;97(5): 1021–5.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Mänttinen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A; ESRPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014 Dec 6;384(9959): 2027–35.
- Schulte RW, Slater JD, Rossi CJ Jr, Slater JM. Value and perspectives of proton radiation therapy for limited stage prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2000 Jan;176(1): 3–8.
- Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, Wu Y, Chang Y, Stürmer T, Holmes JA, Reeve BB, Godley PA, Carpenter WR, Chen RC. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA.* 2012 Apr 18;307(15): 1611–20.
- Shipley WU, Lu JD, Pilepich MV, Heydon K, Roach M, Wolkov HB, Sause WT, Rubin P, Lawton CA, Machtay M. Effect of a short course of neoadjuvant hormonal therapy on the response to subsequent androgen suppression in prostate cancer patients with relapse after radiotherapy: a secondary analysis of the randomized protocol RTOG 86-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Dec 1;54(5): 1302–10.
- Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, Sartor O, Patel MP, Bahary JP, Zietman AL, Pisansky TM, Zeitzer KL, Lawton CA, Feng FY, Lovett RD, Balogh AG, Souhami L, Rosenthal SA, Kerlin KJ, Dignam JJ, Pugh SL, Sandler HM; NRG Oncology RTOG. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Feb 2;376(5): 417–28.
- Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, Young RH, Shipley JW, Zietman AL, Biggs PJ, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Apr 30;32(1): 3–12.
- Slater JD, Rossi CJ Jr, Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP, Grove RI, Preston W, Slater JM. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jun 1;59(2): 348–52.
- Slater JD, Rossi CJ Jr, Yonemoto LT, Reyes-Molyneux NJ, Bush DA, Antoine JE, Miller DW, Teichman SL, Slater JM. Conformal proton therapy for early-stage prostate cancer. *Urology.* 1999 May;53(5): 978–84.
- Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, Lopez-Gitlitz A, Trudel GC, Espina BM, Shu Y, Park YC, Rackoff WR, Yu MK, Small EJ; SPARTAN Investigators.

- Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Apr 12;378(15): 1408–18.
- Soloway MS, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP Jr, Puras-Baez A. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. *J Urol*. 1995 Aug;154(2 Pt 1): 424–8.
- Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlén BJ, Holmberg L; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med*. 2002 Sep 12;347(11):790–6.
- Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ Jr, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24): 3973–8.
- Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, Teh BS, Klein EA, Kupelian PA, Roehrborn CG, Pistenmaa DA, Pacholke HD, Liauw SL, Katz MS, Leibel SA, Scardino PT, Slawin KM. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA*. 2004 Mar 17;291(11): 1325–32.
- Swanson GP, Riggs MW, Earle JD. Long-term follow-up of radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jun 1;59(2): 406–11.
- Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8): 737–46.
- Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Nov 15;57(4): 944–52.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15): 1502–12.
- Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006 Nov 15;296(19): 2329–35.
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 17;349(3):215–24.
- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2239–46.
- Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathologically T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol*. 2009 Mar;181(3): 956–62.
- Thönnessen D, Wenz F. Radiotherapeutic prophylaxis of gynecomastia. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20;23(24): 5845.
- Tombal B, Borre M, Rathenborg P, Werbrout P, Van Poppel H, Heidenreich A, Iversen P, Braeckman J, Heracek J, Baskin-Bey E, Ouatas T, Perabo F, Phung D, Baron B, Hirmand M, Smith MR. Long-term Efficacy and Safety of Enzalutamide Monotherapy in Hormone-naïve Prostate Cancer: 1- and 2-Year Open-label Follow-up Results. *Eur Urol*. 2015 Nov;68(5): 787–94.
- Tyrrell CJ, Payne H, See WA, McLeod DG, Wirth MP, Iversen P, Armstrong J, Morris C; 'Casodex' Early Prostate Cancer Trialists Group. Bicalutamide ('Casodex') 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localised or locally advanced prostate cancer: results from the randomised Early Prostate Cancer Programme. *Radiat Oncol*. 2005 Jul;76(1): 4–10.
- Urology. 2001 Aug;58(2): 146–51.
- Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Aug 1;74(5): 1405–18.
- Vogelius IR, Bentzen SM. Dose Response and Fractionation Sensitivity of Prostate Cancer After External Beam Radiation Therapy: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Mar 15;100(4): 858–65.
- Waldstein C, Dörr W, Pötter R, Widder J, Goldner G. Post-operative radiotherapy for prostate cancer : Morbidity of local-only or local-plus-pelvic radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2018 Jan;194(1): 23–30.
- Warlick C, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Carter HB. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Mar 1;98(5): 355–7.
- Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Stöckle M, Rübe C, Rebmann U, Kälble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hofmann R, Engenhart-Cabillir R, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol*. 2014 Aug;66(2):243–50.
- Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Souchon R, Stöckle M, Rübe C, Weissbach L, Althaus P, Rebmann U, Kälble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K. Phase III

- postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 20;27(18): 2924–30.
- Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, Gingrich JR, Wei JT, Gilhooly P, Grob BM, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Sharifi R, Blank W, Pandya P, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):203–13.
- Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, Aronson WJ, Brawer MK. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):132–42.
- Wirth M, Tyrrell C, Wallace M, Delaere KP, Sánchez-Chapado M, Ramon J, Hetherington J, Pina F, Heynes CF, Borchers TM, Morris T, Stone A. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression.
- Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, Di Matteo AC, Holloway RH, Fowler J. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Dec 1;81(5): 1271–8.
- Yeoh EE, Holloway RH, Fraser RJ, Botten RJ, Di Matteo AC, Butters J, Weerasinghe S, Abeyasinghe P. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: updated results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Nov 15;66(4): 1072–83.
- Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Addition of radiation therapy to androgen ablation improves outcome for subclinically node-positive prostate cancer. *Urology*. 2001 Aug;58(2): 233–9.
- Zagars GK, von Eschenbach AC, Ayala AG, Schultheiss TE, Sherman NE. The influence of local control on metastatic dissemination of prostate cancer treated by external beam megavoltage radiation therapy. *Cancer*. 1991 Dec 1;68(11): 2370–7.
- Zelevsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippey AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2006 Oct;176(4 Pt 1): 1415–9.
- Zelevsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, Reuter VE, Venkatraman ES, Leibel SA. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol*. 2001 Sep;166(3): 876–81.
- Zelevsky MJ, Leibel SA, Kutcher GJ, Fuks Z. Three -dimensional conformal radiotherapy and dose escalation: where do we stand? *Semin Radiat Oncol*. 1998 Apr;8(2): 107–14.
- Zelevsky MJ, Lyass O, Fuks Z, Wolfe T, Burman C, Ling CC, Leibel SA. Predictors of improved outcome for patients with localized prostate cancer treated with neoadjuvant androgen ablation therapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol*. 1998 Oct;16(10):3380–5.
- Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, Bush DA, Lunt M, Spiegel DY, Skowronski R, Jabola BR, Rossi CJ. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7): 1106–11.
- Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Sep 14;294(10): 1233–9.
- Zincke H, Utz DC, Thulé PM, Taylor WF. Treatment options for patients with stage D1 (T0-3,N1-2,M0) adenocarcinoma of prostate. *Urology*. 1987 Oct;30(4):307–15.

Kap. 16

- Aghajanian, C., et al., OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*, 2012. 30(17): p. 2039–45.
- Aghajanian, C., et al., Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2015. 139(1): p. 10–6.
- Burger, R.A., et al., Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2011. 365(26): p. 2473–83.
- Burger, R.A., et al., Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol*, 2013. 131(1): p. 21–6.
- Cetin, I., V. Cozzi, and P. Antonazzo, Infertility as a cancer risk factor - a review. *Placenta*, 2008. 29 Suppl B: p. 169–77.
- Chang, S.J., et al., Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 2013. 130(3): p. 493–8.
- De Felice F, Marchetti C, Di Mino A, Palaia I, Benevento I, Musella A, Musio D, Tombolini V. Recurrent Ovarian Cancer: The Role of Radiation Therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 May;27(4):690–5. doi: 10.1097/IGC.0000000000000958. Review.
- du Bois, A., et al., A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003. 95(17): p. 1320–9.

- du Bois, A., et al., Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*, 2009. 115(6): p. 1234–44.
- du Bois, A., J.P. Neijt, and J.T. Thigpen, First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer—a new standard of care? *Ann Oncol*, 1999. 10 Suppl 1: p. 35–41.
- Einhorn N, Tropé C, Ridderheim M, Boman K, Sorbe B, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in ovarian cancer. *Acta Oncol*. 2003;42(5-6):562–6. Review.
- Evans AT 3rd, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol*. 1980 Feb;55(2):231–8.
- Fotopoulou C, Savvatis K, Braicu EI, Brink-Spalink V, Darb-Esfahani S, Lichtenegger W, Sehoul J. Adult granulosa cell tumors of the ovary: tumor dissemination pattern at primary and recurrent situation, surgical outcome. *Gynecol Oncol*. 2010 Nov;119(2):285–90. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.06.031. Epub 2010 Jul 15.
- Fyles AW, Dembo AJ, Bush RS, Levin W, Manchul LA, Pringle JF, Rawlings GA, Sturgeon JF, Thomas GM, Simm J. Analysis of complications in patients treated with abdomino-pelvic radiation therapy for ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;22(5):847–51.
- Gadducci, A., et al., Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*, 2007. 17(1): p. 21–31.
- Harter, P., et al., Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. 2006(1068-9265
- Horowitz, N.S., et al., Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. *J Clin Oncol*, 2015. 33(8): p. 937–43.
- Jacobs, I.J., et al., Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. 387(10022): p. 945–56.
- Jordan, S.J., et al., Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. *Int J Cancer*, 2008. 122(7): p. 1598–603.
- Karlan, B.Y., et al., Peritoneal serous papillary carcinoma, a phenotypic variant of familial ovarian cancer: implications for ovarian cancer screening. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. 180(4): p. 917–28.
- Kew, F., et al., Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(6): p. CD006119.
- Kinkel, K., et al., Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization—meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology*, 2005. 236(1): p. 85–94.
- Menon, U., et al., Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *J Clin Oncol*, 2015. 33(18): p. 2062–71.
- Nam, E.J., et al., Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol*, 2010. 116(3): p. 389–94.
- Olsen, C.M., et al., Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2007. 43(4): p. 690–709.
- Oza, A.M., et al., Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(8): p. 928–36.
- Perren, T.J., et al., A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2011. 365(26): p. 2484–96.
- Petit T1, Velten M, d'Hombres A, Marchal C, Montbarbon X, Mornex F, Quetin P, Gérard JP, Romestaing P, Carrie C. Long-term survival of 106 stage III ovarian cancer patients with minimal residual disease after second-look laparotomy and consolidation radiotherapy. *Gynecol Oncol*. 2007 Jan;104(1):104–8. Epub 2006 Sep 20.
- Pickel H, Lahousen M, Petru E, Stettner H, Hackl A, Kapp K, Winter R: Consolidation radiotherapy after carboplatin-based chemotherapy in radically operated advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1999 Feb;72(2):215–9. Rustin, G.J., et al., Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*, 2010. 376(9747): p. 1155–63.
- Sorbe B; Swedish-Norwegian Ovarian Cancer Study Group. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: a randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2003 May-Jun;13(3):278–86.
- Stark, D., et al., Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(3): p. 236–43.
- Timmerman, D., et al., Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000. 16(5): p. 500–5.
- Whelan TJ1, Dembo AJ, Bush RS, Sturgeon JF, Fine S, Pringle JF, Rawlings GA, Thomas GM, Simm J. Complications of whole abdominal and pelvic radiotherapy following chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;22(5):853–8.

WHO and IARC, HORMONAL CONTRACEPTION AND POST-MENOPAUSAL HORMONAL THERAPY. Vol. 72. 1999.

Kap. 17

- Arians N, Foerster R, Rom J, Uhl M, Roeder F, Debus J, Lindel K. Outcome of patients with local recurrent gynecologic malignancies after resection combined with intraoperative electron radiation therapy (IOERT). *Radiat Oncol*. 2016 Mar 18;11:44. doi: 10.1186/s13014-016-0622-x.
- Backes FJ, Martin DD. Intraoperative radiation therapy (IORT) for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2015 Aug;138(2):449–56. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.05.030. Epub 2015 May 29.
- Barney, B., et al. (2009). "Does radiotherapy or lymphadenectomy improve survival in endometrial stromal sarcoma?" *Int J Gynecol Cancer* 19(7):1232–8.
- Blake P, Swart AM, Orton J, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:137–46.
- Burke, W.M., et al., Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol*, 2014. 134(2): p. 385–92.
- Benedetti Panici, P., et al., Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, 2008. 100(23): p. 1707–16.
- Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JW, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Smit VT, Nout RA. Substantial lymph-vascular space invasion (LVI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer—A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer*. 2015 Sep;51(13):1742–50. doi: 10.1016/j.ejca.2015.05.015. Epub 2015 Jun 3.
- Cantrell, L. A., et al. (2012). "A multi-institutional cohort study of adjuvant therapy in stage I-II uterine carcinosarcoma." *Gynecol Oncol* 127(1):22–6.
- Creutzberg, C.L., et al., Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol*, 2003. 89(2): p. 201–9.
- Creutzberg, C.L., et al., Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 81(4): p. e631–8.
- de Boer SM1, Powell ME2, Mileschkin L3, Katsaros D4, Bessette P5, Haie-Meder C6, Ottevanger PB7, Ledermann JA8, Khaw P9, Colombo A10, Fyles A11, Baron MH12, Kitchener HC13, Nijman HW14, Kruitwagen RF15, Nout RA16, Verhoeven-Adema KW17, Smit VT18, Putter H19, Creutzberg CL16; PORTEC study group. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1114–26. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30120-6. Epub 2016 Jul 7.
- de Boer SM1, Powell ME2, Mileschkin L3, Katsaros D4, Bessette P5, Haie-Meder C6, Ottevanger PB7, Ledermann JA8, Khaw P9, Colombo A10, Fyles A11, Baron MH12, Jürgenliemk-Schulz IM13, Kitchener HC14, Nijman HW15, Wilson G16, Brooks S17, Carinelli S18, Provencher D19, Hanzen C20, Lutgens LCHW21, Smit VTHBM22, Singh N23, Do V24, D'Amico R10, Nout RA25, Feeney A8, Verhoeven-Adema KW26, Putter H27, Creutzberg CL25; PORTEC study group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Mar;19(3):295–309. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30079-2. Epub 2018 Feb 12.
- Foley OW1, Rauh-Hain JA, Clark RM, Goodman A, Growdon WB, Boruta DM, Schorge JO, Del Carmen MG. Intraoperative Radiation Therapy in the Management of Gynecologic Malignancies. *Am J Clin Oncol*. 2016 Aug;39(4):329–34. doi: 10.1097/COC.000000000000063.
- Gerszten K1, Faul C, Kounelis S, Huang Q, Kelley J, Jones MW. The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol*. 1998 Jan;68(1):8–13.
- Greven K1, Winter K, Underhill K, Fontenesi J, Cooper J, Burke T. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Oct;103(1):155–9. Epub 2006 Mar 20.
- Hogberg, T., et al., Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. *Eur J Cancer*, 2010. 46(13): p. 2422–31.
- Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD003175. doi: 10.1002/14651858.CD003175.pub2. Review.
- Kadkhodayan, S., et al., Accuracy of 18-F-FDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol*, 2013. 128(2): p. 397–404.
- Keys, H.M., et al., A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2004. 92(3): p. 744–51.
- Kitchener, H., et al., Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*, 2009. 373(9658): p. 125–36.
- Kong, A., et al., Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2012. 104(21): p. 1625–34.
- Lee CM1, Szabo A, Shrieve DC, Macdonald OK, Gaffney DK. Frequency and effect of adjuvant radiation therapy among women with stage I endometrial adenocarcinoma. *JAMA*. 2006 Jan 25;295(4):389–97.
- Maggi R1, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, Colombo A, Fossati R. Adjuvant chemotherapy vs

- radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer*. 2006 Aug 7;95(3): 266–71. Epub 2006 Jul 25
- Nout, R.A., et al., Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) trial. *J Clin Oncol*, 2011. 29(13): p. 1692–700.
- Papadia A, Bellati F, Ditto A, Bogani G, Gasparri ML, Di Donato V, Martinelli F, Lorusso D, Benedetti Panici P, Raspagliesi F. Surgical Treatment of Recurrent Endometrial Cancer: Time for a Paradigm Shift. *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec;22(13):4204–10. doi: 10.1245/s10434-015-4504-5. Epub 2015 Mar 17.
- Park JY, Nam JH, Kim YT, Kim YM, Kim JH, Kim DY, Sohn I, Lee SW, Sung CO, Kim KR Poor prognosis of uterine serous carcinoma compared with grade 3 endometrioid carcinoma in early stage patients. *Virchows Arch*. 2013 Mar;462(3):289–96. doi: 10.1007/s00428-013-1382-8. Epub 2013 Feb 17.
- Powell, M. A., et al. (2010). "Phase II evaluation of paclitaxel and carboplatin in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study." *J Clin Oncol* 28(16):2727–31.
- Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA; Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 1;24(1):36–44. Epub 2005 Dec 5.
- Reed, N. S., et al. (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(6):808–18
- Sampath, S., et al. (2010). "The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76(3):728–34.
- Sartori, E., et al., Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecol Oncol*, 2007. 107(1 Suppl 1): p. S241–7.
- Schick, U., et al. (2012). "Outcome and prognostic factors in endometrial stromal tumors: a Rare Cancer Network study." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(5): e757–63.
- Smith, C.J., et al., Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer. *Gynecol Oncol*, 2007. 107(1): p. 124–9.
- Sorbe, B., et al., Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer*, 2009. 19(5): p. 873–8.
- Sutton G, Axelrod JH, Bundy BN, Roy T, Homesley HD, Malfetano JH, Mychalczak BR, King ME. Whole abdominal radiotherapy in the adjuvant treatment of patients with stage III and IV endometrial cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2005 Jun;97(3):755–63.
- The ASTEC/EN.5 writing committee on behalf of the ASTEC/EN.5 Study Group, Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. 2009. 373: p. 137–46.
- TNM-Klassifikation maligner Tumoren. *Endometriumkarzinom*. 7th ed. TNM-Klassifikation maligner Tumoren, ed. Wittekind C. and H.J. Meyer. 2017, Weinheim: Wiley-VCH.
- Todo, Y., et al., Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*, 2010. 375(9721): p. 1165–72.

Kap. 18

- Arbyn M et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition—summary document. *Ann Oncol*, 2010. 21(3): p. 448–58.
- Chereau E et al. The role of completion surgery after concurrent radiochemotherapy in locally advanced stages IB2–IIB cervical cancer. *Anticancer Res*, 2013. 33(4): p. 1661–6.
- Colombo PE et al. Total laparoscopic radical hysterectomy for locally advanced cervical carcinoma (stages IIB, IIA and bulky stages IB) after concurrent chemoradiation therapy: surgical morbidity and oncological results. *Gynecol Oncol*, 2009. 114(3): p. 404–9.
- Dargent D, Martin X, Sacchetti A, Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer*. 2000 Apr 15;88(8):1877–82. PMID: 10760765
- Dominello MM, Nalichowski A, Paximadis P et al. Limitations of the bowel bag contouring technique in the definitive treatment of cervical cancer. *Practical radiation oncology* 2014;4:e15–20.
- Dunst, J et al. Anemia in cervical cancers: impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. 56(3): p. 778–87.
- Ferrandina G et al. Preoperative concomitant chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: safety, outcome, and prognostic measures. *Gynecol Oncol*, 2007. 107(1 Suppl 1): p. S127–32.
- Frazer IH, Leggatt GR, Mattarollo SR. Prevention and treatment of papillomavirus-related cancers through immunization. *Annu Rev Immunol*, 2011. 29: p. 111–38.
- Green J et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): p. CD002225.
- Kim HS et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 2013. 39(2): p. 115–24.
- Lim K, Small W, Jr., Portelance L et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:348–55.

- Long HJ, 3rd et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 2005. 23(21): p. 4626–33.
- Lorvidhaya V et al. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. 55(5): p. 1226–32.
- Lukka H et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer—a meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2002. 14(3): p. 203–12.
- Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H et al. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *Br J Cancer*. 2013 May 28;108(10):1957–63. doi: 10.1038/bjc.2013.179. Epub 2013 May 2.
- Marks LB, Yorke ED, Jackson A et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S10–9.
- Marnitz S1, Schram J, Budach V, Sackerer I, Vercellino GF, Sehouli J, Köhler C. Extended field chemoradiation for cervical cancer patients with histologically proven para-aortic lymph node metastases after laparoscopic lymphadenectomy. *Strahlenther Onkol*. 2015 May;191(5):421–8. doi: 10.1007/s00066-014-0785-z. Epub 2014 Nov 21.
- Monk BJ et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2009. 27(28): p. 4649–55.
- Moore KN et al. Vesicovaginal fistula formation in patients with Stage IVA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2007. 106(3): p. 498–501.
- Morice P et al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer. *Oncologist*, 2012. 17(1): p. 64–71.
- Nagy VM, Ordeanu C, Coza O, Alin CR, Traila A, Todor N. Randomized phase 3 trial comparing 2 cisplatin dose schedules in 326 patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: longterm follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Nov;22(9):1538–44. doi: 10.1097/IGC.0b013e318270590a.
- NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines) 1.2018 Cervical Cancer.pdf.2018 25.10.2017]; Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.
- Peters WA 3rd et al. 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*, 2000. 18(8): p. 1606–13.
- Qiao L, Cheng J, Liang N et al. A comparative dosimetric study of volumetric modulated arc therapy vs. fixed field intensity-modulated radiotherapy in postoperative irradiation of stage IB-IIA high-risk cervical cancer. *Oncol Lett* 2016;11:959–64.
- Rogers L et al. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD007583.pub3.
- Rosa Daniela D et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD005342.pub3.
- Rotman M. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 65(1): p. 169–76.
- Ryzewska L et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 12: p. CD007406.
- S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom Version 1.0 – September 2014 AWMF-Registernummer 032/0330L
- Sedlis A. 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*, 1999. 73(2): p. 177–83.
- Small W, Jr., Mell LK, Anderson P et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:428–34.
- Thomas G et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2008. 108(2): p. 317–25.
- Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11:47–52.
- Wen H et al. A prospective randomized controlled study on multiple neoadjuvant treatments for patients with stage IB2 to IIA cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2012. 22(2): p. 296–302.
- Wittekind C, Meyer H. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 2017, Weinheim: Wiley-VCH Verlag.

Kap. 19

- Dalrymple JL, Russell AH, Lee SW, Scudder SA, Leiserowitz GS, Kinney WK, Smith LH: Chemoradiation for primary invasive squamous carcinoma of the vagina. *Int J Gynecol Cancer* 2004, 14(1):110–7.
- Damast S, Takiar V, McCarthy S, Higgins SA: Treatment of early stage vaginal cancer with EBRT and MRI-based

- intracavitary brachytherapy: A retrospective case review. *Gynecol Oncol Rep* 2016, 17:89–92.
- de Crevoisier R, Sanfilippo N, Gerbaulet A, Morice P, Pomet C, Castaigne D, Pautier P, Lhomme C, Duvillard P, Haie-medec C: Exclusive radiotherapy for primary squamous cell carcinoma of the vagina. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2007, 85(3):362–70.
- Greenwalt JC, Amdur RJ, Morris CG, Morgan LS, Castagno J, Markham MJ, Rich S, Yeung AR: Outcomes of Definitive Radiation Therapy for Primary Vaginal Carcinoma. *American journal of clinical oncology* 2015, 38(6): 583–7.
- Hiniker SM, Roux A, Murphy JD, Harris JP, Tran PT, Kapp DS, Kidd EA: Primary squamous cell carcinoma of the vagina: prognostic factors, treatment patterns, and outcomes. *Gynecol Oncol* 2013, 131(2):380–5.
- Jang WI, Wu HG, Ha SW, Kim HJ, Kang SB, Song YS, Park NH, Kim JW: Definitive radiotherapy for treatment of primary vaginal cancer: effectiveness and prognostic factors. *Int J Gynecol Cancer* 2012, 22(3):521–7.
- Laliscia C, Fabrini MG, Delishaj D, Coraggio G, Morganti R, Tana R, Paiar F, Gadducci A: Concomitant External-beam Irradiation and Chemotherapy Followed by High-dose Rate Brachytherapy Boost in the Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Vagina: A Single-Center Retrospective Study. *Anticancer research* 2016, 36(4):1885–9.
- Lian J, Dundas G, Carlone M, Ghosh S, Pearcey R: Twenty-year review of radiotherapy for vaginal cancer: an institutional experience. *Gynecol Oncol* 2008, 111(2):298–306.
- Rajagopalan MS, Xu KM, Lin JF et al. Adoption and impact of concurrent chemoradiation therapy for vaginal cancer: a National Cancer Data Base (NCDB) study. *Gynecol Oncol* 2014;135:495–502.
- S2k-Level, AWMF Registry No. 015/059, August 2015). www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-059.html
- Kap. 20**
- Bloemers MC, Portelance L, Ruo R et al. A dosimetric evaluation of dose escalation for the radical treatment of locally advanced vulvar cancer by intensity-modulated radiation therapy. *Med Dosim* 2012;37: 310–3.
- Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986;68: 733–40.
- Klemm P, Marnitz S, Kohler C et al. Clinical implication of laparoscopic pelvic lymphadenectomy in patients with vulvar cancer and positive groin nodes. *Gynecol Oncol* 2005;99: 101–5.
- Kunos C, Simpkins F, Gibbons H et al. Radiation therapy compared with pelvic node resection for nodepositive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;114: 537–46.
- Landrum LM, Skaggs V, Gould N et al. Comparison of outcome measures in patients with advanced squamous cell carcinoma of the vulva treated with surgery or primary chemoradiation. *Gynecol Oncol* 2007.
- Lee LJ, Damato AL, Viswanathan AN. Clinical outcomes of high-dose-rate interstitial gynecologic brachytherapy using real-time CT guidance. *Brachytherapy* 2012;12: 303–10.
- S2k-Leitlinien: Vulvakarzinom und seine Vorstufen, Diagnostik und Therapie Registernummer 015-059, 2015.
- Shylasree TS, Bryant A, Howells RE. Chemoradiation for advanced primary vulval cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD003752.
- Te Grootenhuys NC, van der Zee AG, van Doorn HC et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol.* 2016 Jan;140(1): 8–14. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.09.077. Epub 2015 Sep 30.
- Kap. 21**
- Cance WG, Brennan MF, Dudas ME, Huang CM und Cordon-Cardo C. Altered expression of the retinoblastoma gene product in human sarcomas. 323(21):1457–62.
- Eснаоla NF, Rubin BP, Baldini EH, Vasudevan N, Demetri GD, Fletcher CD et al. Response to chemotherapy and predictors of survival in adult rhabdomyosarcoma. 234(2):215–23.
- Ferrari A, Dileo P, Casanova M, Bertulli R, Meazza C, Gando-la L et al. Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. 98(3):571–80.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J und Thun MJ. Cancer statistics. 2007,57(1):43–66.
- Khosla D, Sapkota S, Kapoor R, Kumar R und Sharma SC. Adult rhabdomyosarcoma: Clinical presentation, treatment, and outcome, 11(4):830–4.
- Olsson H. An updated review of the epidemiology of soft tissue sarcoma. 75(311):16–20.
- Smith AH, Pearce NE, Fisher DO, Giles HJ, Teague CA und Howard JK. Soft tissue sarcoma and exposure to phenoxyherbicides and chlorophenols in New Zealand. 73(5):1111–7.
- Wannemacher, Wenz und Debus. *Strahlentherapie*. 2.A. Springer, 2013.
- Weingrad DN und Rosenberg SA. Early lymphatic spread of osteogenic and soft-tissue sarcomas. 84(2):231–40.
- Kap. 22**
- Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: Where do we stand? *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2011;47: 2431–45.
- Bernthal NM, Federman N, Eilber FR et al. Long-term results (> 25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer* 2012;118: 5888–93.

DeLaney TF, Park L, Goldberg SI et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005;61: 492–8.

Kap. 23

Adler JR, Gibbs IC, Puataweepong P, Chang SD. Visual field preservation after multisession cyberknife radiosurgery for periopic lesions. *Neurosurgery*. 2008 Feb;62 Suppl 2:733–43.

Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet*. 2004 May 22;363(9422):1665–72.

Aoki M, Abe Y, Hatayama Y, Kondo H, Basaki K. Clinical outcome of hypofractionated conventional conformation radiotherapy for patients with single and no more than three metastatic brain tumors, with noninvasive fixation of the skull without whole brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Feb 1;64(2):414–8.

Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2483–91.

Aoyama H, Shirato H, Onimaru R, Kagei K, Ikeda J, Ishii N, Sawamura Y, Miyasaka K. Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jul 1;56(3):793–800.

Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, Becker G, Meisner C, Harms D, Göbel U. Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2585–92.

Barbaro NM, Gutin PH, Wilson CB, Sheline GE, Boldrey EB, Wara WM. Radiation therapy in the treatment of partially resected meningiomas. *Neurosurgery*. 1987 Apr;20(4):525–8.

Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, Brandes AA, Kantor G, Taphoorn MJ, Hassel MB, Hartmann C, Ryan G, Capper D, Kros JM, Kurscheid S, Wick W, Enting R, Reni M, Thiessen B, Dhermain F, Bromberg JE, Feuvret L, Reijneveld JC, Chinot O, Gijtenbeek JM, Rossiter JP, Dif N, Balana C, Bravo-Marques J, Clement PM, Marosi C, Tzuk-Shina T, Nordal RA, Rees J, Lacombe D, Mason WP, Stupp R. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol*. 2016 Nov;17(11):1521–32

Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Warnick RE, Breneman JC. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jul 15;77(4):996–1001

Bouffet E, Hawkins CE, Ballourah W, Taylor MD, Bartels UK, Schoenhoff N, Tsangaris E, Huang A, Kulkarni A, Mabbot DJ, Laperriere N, Tabori U. Survival benefit for pediatric patients with recurrent ependymoma treated with reirradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1;83(5):1541–8.

Brem H, Piantadosi S, Burger PC, Walker M, Selker R, Vick NA, Black K, Sisti M, Brem S, Mohr G. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet*. 1995 Apr 22;345(8956):1008–12.

Brochier S, Galland F, Kujas M, Parker F, Gaillard S, Raftopoulos C, Young J, Alexopoulos O, Maier D, Chanson P. Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients. *Eur J Endocrinol*. 2010 Aug;163(2):193–200.

Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Barker FG 2nd, Deming R, Burri SH, Ménard C, Chung C, Stieber VW, Pollock BE, Galanis E, Buckner JC, Asher AL. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jul 26;316(4):401–9.

Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, Coons S, Ricci P, Bullard D, Brown PD, Stelzer K, Brachman D, Suh JH, Schultz CJ, Bahary JP, Fisher BJ, Kim H, Murtha AD, Bell EH, Won M, Mehta MP, Curran WJ Jr. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 2016 Apr 7;374(14):1344–55

Bulthuis VJ, Hanssens PE, Lie ST, van Overbeeke JJ. Gamma Knife radiosurgery for intracranial meningiomas: Do we need to treat the dural tail? A single-center retrospective analysis and an overview of the literature. *Surg Neurol Int*. 2014 Sep 5;5(Suppl 8):S391–5.

Calaminus G, Kortmann R, Worch J, Nicholson JC, Alapetite C, Garré ML, Patte C, Ricardi A, Saran F, Frappaz D. SIOP CNS GCT 96: final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for patients with localized disease. *Neuro Oncol*. 2013 Jun;15(6):788–96.

Castro JR, Linstadt DE, Bahary JP, Petti PL, Daftari I, Collier JM, Gutin PH, Gauger G, Phillips TL. Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977–1992. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Jul 1;29(4):647–55.

Chan JL, Lee SW, Fraass BA, Normolle DP, Greenberg HS, Junck LR, Gebarski SS, Sandler HM. Survival and failure

- patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 15;20(6):1635–42.
- Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, Arbuckle RB, Swint JM, Shiu AS, Maor MH, Meyers CA. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009 Nov;10(11):1037–44.
- Choi CY, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, Harsh GR 4th, Liebertson RE, Soltys SG. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: prospective evaluation of target margin on tumor control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Oct 1;84(2):336–42.
- Combs SE, Widmer V, Thilmann C, Hof H, Debus J, Schulz-Ertner D. Stereotactic radiosurgery (SRS): treatment option for recurrent glioblastoma multiforme (GBM). *Cancer*. 2005 Nov 15;104(10):2168–73.
- Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8863–9.
- Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, Friedman WA, Marcus RB Jr, Rhoton AL. Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Sep 1;39(2):427–36.
- Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L, Essig M, Rhein B, Thillmann CO, Wannenmacher M. Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jun 1;47(3):591–6.
- Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A, Hoess A, Schlegel W, Zuna I, Engenhart-Cabillic R, Wannenmacher M. High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 1;19(15):3547–53.
- DiBiase SJ, Kwok Y, Yovino S, Arena C, Naqvi S, Temple R, Regine WF, Amin P, Guo C, Chin LS. Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Dec 1;60(5):1515–9.
- Dirks PB, Jay V, Becker LE, Drake JM, Humphreys RP, Hoffman HJ, Rutka JT. Development of anaplastic changes in low-grade astrocytomas of childhood. *Neurosurgery*. 1994 Jan;34(1):68–78.
- dos Santos MA, de Salcedo JB, Gutiérrez Díaz JA, Calvo FA, Samblás J, Marsiglia H, Sallabanda K. Long-term outcomes of stereotactic radiosurgery for treatment of cavernous sinus meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Dec 1;81(5):1436–41.
- Duffner PK, Cohen ME, Sanford RA, Horowitz ME, Krischer JP, Burger PC, Friedman HS, Kun LE. Lack of efficacy of postoperative chemotherapy and delayed radiation in very young children with pineoblastoma. *Pediatric Oncology Group. Med Pediatr Oncol*. 1995 Jul;25(1):38–44.
- Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 May 15;21(1):109–22.
- Fallai C, Olmi P. Hyperfractionated and accelerated radiation therapy in central nervous system tumors (malignant gliomas, pediatric tumors, and brain metastases). *Radiother Oncol*. 1997 Jun;43(3):235–46.
- Flickinger JC. An integrated logistic formula for prediction of complications from radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 Oct;17(4):879–85.
- Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, Lunsford LD. Evolution in technique for vestibular schwannoma radiosurgery and effect on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Sep 1;36(2):275–80.
- Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jul 1;56(3):801–6.
- Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE, Woo S, Wheeler G, Ahern V, Krasin MJ, Fouladi M, Broniscer A, Krance R, Hale GA, Stewart CF, Dauser R, Sanford RA, Fuller C, Lau C, Boyett JM, Wallace D, Gilbertson RJ. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2006 Oct;7(10):813–20.
- Geyer JR, Spoto R, Jennings M, Boyett JM, Axtell RA, Breiger D, Broxson E, Donahue B, Finlay JL, Goldwein JW, Heier LA, Johnson D, Mazewski C, Miller DC, Packer R, Puccetti D, Radcliffe J, Tao ML, Shiminski-Maher T; Children's Cancer Group. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7621–31.
- Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, von Deimling A, Stavrinos P, Lefranc F, Lund-Johansen M, Moyal EC, Brandsma D, Henriksson R, Soffietti R, Weller M. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17(9):e383–91.
- Goldman S, Bouffet E, Fisher PG, Allen JC, Robertson PL, Chuba PJ, Donahue B, Kretschmar CS, Zhou T, Buxton AB, Pollack IF. Phase II Trial Assessing the Ability of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Second-Look Surgery to Eliminate Measurable Disease for Nongerminomatous Germ Cell Tumors: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2015 Aug 1;33(22):2464–71.
- Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB, Larson DA. Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. *J Neurosurg*. 1994 Feb;80(2):195–201.
- Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, Rowley H, Kundapur V, DeNittis A, Greenspoon JN, Konski AA, Bauman GS, Shah S, Shi W, Wendland M, Kachnic L,

- Mehta MP. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 1;32(34):3810–6.
- Grill J, Le Deley MC, Gambarelli D, Raquin MA, Couanet D, Pierre-Kahn A, Habrand JL, Doz F, Frappaz D, Gentet JC, Edan C, Chastagner P, Kalifa C; French Society of Pediatric Oncology. Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma in children under 5 years of age: a multicenter trial of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 1;19(5):1288–96.
- Hajioff D, Raut VV, Walsh RM, Bath AP, Bance ML, Guha A, Tator CH, Rutka JA. Conservative management of vestibular schwannomas: third review of a 10-year prospective study. *Clin Otolaryngol*. 2008 Jun;33(3):255–9.
- Harth S, Abo-Madyan Y, Zheng L, Siebenlist K, Herskind C, Wenz F, Giordano FA. Estimation of intracranial failure risk following hippocampal-sparing whole brain radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2013 Oct;109(1):152–8.
- Jääskeläinen J. Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg Neurol*. 1986 Nov;26(5):461–9.
- Jakacki RI, Zeltzer PM, Boyett JM, Albright AL, Allen JC, Geyer JR, Rorke LB, Stanley P, Stevens KR, Wisoff J, et al. Survival and prognostic factors following radiation and/or chemotherapy for primitive neuroectodermal tumors of the pineal region in infants and children: a report of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1995 Jun;13(6):1377–83.
- Jakacki RI, Burger PC, Zhou T, Holmes EJ, Kocak M, Onar A, Goldwein J, Mehta M, Packer RJ, Tarbell N, Fitz C, Vezina G, Hilden J, Pollack IF. Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy: a Children's Oncology Group Phase I/II study. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2648–53.
- Jenkinson MD, Javadpour M, Haylock BJ, Young B, Gillard H, Vinten J, Bulbeck H, Das K, Farrell M, Looby S, Hickey H, Preusser M, Mallucci CL, Hughes D, Gamble C, Weber DC. The ROAM/EORTC-1308 trial: Radiation versus Observation following surgical resection of Atypical Meningioma: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015 Nov 14;16:519.
- Jennings MT, Spoto R, Boyett JM, Vezina LG, Holmes E, Berger MS, Bruggers CS, Bruner JM, Chan KW, Dusenbery KE, Ettinger LJ, Fitz CR, Lafond D, Mandelbaum DE, Massey V, McGuire W, McNeely L, Moulton T, Pollack IF, Shen V. Pre-radiation chemotherapy in primary high-risk brainstem tumors: phase II study CCG-9941 of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2002 Aug 15;20(16):3431–7.
- Jiang GL, Tucker SL, Guttenberger R, Peters LJ, Morrison WH, Garden AS, Ha CS, Ang KK. Radiation-induced injury to the visual pathway. *Radiother Oncol*. 1994 Jan;30(1):17–25.
- Jung HW, Yoo H, Paek SH, Choi KS. Long-term outcome and growth rate of subtotally resected petroclival meningiomas: experience with 38 cases. *Neurosurgery*. 2000 Mar;46(3):567–74; discussion 574–5.
- Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, Mascarenhas F, Horiot JC, Parvinen LM, van Reijn M, Jager JJ, Fabrini MG, van Alphen AM, Hamers HP, Gaspar L, Noordman E, Pierart M, van Glabbeke M. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Oct 1;36(3):549–56.
- Kellogg RG, Straus DC, Choi M, Chaudhry TA, Diaz AZ, Muñoz LF. Stereotactic radiosurgery boost to the resection cavity for cerebral metastases: Report of overall survival, complications, and corticosteroid protocol. *Surg Neurol Int*. 2013 Nov 20;4(Suppl 6):S436–42.
- Kelly PJ, Lin YB, Yu AY, Alexander BM, Hacker F, Marcus KJ, Weiss SE. Stereotactic irradiation of the postoperative resection cavity for brain metastasis: a frameless linear accelerator-based case series and review of the technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jan 1;82(1):95–101.
- Kelly PJ, Sharbrough FW, Kall BA, Goerss SJ. Magnetic resonance imaging-based computer-assisted stereotactic resection of the hippocampus and amygdala in patients with temporal lobe epilepsy. *Mayo Clin Proc*. 1987 Feb;62(2):103–8.
- Khan L, Soliman H, Sahgal A, Perry J, Xu W, Tsao MN. External beam radiation dose escalation for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 19;(8):CD011475.
- Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzok-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller RP. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 10;29(2):134–41.
- Kocher M, Wilms M, Makoski HB, Hassler W, Maarouf M, Treuer H, Voges J, Sturm V, Müller RP. Alpha/beta ratio for arteriovenous malformations estimated from obliteration rates after fractionated and single-dose irradiation. *Radiother Oncol*. 2004 Apr;71(1):109–14.
- Kocher M, Wittig A, Piroth MD, Treuer H, Seegenschmiedt H, Ruge M, Grosu AL, Guckenberger M. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2014 Jun;190(6):521–32.
- Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR, Flickinger JC. Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *N Engl J Med*. 1998 Nov 12;339(20):1426–33.
- Krings T, Hans FJ, Geilprasert S, Terbrugge K. Partial "targeted" embolisation of brain arteriovenous malformations. *Eur Radiol*. 2010 Nov;20(11):2723–31.
- Krings T, Eur Radiol. 2010
- Kubicek GJ, Turtz A, Xue J, Patel A, Richards G, LaCouture T, Cappelli L, Diestelkamp T, Saraiya P, Bexon A, Lerman N, Goldman HW. Stereotactic radiosurgery for Poor

- Performance Status Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Jul 1;95(3):956–9.
- Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, Wellis G. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *J Neurosurg*. 1998 Jun;88(6):1002–8.
- Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, Grewal J, Prabhu S, Loghin M, Gilbert MR, Jackson EF. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Apr 1;79(5):1487–95. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.061.
- Linós E, Raine T, Alonso A, Michaud D. Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Oct 17;99(20):1544–50.
- Little MP, Rajaraman P, Curtis RE, Devesa SS, Inskip PD, Check DP, Linet MS. Mobile phone use and glioma risk: comparison of epidemiological study results with incidence trends in the United States. *BMJ*. 2012 Mar 8;344:e1147.
- Lou E, Sumrall AL, Turner S, Peters KB, Desjardins A, Vredenburg JJ, McLendon RE, Herndon JE 2nd, McSherry F, Norfleet J, Friedman HS, Reardon DA. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. *J Neurooncol*. 2012 Aug;109(1):63–70.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803–20.
- Marcus RB Jr, Million RR. The incidence of myelitis after irradiation of the cervical spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990 Jul;19(1):3–8.
- Mazloom A, Wolff JE, Paulino AC. The impact of radiotherapy fields in the treatment of patients with choroid plexus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Sep 1;78(1):79–84.
- McCutcheon IE. The biology of meningiomas. *J Neurooncol*. 1996 Sep;29(3):207–16.
- Merchant TE, Kun LE, Krasin MJ, Wallace D, Chintagumpala MM, Woo SY, Ashley DM, Sexton M, Kellie SJ, Ahern V, Gajjar A. Multi-institution prospective trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4 Gy) followed by conformal posterior fossa (36 Gy) and primary site irradiation (55.8 Gy) and dose-intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Mar 1;70(3):782–7.
- Miralbell R, Linggood RM, de la Monte S, Convery K, Munzenrider JE, Mirimanoff RO. The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas. *J Neurooncol*. 1992 Jun;13(2):157–64.
- Mount CW, Majzner RG, Sundaresh S, Arnold EP, Kadapakam M, Haile S, Labanieh L, Hulleman E, Woo PJ, Rietberg SP, Vogel H, Monje M, Mackall CL. Potent antitumor efficacy of anti-GD2 CAR T cells in H3-K27M+ diffuse midline gliomas. *Nat Med*. 2018 Apr 16. doi: 10.1038/s41591-018-0006-x.
- Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C, Wilson P, McColl E, Moore B, Brisbane I, Ardron D, Holt T, Morgan S, Lee C, Waite K, Bayman N, Pugh C, Sydes B, Stephens R, Parmar MK, Langley RE. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2004–14.
- Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol*. 1999 Jun;175 Suppl 2:57–63. Review.
- Murphy ES, Suh JH. Radiotherapy for vestibular schwannomas: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Mar 15;79(4):985–97.
- Nguyen JH, Chen CJ, Lee CC, Yen CP, Xu Z, Schlesinger D, Sheehan JP. Multisession gamma knife radiosurgery: a preliminary experience with a noninvasive, relocatable frame. *World Neurosurg*. 2014 Dec;82(6):1256–63.
- Niranjan A, Kano H, Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Radiosurgery for craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Sep 1;78(1):64–71.
- Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Met-saars JA, Wattendorff AR, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Jul 1;29(4):711–7.
- Oehlke O, Mix M, Graf E, Schimek-Jasch T, Nestle U, Götz I, Schneider-Fuchs S, Weyerbrock A, Mader I, Baumert BG, Short SC, Meyer PT, Weber WA, Grosu AL. Amino-acid PET versus MRI guided re-irradiation in patients with recurrent glioblastoma multiforme (GLIAA) - protocol of a randomized phase II trial (NOA 10/ARO 2013-1). *BMC Cancer*. 2016 Oct 5;16(1):769.
- O'Sullivan EP, Woods C, Glynn N, Behan LA, Crowley R, O'Kelly P, Smith D, Thompson CJ, Agha A. The natural history of surgically treated but radiotherapy-naïve nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Nov;71(5):709–14.
- Packer RJ, Ater J, Allen J, Phillips P, Geyer R, Nicholson HS, Jakacki R, Kurczynski E, Needle M, Finlay J, Reaman G, Boyett JM. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 1997;86(5):747.
- Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, Bayer L, LaFond D, Donahue BR, Marymont MH, Muraszko K, Langston J, Spoto R. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 1;24(25):4202–8.
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990 Feb 22;322(8):494–500.

- Patel KR, Burri SH, Asher AL, Crocker IR, Fraser RW, Zhang C, Chen Z, Kandula S, Zhong J, Press RH, Olson JJ, Oyesiku NM, Wait SD, Curran WJ, Shu HK, Prabhu RS. Comparing Preoperative With Postoperative Stereotactic Radiosurgery for Resectable Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Neurosurgery*. 2016 Aug;79(2):279–85.
- Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, Fay M, Nishikawa R, Cairncross JG, Roa W, Osoba D, Rossiter JP, Sahgal A, Hirte H, Laigle-Donadey F, Franceschi E, Chinot O, Golfopoulos V, Fariselli L, Wick A, Feuvret L, Back M, Tills M, Winch C, Baumert BG, Wick W, Ding K, Mason WP; Trial Investigators. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1027–37.
- Petrecca K, Guiot MC, Panet-Raymond V, Souhami L. Failure pattern following complete resection plus radiotherapy and temozolomide is at the resection margin in patients with glioblastoma. *J Neurooncol*. 2013 Jan;111(1):19–23.
- Pollock BE, Stafford SL, Utter A, Giannini C, Schreiner SA. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Mar 15;55(4):1000–5.
- Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Kelsey SF, Jannetta PJ. Outcome analysis of acoustic neuroma management: a comparison of microsurgery and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 1995 Jan;36(1):215–24.
- Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M, Sturla LM, Angelo M, McLaughlin ME, Kim JY, Goumnerova LC, Black PM, Lau C, Allen JC, Zagzag D, Olson JM, Curran T, Wetmore C, Biegel JA, Poggio T, Mukherjee S, Rifkin R, Califano A, Stolovitzky G, Louis DN, Mesirov JP, Lander ES, Golub TR. Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. *Nature*. 2002 Jan 24;415(6870):436–42.
- Preusser M, Spiegl-Kreinecker S, Lötsch D, Wöhrer A, Schmoek M, Dieckmann K, Saringer W, Marosi C, Berger W. Trabectedin has promising antineoplastic activity in high-grade meningioma. *Cancer*. 2012 Oct 15;118(20):5038–49.
- Regine WF, Kramer S. Pediatric craniopharyngiomas: long term results of combined treatment with surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;24(4):611–7.
- Roa W, Kepka L, Kumar N, Sinaika V, Matiello J, Lomidze D, Hentati D, Guedes de Castro D, Dytus-Cebulok K, Drodge S, Ghosh S, Jeremic B, Rosenblatt E, Fidarova E. International Atomic Energy Agency Randomized Phase III Study of Radiation Therapy in Elderly and/or Frail Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 10;33(35):4145–50.
- Romero J, Cardenes H, la Torre A, Valcarcel F, Magallon R, Regueiro C, Aragon G. Chordoma: results of radiation therapy in eighteen patients. *Radiother Oncol*. 1993 Oct;29(1):27–32.
- Rudà R, Bosa C, Magistrello M, Franchino F, Pellerino A, Fiano V, Trevisan M, Cassoni P, Soffietti R. Temozolomide as salvage treatment for recurrent intracranial ependymomas of the adult: a retrospective study. *Neuro Oncol*. 2016 Feb;18(2):261–8.
- Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Graf N, Emser A, Pietsch T, Wolff JE, Kortmann RD, Kuehl J. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):978–86.
- Samii M, Matthies C, Tatagiba M. Management of vestibular schwannomas (acoustic neuromas): auditory and facial nerve function after resection of 120 vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis 2. *Neurosurgery*. 1997 Apr;40(4):696–705.
- Sanson M, Marie Y, Paris S, Idhahai A, Laffaire J, Ducray F, El Hallani S, Boisselier B, Mokhtari K, Hoang-Xuan K, Delattre JY. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 1;27(25):4150–4.
- Schild, Cancer, 1996
- Schneider AB, Ron E, Lubin J, Stovall M, Shore-Freedman E, Tolentino J, Collins BJ. Acoustic neuromas following childhood radiation treatment for benign conditions of the head and neck. *Neuro Oncol*. 2008 Feb;10(1):73–8.
- Schulz-Ertner D, Haberer T, Jäkel O, Thilmann C, Krämer M, Enghardt W, Kraft G, Wannenmacher M, Debus J. Radiotherapy for chordomas and low-grade chondrosarcomas of the skull base with carbon ions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 May 1;53(1):36–42.
- Selker RG, Shapiro WR, Burger P, Blackwood MS, Arena VC, Gilder JC, Malkin MG, Mealey JJ Jr, Neal JH, Olson J, Robertson JT, Barnett GH, Bloomfield S, Albright R, Hochberg FH, Hiesiger E, Green S; Brain Tumor Cooperative Group. The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. *Neurosurgery*. 2002 Aug;51(2):343–55.
- Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 May 1;47(2):291–8.
- Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, Nelson D, Earle J, Jones C, Cascino T, Nichols D, Ivnik R, Hellman R, Curran W, Abrams R. 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*. 2002 May 1;20(9):2267–76.
- Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, Laws ER, Vance ML. Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: factors related to radiological and endocrine outcomes. *J Neurosurg*. 2011 Feb;114(2):303–9.
- Sheline GE, Wara WM, Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1980 Sep;6(9):1215–28.

- Shu HK, Sall WF, Maity A, Tochner ZA, Janss AJ, Belasco JB, Rorke-Adams LB, Phillips PC, Sutton LN, Fisher MJ. Childhood intracranial ependymoma: twenty-year experience from a single institution. *Cancer*. 2007 Jul 15;110(2):432–41.
- Sneed PK, Albright NW, Wara WM, Prados MD, Wilson CB. Fetal dose estimates for radiotherapy of brain tumors during pregnancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Jun 15;32(3):823–30.
- Soldà F, Wharram B, De Ieso PB, Bonner J, Ashley S, Brada M. Long-term efficacy of fractionated radiotherapy for benign meningiomas. *Radiother Oncol*. 2013 Nov;109(2):330–4.
- Soltys SG, Adler JR, Lipani JD, Jackson PS, Choi CY, Puataweepong P, White S, Gibbs IC, Chang SD. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jan 1;70(1):187–93.
- Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, Podgorsak EB, Werner-Wasik M, Lustig R, Schultz CJ, Sause W, Okunieff P, Buckner J, Zamorano L, Mehta MP, Curran WJ Jr. 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 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Nov 1;60(3):853–60.
- Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely JP, Sperduto CM, Lin N, Mehta M. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 1;30(4):419–25.
- Stafford SL, Pollock BE, Foote RL, Gorman DA, Nelson DF, Schomberg PJ. Stereotactic radiosurgery for recurrent ependymoma. *Cancer*. 2000 Feb 15;88(4):870–5.
- Stafford SL, Perry A, Suman VJ, Meyer FB, Scheithauer BW, Lohse CM, Shaw EG. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc*. 1998 Oct;73(10):936–42.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):987–96.
- Stupp R, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Dec 19;318(23):2306–16.
- Suh JH, Barnett GH, Sohn JW, Kupelian PA, Cohen BH. Results of linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for recurrent and newly diagnosed acoustic neuromas. *Int J Cancer*. 2000 Jun 20;90(3):145–51.
- Sung KW, Lim DH, Lee SH, Yoo KH, Koo HH, Kim JH, Suh YL, Joung YS, Shin HJ. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for anaplastic ependymoma in children younger than 3 years of age. *J Neurooncol*. 2012 Apr;107(2):335–42.
- Tao ML, Barnes PD, Billett AL, Leong T, Shrieve DC, Scott RM, Tarbell NJ. Childhood optic chiasm gliomas: radiographic response following radiotherapy and long-term clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(3):579.
- Taylor RE. Review of radiotherapy dose and volume for intracranial ependymoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 May;42(5):457–60.
- Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, Boyett JM, Krischer J, Aronin P, Albright L, Allen JC, Packer RJ, Linggood R, Mulhern R, Stehbens JA, Langston J, Stanley P, Duffner P, Rorke L, Cherlow J, Friedman HS, Finlay JL, Vietti TJ, Kun LE. Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol*. 2000 Aug;18(16):3004–11.
- Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J, Meisner C, Dieckmann K, Pietsch T, Bamberg M. Role of radiotherapy in the treatment of supratentorial primitive neuroectodermal tumors in childhood: results of the prospective German brain tumor trials HIT 88/89 and 91. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 1;20(3):842–9.
- van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, Malmström PO, Collette L, Piérart M, Mirimanoff R, Karim AB; EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*. 2005 Sep 17-23;366(9490):985–90.
- van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, Brandes AA, Clement PM, Baurain JF, Mason WP, Wheeler H, Chinot OL, Gill S, Griffin M, Brachman DG, Taal W, Rudà R, Weller M, McBain C, Reijneveld J, Enting RH, Weber DC, Lesimple T, Clenton S, Gijtenbeek A, Pascoe S, Herrlinger U, Hau P, Dhermain F, van Heuvel I, Stupp R, Aldape K, Jenkins RB, Dubbink HJ, Dinjens WNM, Wesseling P, Nuyens S, Golfopoulos V, Gorlia T, Wick W, Kros JM. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1645–53.
- Van der Vossen, J Rehabil Med, 2014
- Vredenburg JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Sampson J, Wagner M, Bailey L, Bigner DD, Friedman AH, Friedman HS. Bevacizumab plus irinotecan

- in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 20;25(30):4722–9.
- Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1979 Oct;5(10):1725–31
- Weil RJ, Mavinkurve GG, Chao ST, Vogelbaum MA, Suh JH, Kolar M, Toms SA. Intraoperative radiotherapy to treat newly diagnosed solitary brain metastasis: initial experience and long-term outcomes. *J Neurosurg*. 2015 Apr;122(4):825–32.
- Wernicke AG, Yondorf MZ, Parashar B, Nori D, Clifford Chao KS, Boockvar JA, Pannullo S, Stieg P, Schwartz TH. The cost-effectiveness of surgical resection and cesium-131 intraoperative brachytherapy versus surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of metastatic brain tumors. *J Neurooncol*. 2016 Mar;127(1):145–53.
- Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jääskeläinen J, Ram Z. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol*. 2003 Apr;5(2):79–88.
- Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M; NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jul;13(7):707–15.
- Wolden SL, Dunkel IJ, Souweidane MM, Happersett L, Khakoo Y, Schupak K, Lyden D, Leibel SA. Patterns of failure using a conformal radiation therapy tumor bed boost for medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 15;21(16):3079–83.
- Wolden SL, Wara WM, Larson DA, Prados MD, Edwards MS, Sneed PK. Radiation therapy for primary intracranial germ-cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Jul 15;32(4):943–9.
- Wolff JE, Drier PH, Erdlenbruch B et al. Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol. *Cancer*. 2010;116(3):705–12.
- Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Sato Y, Jokura H, Yomo S, Nagano O, Kenai H, Moriki A, Suzuki S, Kida Y, Iwai Y, Hayashi M, Onishi H, Gondo M, Sato M, Akimitsu T, Kubo K, Kikuchi Y, Shibasaki T, Goto T, Takanashi M, Mori Y, Takakura K, Saeki N, Kunieda E, Aoyama H, Momoshima S, Tsuchiya K. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):387–95.
- Yen CP, Sheehan J, Steiner M, Patterson G, Steiner L. Gamma knife surgery for focal brainstem gliomas. *J Neurosurg*. 2007 Jan;106(1):8–17.
- Zaghloul MS, Eldebawy E, Ahmed S, Mousa AG, Amin A, Refaat A, Zaky I, Elkhateeb N, Sabry M. Hypofractionated conformal radiotherapy for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a randomized controlled trial. *Radiother Oncol*. 2014 Apr;111(1):35–40.

Kap. 24

- Bakst R, Wolden S et al. Radiation therapy for chloroma (granulocytic sarcoma). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(5): 1816–22.
- Bruggemann M, Schrauder A et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia*. 2010;24(3): 521–35.
- Hall MD, Chen YJ et al. Treatment outcomes for patients with chloroma receiving radiation therapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014;58(4): 523–7.
- Jahnke A, Jahnke L et al. Arc therapy for total body irradiation – a robust novel treatment technique for standard treatment rooms. *Radiother Oncol* 2014;110(3): 553–7.
- Polednik M, Lohr F et al. Accelerating total body irradiation with large field modulated arc therapy in standard treatment rooms without additional equipment. *Strahlenther Onkol* 2015;191(11): 869–74.

Kap. 25

- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, Cervantes F, Hochhaus A, Powell BL, Gabrilove JL, Rousselot P, Reiffers J, Cornelissen JJ, Hughes T, Agis H, Fischer T, Verhoef G, Shepherd J, Saglio G, Gratwohl A, Nielsen JL, Radich JP, Simonsson B, Taylor K, Baccarani M, So C, Letvak L, Larson RA, Investigators I (2006) Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 355 (23):2408–17. doi:10.1056/NEJMoa062867
- Paule B, Cosset JM, Le Bourgeois JP (1985) The possible role of radiotherapy in chronic lymphocytic leukaemia: a critical review. *Radiother Oncol* 4 (1):45–54
- Zaorsky NG, Williams GR, Barta SK, Esnaola NF, Kropf PL, Hayes SB, Meyer JE (2017) Splenic irradiation for splenomegaly: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 53:47–52. doi:10.1016/j.ctrv.2016.11.016

Kap. 26

- Behringer K, Goergen H, Hitz F et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;385(9976):1418–27.
- Engert A, Plutschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;363(7):640–52.

- Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. 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*. 2012;379(9828):1791–9.
- Herbst C, Rehan FA, Brillant C et al. Combined modality treatment improves tumor control and overall survival in patients with early stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Haematologica*. 2010;95(3):494–500.
- Specht L, Yahalom J, Illidge T et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(4):854–62.
- Strobbé L, Valke LL, Diets IJ et al. A 20-year population-based study on the epidemiology, clinical features, treatment, and outcome of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol*. 2016; 95(3):417–23.
- von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):907–13.
- Wirth A, Yuen K, Barton M et al. Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. *Cancer*. 2005;104(6):1221–9.
- Kap. 27**
- Campbell BA, Voss N, Woods R et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer*. 2010;116(16):3797–806.
- Dreyling M, Geisler C, Hermine O et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii83–92.
- Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017 Nov;4(11):e510–23.
- Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol* 2013 24(3): 561–76.
- Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):457–63.
- Illidge T, Specht L, Yahalom J et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014, 89(1): 49–58.
- Lowry L, Smith P, Qian W et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol*. 2011;100(1): 86–92.
- Ng AK, Dabaja BS, Hoppe RT, Illidge T, Yahalom J. Re-Examining the Role of Radiation Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Modern Era. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1443–7.
- Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol*. 2008;9(5):435–44.
- Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008;9(2):105–16.
- Thiel E, Korfel A, Martus P et al. 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 Oncol*. 2010 Nov;11(11):1036–47.
- Verhappen MH, Poortmans PM, Raaijmakers E, Raemaekers JM. Reduction of the treated volume to involved node radiation therapy as part of combined modality treatment for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol*. 2013 Oct;109(1):133–9.
- Kap. 28**
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412–20. doi:10.1200/JCO.2005.04.242.
- Matuschek C, Ochtrup TA, Bolke E, Ganswindt U, Fenk R, Gripp S, Kropil P, Gerber PA, Kammers K, Hamilton J, Orth K, Budach W. Effects of Radiotherapy in the treatment of multiple myeloma: a retrospective analysis of a Single Institution. *Radiat Oncol* 2015;10:71. doi:10.1186/s13014-015-0374-z.
- Schmaus MC, Neuhof D. [Radiotherapy for solitary plasmacytoma and multiple myeloma]. *Radiologe* 2014;54(6):551–5. doi:10.1007/s00117-013-2630-2.
- Shah N, Callander N, Ganguly S, Gul Z, Hamadani M, Costa L, Sengsayadeth S, Abidi M, Hari P, Mohty M, Chen YB, Koreth J, Landau H, Lazarus H, Leather H, Majhail N, Nath R, Osman K, Perales MA, Schriber J, Shaughnessy P, Vesole D, Vij R, Wingard J, Giral S, Savani BN, American Society

- for B, Marrow T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(7):1155–66. doi:10.1016/j.bbmt.2015.03.002.
- Shin SM, Chouake RJ, Sanfilippo NJ, Rapp TB, Cook P, Formenti SC, Mazumder A, Silverman JS (2014) Feasibility and efficacy of local radiotherapy with concurrent novel agents in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14(6):480–4. doi:10.1016/j.clml.2014.07.010.
- ### Kap. 29
- Ang KK, Peters LJ, Weber RS, Morrison WH et al. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994 Nov 15;30(4): 795–98.
- Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB et al. Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Jun 1;95(2): 632–46.
- Burmeister BH, Mark Smithers B, Burmeister E et al. A prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma-Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Study 96.06. *Radiother Oncol.* 2006 Nov;81(2): 136–42.
- Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v126–32.
- Eigentler TK, Mühlenbein C, Follmann M et al. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms – Update 2015/2016, Kurzversion 2.0. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017 Jun;15(6): e1–e41.
- Garbe C, Peris K, Hauschild A et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2016. *Eur J Cancer.* 2016 Aug;63: 201–17.
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 Nov;67(6): 472–92.
- Leiter U, Stadler R, Mauch C et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6): 757–67.
- Perez & Brady, Chapter: Skin in Principles and Practice of Radiation Oncology, LWW; Sixth edition (May 14, 2013), ISBN-10: 1451116489, ISBN-13: 978-1451116489
- The AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 2017.
- Tsang RW, Liu FF, Wells W, Payne DG. Lentigo maligna of the head and neck. Results of treatment by radiotherapy. *Arch Dermatol.* 1994 Aug;130(8): 1008–12.
- ### Kap. 30
- Bielack SS, Smeland S, Whelan JS et al: EURAMOS-1 investigators: Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical oncology* 2015,33: 2279–87.
- Cohn,SL, Pearson AD, London WB et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009; 27(2): 289–97.
- D’Angio GJ, Tefft M, Breslow N et al. Radiation therapy of Wilms’ tumor: results according to dose, field, postoperative timing and histology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; Sept-Oct; 4(9-10): 769–80.
- Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry-Annual Report 2016 (1980–2015). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2016.
- Peifer M, Hertwig F, Roels F et al. Telomerase activation by genomic rearrangements in high-risk neuroblastoma. *Nature* 2015; Oct 29;526: 700.
- S1-Leitlinie AWMF-Register Nr.025-004 „Nephroblastom“ aktueller Stand: 06/2016.
- S1-Leitlinie AWMF-Register Nr. 025-006 „Ewing-Sarkome des Kinder-und Jugendalters“, aktueller Stand 06/2014.
- S1-Leitlinie AWMF-Register Nr. 025-007 „Weichteilsarkome“, aktueller Stand: 03/2017.
- S1-Leitlinie AWMF-Register Nr.025-014: „Akute lymphoblastische (ALL) Leukämie im Kindesalter“, aktueller Stand: 04/2016.
- S1-Leitlinie AWMF-Register Nr.025-031 „Akute myeloische Leukämie im Kindesalter“, aktueller Stand: 02/2013.
- Schilling, FH, Spix C Berthold F et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 2002; Apr 4; 346(14): 1047–53.
- Vora A, Andreano A, Pui CH et al. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy. *J Clin Oncol.* 2016;34(9): 919–26.
- Woods WG, Gao RN, Shuster JJ et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* 2002; Apr 4; 346(14): 1041–6.
- ### Kap. 31
- A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Radium-223 Dichloride in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone/Prednisolone in the Treatment of Asymptomatic or Mildly Symptomatic Chemotherapy-naïve Subjects With Bone Predominant Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer(CRPC) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02043678

- Blitzer P. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer* 1985; 55: 1468–72.
- Büstgens FA, Loose R, Ficker JH et al. Stent Implantation for Superior Vena Cava Syndrome of Malignant Cause. *Fortschr Röntgenstr* 2017; DOI:10.1055/s-0042-122147.
- Chow E, Zeng L, Salvo N et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(2): 112–24.
- Chow E, van der Linden YM, Roos D et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(2): 164–71.
- DGN Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) Radionuklidtherapie von Knochenmetastasen mittels Radium-223 Stand 2015, AWMF-Registernummer 031-053.
- Koswig S, Buchali A, Bohmer D et al. Palliative radiotherapy of bone metastases. A retrospective analysis of 176 patients. *Strahlenther Onkol* 1999;175(10): 509–14.
- Kuttig H. Radiotherapy of bone metastases. *Röntgenblätter*. 1983; Jul;36(7): 209–15. Review.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – Langversion 1.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/054OL, www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.1.pdf (letzter Zugriff am 14.05.2017).
- Lutz S, Berk L, Chang E et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4): 965–76.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D. ALSYMPCA Investigators et al. Alpha emitter radium 223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369: 213–23.
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366(9486): 643–8.
- Price P, Hoskin PJ, Easton D et al. Low dose single fraction radiotherapy in the treatment of metastatic bone pain: a pilot study. *Radiother Oncol*. 1988; Aug;12(4): 297–3300.
- Rades D, Huttenlocher S, Dunst J et al. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2010;28(22): 3597–3604.
- Rades D, Huttenlocher S, Bajrovic A et al. Surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression from unfavorable tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(5): e861–868.
- Rades D, Šegedin B, Conde-Moreno AJ et al. Radiotherapy With 4 Gy × 5 Versus 3 Gy × 10 for Metastatic Epidural Spinal Cord Compression: Final Results of the SCORE-2 Trial (ARO 2009/01) *J Clin Oncol*. 2016;Feb 20;34(6): 597–602. doi: 0.1200/JCO.2015.64.0862. Epub 2016 Jan 4.
- Rades D, Stalpers LJA, Veninga T et al. Evaluation of Five Radiation Schedules and Prognostic Factors for Metastatic Spinal Cord Compression. *J Clin Oncol* 2005;23(15): 3366–75.
- Rades D, Veninga T, Stalpers LJ et al. Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases. *J Clin Oncol*. 2007 Jan 1;25(1): 50–6.
- Reis T, Schneider F, Welzel G et al. Intraoperative radiotherapy during kyphoplasty for vertebral metastases (Kypho-IORT): first clinical results. *Tumori* 2012 Jul-Aug;98(4):434–40. Doi:10.1700/1146.12636
- Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M et al. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(18): 5182–91.
- Schabel K, Niewald M, Nestle U et al. Perkutane Strahlentherapie von Knochenmetastasen. In: Radioonkologische Aspekte in der palliativen Tumorthherapie. Zamboglou N, Flentje (Hrsg). München: Zuckschwerdt. 1995;10–21.
- Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg*. 1980 Dec;53(6): 741–8.

Kap. 32

- Arenas M, Gil F, Gironella M et al. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy in an experimental model of systemic inflammation in mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66: 560–7.
- Borok, Thomas Louis et al. Role of ionizing irradiation for 393 keloids, *International Journal of Radiation Oncology/Biology/Physics*, 1988, Volume 15, Issue 4, 865–70.
- Gaipi US, Meister S, Lödermann B et al. Activation-induced cell death and total Akt content of granulocytes show a biphasic course after low-dose radiation. *Autoimmunity* 2009;42: 340–2.
- Gerling J, Retrobulbar irradiation for thyroid-associated orbitopathy: double-blind comparison between 2.4 and 16 Gy, *International Journal of Radiation Oncology/Biology/Physics*, 2003;55: 182–9.
- Gorman CA. Radiotherapy for Graves' Ophthalmopathy: Results at one Year, *Thyroid*, 2002;12(3): 251–5.
- Heyd R, Schopohl B, Böttcher HD. Strahlentherapie bei der Periarthropathia humeroscapularis (PHS). Indikation, Technik, eigene Ergebnisse, Literaturübersicht. *Röntgenpraxis* 1998;51: 403–12.
- Hildebrandt G, Maggiorella L, Rödel F, Rödel V, Willis D Trott KR. Mononuclear cell adhesion and cell adhesion molecule liberation after X-irradiation of activated endothelial cells in vitro. *Int J Radiat Biol* 2002;78: 315–25.
- Hildebrandt G, Seed MP, Freemantle CN, Alam CA, Colville-Nash PR, Trott KR. Mechanisms of the anti-inflammatory activity of low-dose radiation therapy. *Int J Radiat Biol* 1998;74: 367–78.
- Kern P, Keilholz L, Forster C, Seegenschmiedt MH, Sauer R Herrmann M. In vitro apoptosis in peripheral blood

- mononuclear cells induced by low-dose radiotherapy displays a discontinuous dose-dependence. *Int J Radiat Biol* 1999;75: 995–1003.
- Kern PM, Keilholz L, Forster C, Hallmann R, Herrmann M, Seegenschmiedt MH. Low-dose radiotherapy selectively reduces adhesion of peripheral blood mononuclear cells to endothelium in vitro. *Radiother Oncol* 2000;54: 273–82.
- Klumpar DJ, Murray JC, Anscher Mm, Keloids treated with excision followed by radiation therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1994 Aug;31(2 PT 1): 225–31.
- Kölbl O, Alberti WE, Seegenschmiedt MH. Heterotopic Ossification Prophylaxis – The Hip. In: Makoski HB, Trott KR, Brady LW, Seegenschmiedt MH (Eds.): *Radiotherapy for Non-Malignant Disorders*. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag 2008: 357–72.
- Mayer R, Sminia P, McBride W et al. Lymphatic fistulas: obliteration by low-dose radiotherapy, *Strahlenther Onkol* 2005;181: 660–4.
- Micke O, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy in painful plantar heel spurs (plantar fasciitis) – Results of a national patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58: 828–43.
- Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2000 Apr 29;355: 1505–9.
- Neu B, Gauss G, Haase W, Dentz J, Husfeldt KJ, Strahlentherapie von Lymphfisteln und Lymphozelen, *Strahlenther und Onkol* 2000;176(1): 9–15.
- Niewald M, Seegenschmiedt MH, Micke O et al. Randomized multicenter trial on the effect of radiation therapy on plantar fasciitis (painful heel spur) comparing a standard dose with a very low dose – mature results after 12 months follow up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84: 455–62.
- Ott OJ, Hertel S, Gaipil US et al. Benign painful elbow syndrome. *Strahlenther Onkol* 2012;188: 873–7.
- Pambor C, Gademann G. Induratio penis plastica. *Strahlenther Onkol* 2003;179: 787–90.
- Pannewitz G von. *Strahlentherapie der Arthrosis deformans, Technik und Ergebnisse*. *Der Radiologe* 1970;10: 51–4.
- Perez CA, Lockett MA, Young G. Radiation therapy for keloids and plantar warts. *Front Radiat Ther Oncol*. 2001;35:135–46.
- Petersen IA, Donaldson SS, McDougall IR, Kriss JP. Prognostic factors in the radiotherapy of Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19: 259–264.
- Prescrire Int. 2009 Apr;18(100): 70–4.
- Prummel MF et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jan;89(1): 15–20.
- Rades D, Bajrovic A, Alberti W et al. Is there a dose-effect relationship for the treatment of symptomatic vertebral hemangioma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55: 178–81.
- Ragoowansi R, Cornes PG, Gleees JP, Powell BW and Moss AL. Ear-lobe keloids: treatment by a protocol of surgical excision and immediate postoperative adjuvant radiotherapy. *Br J Plast Surg*. 2001 Sep;54(6): 504–8.
- Rödel F, Kley N, Beuscher HU et al. 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* 2002;78: 711–9.
- Sakata K et al. Radiotherapy of vertebral hemangiomas. *Acta Oncol*. 1997;36(7): 719–24.
- Seegenschmiedt MH, Attassi M. *Strahlentherapie beim Morbus Ledderhose-Indikation, und klinische Ergebnisse*. *Strahlenther Onkol* 2003;179: 847–53.
- Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Wielpütz M, Schubert CH, Fehlaue F. Long-Term Outcome of Radiotherapy for Early Stage Dupuytren's Disease: A Phase III Clinical Study (Chapter 44). In: Eaton C et al. (eds.): *Dupuytren's Disease and Related Hyperproliferative Disorders*. Heidelberg: Springer-Verlag 2012: 349–71.
- Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Wielpütz M, Schubert CH, Fehlaue F. Long-Term Outcome of Radiotherapy for Early Stage Dupuytren's Disease: A Phase III Clinical Study (Chapter 44). In: Eaton C et al. (eds.): *Dupuytren's Disease and Related Hyperproliferative Disorders*. Heidelberg: Springer-Verlag 2012: 409–27.
- Seegenschmiedt MH, Olschewski T, Guntrum F. Optimierung der Radiotherapie beim Morbus Dupuytren: erste Ergebnisse einer kontrollierten Studie. *Strahlenther Onkol* 2001;177: 74–81.
- Snijders-Keilholz A, De Keizer RJW, Goslings BM et al. Probable risk of tumor induction after retroorbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Radiother Oncol* 1996;38: 69–71.
- Willner J, Flentje M, Lieb W. Soft X-ray therapy of recurrent pterygium – an alternative to 90Sr eye applicators. *Strahlenther Onkol*. 2001 Aug;177(8): 404–9.
- Winkler C, Dornfeld S, Baumann M et al. Effizienz der Strahlentherapie bei Wirbelhäangiomen. *Strahlenther Onkol* 172; 1996: 681–4.

Kap. 33

- Ainsbury EA, Bouffler SD, Dorr W, Graw J, Muirhead CR, Edwards AA et al. Radiation cataractogenesis: a review of recent studies. *Radiat Res* (2009) 172(1): 1–9. doi: 10.1667/RR1688.1. PubMed PMID: 19580502.
- Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1991) 21(1): 109–22. PubMed PMID: 2032882.
- Emami B. Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation. *Rep Radiother Onkol* (2013) 1(1): 35–48. doi: URL <http://radioncology.com/en/articles/2782.html>.
- Flickinger JC. An integrated logistic formula for prediction of complications from radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1989) 17(4): 879–85. PubMed PMID: 2777680.

- Johansson S, Svensson H, Denekamp J. Dose response and latency for radiation-induced fibrosis, edema, and neuropathy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2002) 52(5): 1207–19. PubMed PMID: 11955731.
- Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Li XA, Ten Haken RK et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2010) 76(3 Suppl): 101–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.071. PubMed PMID: 20171503.
- Marks LB, Ten Haken RK, Martel MK. Guest editor's introduction to QUANTEC: a users guide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2010) 76(3 Suppl): 1–2. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.075. PubMed PMID: 20171501.
- Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2010) 76(3 Suppl): 10–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754. PubMed PMID: 20171502; PubMed Central PMCID: PMC4041542.
- Monroe AT, Bhandare N, Morris CG, Mendenhall WM. Preventing radiation retinopathy with hyperfractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2005) 61(3): 856–64. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.07.664. PubMed PMID: 15708266.
- Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* (2008) 18(4): 215–22. doi: 10.1016/j.semradi.2008.04.001. PubMed PMID: 18725106.
- Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2005) 62(3): 738–44. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.11.038. PubMed PMID: 15936554.

Kap. 34

- Bille J, Schlegel W. *Medizinische Physik 1*. 1. A. Heidelberg. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1999. DOI:10.1007/978-3-642-58461-9.
- Krieger H. *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*. 4. A. Wiesbaden, Vieweg + Teubner Verlag. 2012. DOI:10.1007/978-3-8348-2238-3.

Kap. 35

- Hall E, Giaccia A (Hrsg.). *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins 2011.
- Herrmann T, Baumann M, Dörr W (Hrsg.). *Klinische Strahlenbiologie*. Elsevier 2006.
- van der Kogel A, Michael M. (Hrsg.). *Basic Clinical Radiobiology*. Hodder Arnold 2009.

Kap. 36

- Dangerous quantities of radioactive material (D-values). IAEA, VIENNA, 2006, IAEA-EPR-D-Values 2006.

- Durchführung der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV). Strahlenschutz in der Medizin – Richtlinie zur Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) vom 26. Mai 2011. GMBI. 2011; 44–7: 867, zuletzt geändert durch RdSchr. des BMUB vom 11. Juli 2014 (GMBI. 2014; 49: 1020).
- Durchführung der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV). Merkposten zu Antragsunterlagen in den Genehmigungsverfahren für Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlen nach § 11 Abs. 1 und 2 StrlSchV RdSchr. des BMU vom 12.11.2003 – RS II 3–17004/3.
- Empfehlungen von BfS, DEGRO, DGMP und DGN zur Risikoanalyse bei therapeutischen Strahlenanwendungen nach Artikel 63 Buchstabe b der EU-Direktive 2013/59/Euratom Dezember 2015.
- Gauter-Fleckenstein, B et al. DEGRO/DGK guideline for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices. *Strahlenther Onkol*, 2015. 191(5): 393–404.
- Gesetz zur Neuordnung des Rechts zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (StrlSchG) vom 27.6.2017, Bundesgesetzblatt Jahrgang 2017 Teil I 42: 1966–2067, ausgegeben zu Bonn am 3. Juli 2017.
- Kaulich Th et. al. Notfallbergung bei Unfall an HDR-Afterloading-Anlagen. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 524–29 (Nr. 10).
- Lorenz J, Honolka J. Regelungen zu besonderen Vorkommnissen in der Medizin im neuen StrlSchG. Behördenseminar der Landesanstalt für Personendosimetrie und Strahlenschutz Ausbildung, Berlin 24.11.2016.
- Mustergenehmigung zum Umgang mit sonstigen radioaktiven Stoffen nach § 7 StrlSchV im Rahmen der Demontage medizinischer Beschleuniger vom 18.6.2014 (GMBI. 2014; Nr. 42: 891).
- Nachsorge als Teil der Qualitätssicherung in der Strahlentherapie zur Überprüfung des Behandlungserfolges Empfehlung der Strahlenschutzkommission. Verabschiedet in der 251. Sitzung der SSK am 25.10.2011. Veröffentlicht im Banz Nr. 38 vom 7.3.2012.
- Pränatale Strahlenexposition aus medizinischer Indikation. Dosismessung, Folgerungen für Arzt und Schwangere. DGMP-Bericht Nr.7. Überarbeitete und ergänzte Neuaufgabe 2002. Als download auf: www.DGMP.de.
- Radionuklidtherapie mittels selektiver intraarterieller Radiotherapie (SIRT) und intravasale Bestrahlung mit offenen Radionukliden. Empfehlung der Strahlenschutzkommission. Verabschiedet in der 236. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 17./18.9.2009. Richtlinie 2013/59/EURATOM des Rates vom 5.12.2013, Amtsblatt der Europäischen Union, 7.1.2014.
- Röntgenverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 30.4.2003 (BGBl. I; 604), die zuletzt durch Artikel 6 der Verordnung vom 11.12.2014 (BGBl. I; 2010) geändert worden ist.
- Simon M, Habeck M, Büttner D et al. Genehmigungsverfahren klinischer Studien im Bereich der Radioonkologie. *Strahlenther Onkol*. 2015; 191: 909.
- Strahlenschutzkommission. Physikalisch-technische Qualitätssicherung in der Strahlentherapie – Vorschläge zur

Prüfung des gesamten Behandlungssystems Empfehlung der Strahlenschutzkommission.
Strahlenschutzverordnung – StrlSchV – vom 20.7.2001 (BGBl. I; 1714; 2002 I; 1459), die zuletzt durch Artikel 5 der Verordnung vom 27.4.2016 (BGBl. I; 980) geändert worden ist.

Verordnung über die Gewährleistung von Atomsicherheit und Strahlenschutz vom 11.10.1984 (GBl. I; 30; 348; Ber. GBl. I; 1987; 18; 196) nebst Durchführungsbestimmung (DDR-Recht nach Artikel 3 des Einigungsvertrages fortgeltend).

Herausgeber

PD Dr. med. Frank Giordano
Universitätsklinikum Mannheim
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

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

Autoren

Dr. med. Markus Bohrer
Praxis für Strahlentherapie
Auf dem Sand 75–77
68309 Mannheim

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

Dr. sc. hum. Sven Clausen
Universitätsklinikum Mannheim
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

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

Univ.-Prof. Dr. med. Christoffer Gebhardt
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik für Dermatologie u. Venerologie
Martinistraße 52
20251 Hamburg

Mario Grimm
Universitätsklinikum Mannheim
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

PD Dr. rer. nat. Carsten Herskind
Universitätsklinikum Mannheim
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

Prof. Dr. med. Katja Lindel
Städt. Klinikum Karlsruhe
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Moltkestraße 90
76133 Karlsruhe

Dr. med. Christian Neumaier
Universitätsklinikum Mannheim
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

PD Dr. Dr. Nils Nicolay
Klinik für Strahlenheilkunde
Department für Radiologische Diagnostik
und Therapie

Universitätsklinikum Freiburg
Robert-Koch-Straße 3
79106 Freiburg

Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Nuhn
Universitätsmedizin Mannheim
Klinik für Urologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

Dr. med. Martine Ottstadt
Universitätsklinikum Mannheim
Klinik für Strahlentherapie und
Radioonkologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

Dr. med. Anna Simeonova-Chergou
Universitätsklinikum Mannheim
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

Dr. med. Elena Sperk
Universitätsklinikum Mannheim
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

Dipl.-Ing. Volker Steil
Universitätsklinikum Mannheim
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

Ausgeschieden nach der 2. Auflage:

Prof. Dr. med. Frank Lohr (Mitherausgeber und
Beitragsautor)

Prof. Dr. med. Klaus Herfarth (Beitragsautor)

PD Dr. med. Uta Kraus-Tiefenbacher (Beitragsautorin)

Vorwort

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

für die neue Auflage dieses Kompaktlehrbuches haben wir uns zum Ziel gesetzt, die Kapitel nicht nur umfassend zu aktualisieren, sondern sie – wo möglich und angebracht – auch mit persönlichen Noten und Einschätzungen zu versehen. Es war uns dabei ein großes Anliegen, Ihnen nicht nur Fakten zu vermitteln, sondern Sie aktiv in aktuelle Gedanken und Diskussionen miteinzubeziehen.

Sicherlich bestand die große Herausforderung darin, die wesentlichen Neuerungen der vergangenen 15 Jahre kompakt und dennoch verständlich zusammenzufassen. Insbesondere den enormen Wandel

der Bestrahlungsplanung (von der 2-D- zur 3-D-Bestrahlungsplanung, von der reellen zur virtuellen Simulation, von der 3-D-konformen zur intensitätsmodulierten Bestrahlung), der grundlegende Änderungen von Zielvolumenkonzepten zur Folge hatte, galt es adäquat abzubilden.

Auch war es uns ein Anliegen Verknüpfungen zur jeweiligen Leitlinie herzustellen, wobei wir vor allem bei neuerer Datenlage auf Unterschiede zur jeweils gültigen Fassung hinweisen.

Mannheim, im Herbst 2018

Frank A. Giordano

Frederik Wenz

Danksagung

Unser Dank gilt allen beteiligten Co-Autoren, die zu dieser Ausgabe maßgeblich beigetragen haben. Sie haben, oft in ihrer Freizeit neben der klinischen Tätigkeit, in mühevoller Kleinstarbeit primäre und sekundäre Literatur recherchiert, Leitlinien interpretiert und an vielen Stellen neue Denkanstöße gegeben.

Danken möchten wir auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Elsevier-Verlags, allen voran

Frau Uta Lux und Herrn Alexander Gattnarzik. Beide haben uns sehr erfahren und geduldig bei der Erstellung dieser Auflage angeleitet.

Mannheim, im Herbst 2018

Frank A. Giordano

Frederik Wenz

Abbildungen

Carsten Herskind, Mannheim (Abb. 33.1)
Thomson Digital, Noida, India

Abkürzungen

A		ARO	Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (in der deutschen Krebsgesellschaft)
A.	Arteria	AS	Active Surveillance, aktive Überwachung
Abl	Abelson-Gen, codiert für Abelson Tyrosinkinase	AT	Chemotherapieschema aus Adriamycin und Docetaxel
ABMT	autologe Knochenmarktransplantation (autologous bone marrow transplantation)	ATRA	All Trans Tetinoic Acid
ABSCT	autologe Stammzelltransplantation (autologous blood stem cell transplantation)	AUA	American Urologic Association
ABV	Chemotherapieschema aus Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin	AV	Chemotherapieschema aus Adriamycin und Vinblastin
ABVD	Chemotherapieschema aus Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, DTIC	AVD	Chemotherapieschema aus Adriamycin, Vinblastin und Dacarbazin
AC	Chemotherapieschema aus Adriamycin und Cyclophosphamid	AVM	arteriovenöse Malformation
ACNU	Nimustin	AZ	Allgemeinzustand
ACTH	adrenocorticotropes Hormon	B	
AD	Chemotherapieschema aus Adriamycin und Dacarbazin	BCG	Bacille Calmette-Guérin
adj.	adjuvant/e	BCNU	Carmustin
AFP	Alpha-Fetoprotein	BCR-Abl	Fusionsgen aus dem BCR- und dem Abl-Gen, Merkmal des Philadelphia-Chromosoms
AGO	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie	BEACOPP	Chemotherapieschema aus Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison
AHT	adjuvante Hormontherapie	BEO	brusterhaltende Operation
AIHA	autoimmunhämolytische Anämie	BE₅₀₀P	Chemotherapieschema aus Bleomycin, Etoposid und Cisplatin (Etoposiddosis: 500 mg)
AI	1) Chemotherapieschema aus Adriamycin und Ifosfamid; 2) Aromataseinhibitoren	BEP	Chemotherapieschema aus Bleomycin, Etoposid, Cisplatin
AIN	anale intraepitheliale Neoplasia	BET	brusterhaltende Therapie
AIO	Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie	BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
AITL	angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom	BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
AJCC	American Joint Committee on Cancer	BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data System
AK	Antikörper	BMT	Knochenmarktransplantation (Bone Marrow Transplantation)
ALCL	anaplastisch-großzelliges Lymphom	BOT	Borderlinetumor
ALL	akute lymphatische Leukämie	Bq	Becquerel (SI-Einheit für Radioaktivität)
AML	akute myeloische Leukämie	BRCA	Brustkrebsgene
AMLCG	kooperative Studiengruppe AML (AML cooperative group)	BSC	Best Supportive Care
Amp.	Ampulle	BT	Brachytherapie
ap	anterior-posterior	Bu-Mel	Chemotherapieschema aus BusulfanMelphalan
APBI	Accelerated Partial Breast Irradiation	BVP	Chemotherapieschema aus Bleomycin, Vinblastin, Cisplatin
APUD	Amine Precursor Uptake and Decarboxylation	bzgl.	bezüglich
APR	abdominoperineale Resektion	bzw.	beziehungsweise
Ara-C	Arabinosid-Cytosin (= Cytarabin)		

C		CRT	Conformal Radiation Therapy, konformale Radiotherapie
CAF	Chemotherapieschema aus Cyclophosphamid, Adriamycin, Fluorouracil	CS	klinische Stadieneinteilung bei Morbus Hodgkin
CAV	Chemotherapieschema aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin	CSI	Neuroachsbestrahlung (kraniospinale Bestrahlung, Craniospinal Irradiation)
cb-cc	zentrozytisch-zentroblastisches Non-Hodgkin Lymphom (heutige Bezeichnung: follikuläres Lymphom)	CSS	krankheitsspezifisches Überleben
CBCT	Cone-beam Computertomography	CT	Computertomografie, Computertomogramm
CBPB	klassisch-biphasisches pulmonales Blastom	CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Effects
CCNU	Lomustin	CTV	Clinical Target Volume
CCSG	Children's Cancer Study Group	CUP	unbekannter Primärtumor (Cancer of Unknown Primary)
CCSK	Klarzellensarkom der Niere	CVP	Chemotherapieschema aus Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison
CEF	Chemotherapieschema aus Cyclophosphamid, Epirubicin und Fluorouracil	CyVADIC	Chemotherapieschema aus Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin und Dacarbazin
CFS	kolostomiefreies Überleben	CWS	kooperative Weichteilsarkomstudie
CHART	Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy	D	
CHOEP	Chemotherapieschema aus Cyclophosphamid, Doxorubicin (Hydroxydaunorubicin), Vincristin (Onkocovin®), Etoposid, Prednisolon	d	Tag/e
CHOP	Chemotherapieschema aus Adriamycin, Endoxan, Vincristin und Prednison	DCIS	duktales Carcinoma in situ
ChT	Chemotherapie	DCLLSG	Deutsche CLL-Studiengruppe
Ci	Curie (alte Einheit für Radioaktivität)	DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
CIN	zervikale intraepitheliale Neoplasie	DES	Diethylstilbestrol
CIS	Carcinoma in situ	Dexa-BEAM	Chemotherapieschema aus Dexamethason, BCNU, Etoposid, Ara-C (= Cytarabin), Melphalan
CisCA	Chemotherapieschema aus Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin	d. F.	der Fälle
CLL	chronische lymphatische Leukämie	DFS	krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival)
CMF	Chemotherapieschema aus Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil	DGMP	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik
CML	chronische myeloische Leukämie	DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
CMMol	chronische myelomonozytäre Leukämie	DHSG	Deutsche Hodgkin-Studiengesellschaft
CMOS	Complementary Metal Oxide Semiconductor	DIL	Dominant Intraperostatic Lesion
CMV	Chemotherapieschema aus Cyclophosphamid, MTX und Vinblastin	DIN	Deutsche Industrie-Norm/en
COP	Chemotherapieschema aus Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison	DIPG	diffuses intrinsisches pontines Gliom
COPDIC	Chemotherapieschema aus Cyclophosphamid, Vincristin, Dacarbazin, Prednison	DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
COPP	Chemotherapieschema aus Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison	DLI	Donor Lymphocyte Infusion
COSS	Cooperative Osteosarcoma Study	dpc	DNA-Proteinvernetzungen
CR	komplette Remission (Complete Remission)	DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
CRC	kolorektales Karzinom	DRE	digital-rektale Untersuchung
CRH	Corticotropin Releasing Hormone	DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
CRM	Circumferential Resection Margin, zirkumferenzieller Resektionsrand	DRR	digital-rekonstruierte Radiografie
		dsb	Doppelstrangbruch, -brüche
		DSGnmNHL	Deutsche Studiengruppe niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome
		DSHNHL	Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome

DTIC	Dacarbazin	FAC	Chemotherapieschema aus 5-Fluorouracil, Adriamycin, Cyclophosphamid
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm/e	FAM	Chemotherapieschema aus 5-Fluorouracil, Adriamycin, Mitomycin
DZ	Doppelzyklus/-zyklen	FAMTX	Chemotherapieschema aus 5-Fluorouracil, Adriamycin, Methotrexat
E		FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
EAT	erweiterte adjuvante Therapie	FCM	Chemotherapieschema aus Fludarabin, Mitoxantron und Cyclophosphamid
EBRT	externe Bestrahlung, Teletherapie (External Beam Radiotherapy)	FDA	Food and Drug Administration
EBV	Epstein-Barr-Virus	FEC	Chemotherapieschema aus 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
EC	Chemotherapieschema aus Epirubicin und Cyclophosphamid	FEC-DOC	Chemotherapieschema aus 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid und Docetaxel
EC-DOC	Chemotherapieschema aus Epirubicin, Cyclophosphamid und Docetaxel	FEC-DOC GEM	Chemotherapieschema aus 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, Docetaxel und Gemcitabin
ECE	Extracapsular Extension	FEV₁	forcierte expiratorische Einsekundenkapazität
ECF	Chemotherapieschema aus Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil	FFTF	Freedom From Treatment Failure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	FHA	Fokus-Haut-Abstand
ED	Einzeldosis/-dosen; Erstdiagnose; Extensive Disease	FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
EF	Extended Field	Firi	Chemotherapieschema aus 5-FU und Irinotecan
EFS	ereignisfreies Überleben	FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
EIC	Extensive Intraductal Component	FNCLCC	French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group
EICES	European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study	FolFiri	Chemotherapieschema aus Irinotecan, Leukovorin und 5-FU
ELF	Chemotherapieschema aus Etoposid, Leucovorin* (Folinsäure) und 5-Fluorouracil	FolFox	Chemotherapieschema aus Oxaliplatin, Leukovorin und 5-FU
ELN	European Leukemia Net	Fox	Chemotherapieschema aus 5-FU und Oxaliplatin
ENI	elektive Lymphknotenbestrahlung (Elective Node Irradiation)	FSH	follikelstimulierendes Hormon
EO	endokrine Orbitopathie	FSH-RH	follikelstimulierendes Hormon Releasing Hormone
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	FSU	Functional Subunit, funktionelle Untereinheit
EpiCO	Chemotherapieschema aus Epirubicin, Cyclophosphamid und Vincristin	5-FU	5-Fluorouracil
EPO	Erythropoietin	G	
EPSSg	European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Group	G1, G2, G3	histologische Gradangaben (bzgl. Aggressivität)
ER	östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)	GBM	Glioblastoma multiforme
ERR	Excessive Relative Risk	GBq	Giga-Becquerel
ESS	endometrialen Stromasarkomen	G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
ETC	Chemotherapieschema aus Epirubicin, Paclitaxel und Cyclophosphamid	GD	Gesamtdosis
ETEG	extraossäre Tumoren der Ewing-Gruppe	GFR	glomeruläre Filtrationsrate
EVAIA	Chemotherapieschema aus Etoposid, Vincristin, Actinomycin D, Ifosfamid und Doxorubicin	GELA	Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (Studiengruppe)
ext dz	Extensive Disease (beim kleinzelligen Bronchialkarzinom)		
F			
FAB	Einteilungsschema für akute Leukämien (French-American-British Co-operative Group)		

XXIV Abkürzungen

GGCT	germinomatöser Keimzelltumor (Germinomatous Germ Cell Tumor)	HUS	hämolytisch-urämisches Syndrom
ggf.	gegebenenfalls	HWI	Harnwegsinfektion
GH	Growth Hormone	I	
GH-RH	Growth Hormone Releasing Hormone	i+	immunhistochemisch positiv
GH-IH	Growth Hormone Inhibiting Hormone	ICR	Interkostalraum
GHWT	Gewebehaltwertstiefe	ICRB	International Classification of Retinoblastoma
GIST	gastrointestinale Stromatumoren	ICRP	International Commission on Radiation Protection
GITSG	Gastrointestinal Tumor Study Group	ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
GMALL	Deutsche multizentrische ALL-Studien- gruppe (German Multicenter ALL Trials)	i. d. R.	in der Regel
GOG	Gynecologic Oncology Group	IF	Involved Field
GPA	graduiertes prognostisches Assessment	IFN	Interferon
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie	IF-RT	Involved-field-Radiotherapie
GTV	Gross Tumor Volume	IGRT	bildgeführte Radiotherapie
GvHD	Graft-versus-Host Disease	IL-2	Interleukin 2
Gy	Gray	IMEP	Chemotherapieschema aus Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid und Prednison
H		IMGT	Image-guided Radiotherapy
h	Stunde/n	IMPRINT	Intensity-modulated Pleural Radiation Therapy
Hb	Hämoglobin	IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie (Intensity Modulated Radiotherapy)
HBO	hyperbare Sauerstofftherapie, Hyperbaric Oxygenation	IN-RT	Involved-node-Radiotherapie
β-HCG	humanes Choriongonadotropin	INSS	International Neuroblastoma Staging System
HAI	Hepatic Artery Infusion	Inz.	Inzidenz
HAM	Chemotherapieschema aus Hochdosis Ara-C (= Cytarabin) und Mitoxantron	IORT	intraoperative Radiotherapie
HCC	hepatozelluläres Karzinom	IPI	International Prognostic Index
HDAC	Chemotherapie mit Hochdosis Ara-C (= Cytarabin)	IR	intermediäres/r Risiko, -bereich
HDR	High Dose Rate; High-dose- Brachytherapie	i. R.	im Rahmen
HE	Hysterektomie	IRS	International Rhabdomyosarcoma Study
HFx	hyperfraktioniert	IRSS	International Retinoblastoma Staging System
HHV	humanes Herpesvirus	i. S.	im Serum
HIPEC	hypertherme intraperitoneale Chemotherapie	IS-RT	Involved-site-Radiotherapie
HIT	Studienprotokoll zur Behandlung kindlicher Hirntumoren	ISUP	International Society of Urologic Pathology
hm	hochmaligne	J	
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Carcinoma	J.	Jahr/e
HOP	heterotope Ossifikationsprophylaxe	JCOG	Japan Clinical Oncology Group
HP	Helicobacter pylori	JCRT	Joint Center for Radiotherapy (Boston)
HPV	humanes Papillomavirus	-JÜ	-Jahres-Überlebensrate, -Jahres-Überleben
HSIL	High-grade Squamous Intraepithelial Lesions	K	
HR	Hochrisiko, -bereich; homologe Rekombination	KCl	Kaliumchlorid
HSV	Herpes-simplex-Virus	KHL	klassisches Hodgkin-Lymphom
HT	Hormontherapie	KM	Knochenmark
		KOF	Körperoberfläche
		kV	Kilovolt

L		MALT	mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe (Mucosa Associated Lymphoid Tissue)
L1	Lymphgefäßinvasion durch einen Tumor	männl.	männlich
LABC	lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom (Locally Advanced Breast Cancer)	MAP	Chemotherapieschema aus MTX, Adriamycin und Cisplatin
LAD	Lymphadenektomie	mat	mature
LAE	Lymphadenektomie	max.	maximal/e
LAK	lymphokinaktivierte Killerzellen	MB	Mittelblock, Medullablastom
LAW	Lymphabflussweg/e	MCP	1) Chemotherapieschema aus Mitoxantron, Cyclophosphamid, Prednison; 2) Schwermetalllegierung für die Block- und Kompensatorenherstellung in der Strahlentherapie (Bezeichnung je nach Schmelzpunkt MCP70, MCP96 etc.)
LBL	lymphoblastische/s Lymphom/e		
LBR	Locoregional Recurrence	MCV	Chemotherapieschema aus MTX, Cisplatin, Vinblastin
LC	lokale Kontrolle	MDACC	MD Anderson Cancer Center, Houston
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ	MDS	myelodysplastisches Syndrom; Multiply Damaged Sites
LD	Limited Disease	MEN	Multiple Endocrine Neoplasia
LD₅₀	letale Dosis für 50 % der exponierten Personen	MeCCNU	Methyl-CCNU, Semustin
LDH	Lactatdehydrogenase	MF	Mycosis fungoides
LDR	Low dose Rate, Low-dose-Brachytherapie	MF	Mycosis fungoides
LENT-SOMA	Late Effects in Normal Tissue – Subjective, Objective, Management, Analytic	MFA	medizinische Fachangestellte
LET	linearer Energietransfer	MFH	malignes fibröses Histiozytom
LFS	Laryngektomie-free Survival	Mg	Magnesium
LH	luteinisierendes Hormon	MGH	Massachusetts General Hospital
LHRH	luteinisierendes Hormon Releasing Hormone	MGUS	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
li	links, linke, linker	MIBG	Metajodobenzylguanidin
Lig.	Ligamentum	MI-LAW	Mammaria-interna-Lymphabflusswege
lim dz	Limited Disease (beim kleinzelligen Bronchialkarzinom)	min	Minute/n
LIN	lobuläre intraepitheliale Neoplasie	mind.	mindestens
LINAC	Linearbeschleuniger (Linear Accelerator)	MINT	Mabthera International Trial
Lj.	Lebensjahr/e	MISTRAL	Multicenter International Study on the Treatment of Aggressive Lymphomas
LK	Lymphknoten	MLD	Mean Lung Dose
LMDS	Locally Multiply Damaged Sites	MMC	Mitomycin C
LP	Liquorpunktion	MOF	Chemotherapieschema aus Methyl-CCNU (Semustin), Oncovin® (Vincristin) und 5-Fluorouracil
LP-IC	lymphoplasmozytisches Immunozytom		
LPHD	Lymphocyte Predominant Hodgkin's Disease, noduläres Paragranulom	Mon.	Monat/e
LPL	lymphoplasmozytisches Lymphom	MOPP	Chemotherapieschema aus Mustargenhydrochlorid (= Stickstofflost), Oncovin® (Vincristin), Procarbacin, Prednisolon
LV	Leukovorin	MPD	Mean Peripheral Dose
M		MPE	Medizinphysik-Experte/n
M.	Musculus	MR	Magnetresonananz
M2	Chemotherapieschema aus Vincristin, BCNU, Cyclophosphamid, Melphalan, Prednison	MRC	Medical Research Council
MAB	maximale Androgenblockade	MRD	Minimal Residual Disease
MAID	Chemotherapieschema aus Mesna, Adriamycin, Ifosfamid und Dacarbazin	MRM	modifiziert radikale Mastektomie
MAK	antimikrosomale Antikörper		
MAKEI	maligne Keimzelltumoren (Studiengruppe)		

XXVI Abkürzungen

MRT	Magnetresonanztomografie, Magnetresonanztomogramm; Malignant Rhabdoid Tumor	NWTS	National Wilms Tumor Study
MRTK	Rhabdoidtumor der Niere	NZN	Nävuszellnävus/naevi
MSCC	Myelonkompression	O	
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York	OEPA	Chemotherapieschema aus Adriamycin, Vincristin, Etoposid, Prednison
MTD	maximal tolerable Dosis	OER	Sauerstoffverstärkungsfaktor, Oxygen Enhancement Ratio,
MTRA	medizinisch-technische Radiologieassistenten	o. g.	oben genannt/e
MTX	Methotrexat	OLT	orthotope Lebertransplantation
MUD	Matched Unrelated Donor	OP	Operation
MUP	Melanoma of Unknown Primary Origin	OPPA	Chemotherapieschema aus Adriamycin, Vincristin, Procarbazin, Prednison
MV	Megavolt	OS	Gesamtüberleben
MVAC	Chemotherapieschema aus MTX, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin	OSL	optisch stimulierte Lumineszenz-Dosimeter
MZL	Marginalzonen-B-Zell-Lymphome		
N		P	
N.	Nervus	pa	posterior-anterior
N+	LK positiv	PAS	Periodic Acid Schiff Reaction (Perjodsäure-Färbung)
N0	LK negativ	Pat.	Patient/in
NaChT	neoadjuvante Chemotherapie	PBI	Teilbrustbestrahlung
NaCl	Natriumchlorid, Kochsalz	PBSZT	Peripheral Blood Stem Cell Transplantation
NB	Nephroblastom	PCI	prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (Prophylactic Cranial Irradiation)
NCI	National Cancer Institute	PCNSL	primäres ZNS-Lymphom
ND	Neck Dissection	pCR	pathologische Komplettremission
neg.	negativ	PCV	Chemotherapieschema aus Procarbazin, CCNU und Vincristin
NGF	Nerve Growth Factor	PDLR	Potentially Lethal Damage Repair
NGGCT	Nicht germinomatöser Keimzelltumor (Non-Germinomatous Germ Cell Tumor)	PDR	Pulsed Dose Rate
NHEJ	nichthomologes End-Joining	PE	Probeexzision; Chemotherapieschema aus Cisplatin, Etoposid; Prostatektomie
NHH	Nasenhaupthöhle/n	PEI	Chemotherapieschema aus Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid, perkutane Ethanolinjektion
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom/e	PELF	Chemotherapieschema aus Cisplatin, Epirubicin, Leucovorin® (Folinsäure) und 5-Fluorouracil
nm	niedrigmaligne	PET	Positronenemissionstomografie
NNH	Nasennebenhöhle/n	PFS	progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
NNT	Number Needed to Treat	Ph-Chrom.	Philadelphia-Chromosom
NOA	neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (der deutschen Krebsgesellschaft)	Ph+	Philadelphia-Chromosom-positiv
NOS	Not Otherwise Specified	Ph-	Philadelphia-Chromosom-negativ
NPC	Nasopharynxkarzinom	PIH	Prolaktin Inhibiting Hormone (= Dopamin)
n. s.	nicht signifikant	PIN	intraepitheliale Prostataneoplasie
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (US-amerikanische Studiengruppe)	PLAP	plazentare alkalische Phosphatase
NSCLC	nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)	PLD	Potentially Lethal Damage
NSE	neuronspezifische Enolase		
NST	No Special Type		
NTCP	Normal Tissue Complication Probability		
NTD	Normalised Total Dose		

PLDR	Potentially Lethal Damage Repair	RMS	Rhabdomyosarkom
PLL	Prolymphozytenleukämie	RöV	Röntgenverordnung
PmM	Chemotherapieschema mit Prednimustin und Mitoxantron	Rö-Thorax	Thoraxröntgen
PMRT	Postmastektomie-Radiotherapie	RPe	radikale Prostatektomie
PNET	primitiver neuroektodermaler Tumor (Primitive Neuroectodermal Tumor)	RPLND	retroperitoneale Lymphknotendisektion
PPB	pleuropulmonales Blastom	RR	Restrisiko
POG	Pediatric Oncology Group	RSO	Radiosynoviorthese
pos.	positiv	RT	Radiotherapie
postop.	postoperative	RTK	– Rhabdoid Tumor Kidney
PPB	pleuropulmonales Blastom	RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
PR	Teilremission (Partial Remission)	S	
präop.	präoperativ	s	Sekunde/n
prec	Precursor	SABR	Stereotactic Ablative Body Radiotherapy
PRH	Prolaktin Releasing Hormone	SBRT	stereotaktische Radiotherapie, Stereotactic Body Radiotherapy
PRV	Planning Risk Volume	SCLC	kleinzelliges Bronchialkarzinom (Small-Cell Lung Cancer)
PS	pathologische Stadieneinteilung nach diagnostischer Laparatomie (bei Morbus Hodgkin)	SD	Schilddrüse
PSA	prostataspezifisches Antigen	SEER	Surveillance, Epidemiology, Endresults
PSMA	Prostate Specific Membrane Antigen	SIADH	Syndrom der inappropriaten ADH-Sekretion
PT	Phylloides Tumor	sig.	signifikant
PTLD	posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung/en	SIOP	Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique
PTV	Planning Target Volume	SIRT	selektive interne Radiotherapie
PVA	Polyvinylalkohol	SLD	subletale Schäden, Sublethal Damage
PVI	Protracted Venous Infusion	SLDR	Sublethal Damage Repair
PZNSL	primäres ZNS-Lymphom	SLN	Sentinel Lymph Node
Q		SLNB	Sentinel-Lymph-Node-Biopsie
QOL	Quality of Life	SMM	smouldering (asymptomatisches) Myelom
R		sn	Sentinel Node
R0	postoperativ kein Resttumor verblieben	SRS	stereotaktische Radiochirurgie, Stereotactic Radiosurgery
R1	postoperativ verbliebener mikroskopischer Resttumor	ssb	Einzelstrangbruch, -brüche
R2	postoperativ verbliebener makroskopischer Resttumor	SSB	Strahlenschutzbeauftragter
R+	postoperativ verbliebener mikroskopischer oder makroskopischer Resttumor	SSD	Fokus-Haut-Abstand (Source Skin Distance)
RBE	Relative Biological Effectiveness	SSM	Skin-Sparing-Mastektomie
RBW	relative biologische Wirkung	SSV	Strahlenschutzverantwortlicher
RChT	Radiochemotherapie	StrSch	Strahlenschutz
re	rechts, rechte, rechter	StrSchA	Strahlenschutzanweisung
Rez.	Rezidiv	StrlSchG	Strahlenschutzgesetz
RF	Risikofaktor/en	StrSchV	Strahlenschutzverordnung
RFA	Radiofrequenzablation	Sv	Sievert (SI-Einheit für äquivalenzdosis)
RFÜ	rezidivfreies Überleben	SWOG	Southwest Oncology Group
Rchtl	Richtlinie	SZT	Stammzelltransplantation
RILD	Radiation-induced Liver Disease	T	
RM	Rückenmark	TAC	Chemotherapieschema aus Taxanen, Adriamycin und Cyclophosphamid
		TAD	Chemotherapieschema aus 6-Thioguanin, Ara-C (= Cytarabin) und Daunorubicin
		TACE	transarterielle Chemoembolisation

XXVIII Abkürzungen

TAK	Anti-Thyreoglobulin-Antikörper	UPT	unbekannter Primärtumor, synonym zu CUP
TBI	Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation)	UCSF	University of California, San Francisco
TD	Toleranzdosis/-dosen	V	Vena
TD 5/5	Dosis, bei der mit 5 % Wahrscheinlichkeit Toxizität nach 5 Jahren auftritt	V.	Vaskuläre Invasion durch einen Tumor
TD 50/5	Dosis, bei der mit 50 % Wahrscheinlichkeit Toxizität nach 5 Jahren auftritt	V1	Lungenvolumen, das mit einer Dosis von xx Gy belastet wird
TG	Thyreoglobulin	V_{xx}	vor allem
THW	Thoraxwand	v. a.	Verdacht auf
TIN	testikuläre intraepitheliale Neoplasie	V. a.	Chemotherapieschema aus Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid
TIP	Chemotherapieschema aus Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin	VAC	Chemotherapieschema aus Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason
Tis	Tumor in situ	VAD	Chemotherapieschema aus Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid und Doxorubicin
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor	VACA	Chemotherapieschema aus Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid und Doxorubicin
TLD	Thermolumineszenzdosimeter	VAI	Chemotherapieschema aus Vincristin, Actinomycin D, Ifosfamid
TLI	totale lymphatische Bestrahlung aller Manifestationen des lymphatischen Systems des Körpers bei Morbus Hodgkin oder malignen NHL	VAIA	Chemotherapieschema aus Vincristin, Actinomycin D, Ifosfamid und Doxorubicin
TME	totale Mesorektumexstirpation	VATS	Video-assisted Thoracoscopy
TMMR	totale mesometriale Resektion	VCAP	Chemotherapieschema aus Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison
TNF	Tumornekrosefaktor	VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
TNI	Total Nodal Irradiation, Bestrahlung aller Lymphknotenstationen des Körpers bei Morbus Hodgkin oder malignen NHL	VeIP	Chemotherapieschema aus Vinblastin, Ifosfamid, Cisplatin
TNM	Klassifikation zur Einteilung von Karzinomen anhand von Tumor (Vorkommen, Größe), Lymphknoten (Befall) und Metastasen	VIDE	Chemotherapieschema aus Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin und Etoposid
TOLM	Transoral Laser Microsurgery	VIN	vulväre intraepitheliale Neoplasie
Tpot.	potenzielle Tumorverdopplungszeit, ein Maß für die Proliferationskapazität eines Tumors	VIP	Chemotherapieschema aus Etoposid, Ifosfamid, Cisplatin
TRS	Transoral Robotic Surgery	VLP	virusähnliche/s Partikel
TRUS	transrektaler Ultraschall	VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy
TSEB	Ganzhautbestrahlung (Total Skin Electron Beam)	VNPI	Van Nuys Prognostic Index
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper	W	Watt
TRH	Thyreotropin Releasing Hormone	WBRT	Whole Brain Radiation Therapy
TRUS	transrektaler Ultraschall	WDFA	gut differenziertes fetales Adenokarzinom (Well Differentiated Fetal Adenocarcinoma), Subtyp des pulmonalen Blastoms mit guter Prognose
TSEB	Total Skin Electron Beam	WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
TSH	Thyroid Stimulating Hormone	Wo.	Woche/n
TUR	transurethrale Resektion	wöchtl.	wöchentlich
TURP	transurethrale Resektion der Prostata	WW	Watchful Waiting
TUR-B	transurethrale Resektion der Blase	Z	Zustand nach
TVS	transvaginaler Ultraschall	Z. n.	Zahnreihe
U		ZR	
UCLA	University of California, Los Angeles		
UFT®	Uracil/Tegafur, orales Fluoropyrimidin		
u. g.	unten genannt/e		
UKCCR	United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research		

1.1 Allgemeines

1.1.1 Epidemiologie

Altersgipfel: 64 Jahre, selten bei Patientinnen < 25 Jahre, 30 % bei Diagnosestellung < 55 Jahre. *Inzidenz und Mortalität:* 70.000/Jahr in Deutschland, häufigste maligne Erkrankung und häufigste Krebstodesursache der Frau, Lifetime Risk: 1/8 Frauen, Lifetime Risk am Mammakarzinom zu sterben: 3,5 % (westliche Länder). Verschiebung zu früheren Stadien durch Screening (steigende Inzidenz der Tumoren < 2 cm, In-situ-Karzinome machen teilweise bis zu 20 % der Tumoren bei Erstdiagnose aus), gleichzeitig sinkende Mortalität. Mortalität: 18.000/Jahr in Deutschland, Mortalität über die Jahre sinkend durch adjuvante Therapieverbesserungen, konsequenten Einsatz der Bestrahlung und des Screenings (jeweils Senkung um bis zu 20 %). Verhältnis Männer: Frauen ca. 1 : 100.

1.1.2 Risikofaktoren

Insgesamt nur bei 33 % der Patientinnen wesentlicher Risikofaktor identifizierbar.

- Lebensalter:
 - 35 Jahre: 1/110 Frauen
 - 45 Jahre: 1/47 Frauen
 - 55 Jahre: 1/31 Frauen
 - 65 Jahre: 1/27 Frauen
- Hormonelle Situation (v. a. Anzahl der Zyklen):
 - Frühe Menarche
 - Späte Menopause
 - Kinderlosigkeit, höheres Alter bei erster Geburt
 - Kinder nicht gestillt oder nur kurz gestillt (Gesamtstillzeit < 1,5 Jahre)
 - Hormonersatztherapie in Menopause (auch Phytohormone! Chlebowski, 2015)
 - Die „Pille“, laut AGO Empfehlungen von 2016 kein erhöhtes Risiko für Mammakarzinom bei oraler Kontrazeption
- Lifestyle, v.a. bei postmenopausalen Frauen (van Germert 2015):
 - Adipositas, BMI > 25 und besonders > 40, ballaststoffarme Ernährung
 - Diabetes mellitus Typ 2
 - Mangelnde körperliche Aktivität, Prävention durch 3 – 5 Stunden Spaziergänge/Woche mit moderater Geschwindigkeit
 - Übermäßiger Alkoholkonsum (insbesondere invasiv lobuläre Tumoren)
 - Stress/Depression
 - Schlafmangel (Schichtarbeit)
 - Rauchen, 60 % höheres Risiko, wenn > 10 Jahre vor Geburt des ersten Kindes geraucht wurde
- Brustdicke, abhängig vom Zyklus und Alter.
- Strahlenexposition (ab 1 Sv 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko [für Mammografie keine gesicherten Daten], besonders bei Exposition in der 2. Dekade → z. B. überlebtem Morbus Hodgkin, RR 10).
- Echt monogen erbliche Mammakarzinome: ca. 5 – 10 % aller Mammakarzinomfälle (**Hochrisikogene:** BRCA-1/BRCA-2; **moderat penetrante Gene:** RAD51C [Fanconi Anämie], ATM [Ataxia telangiectasia], BRIP1, CDH1 [Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome], CHEK2, NBN [Nijmegen-Breakage Syndrom], PALB2 [Fanconi Anämie], PTEN [Cowden Syndrome], p53 [Li-Fraumeni-Syndrom] und weitere; **Niedrigrisikogene:** FGFR2, TOX3, 2q35, 11q15, SLC4A7, 5p12, MAP3K1 und weitere). Nur bei 40 % Gendefekt identifiziert, davon 50 % BRCA-1 und 30 % BRCA-2. Genträgerinnen erkranken in > 50 % der Fälle (RR > 5). Zuweisung zu speziellen Zentren bei V.a. oder gesicherten erblichen Mammakarzinomen!
- Familiäres Risiko (besonders bei Verwandten 1. Grades mit frühem oder bilateralem Karzinom [RR 2 – 3], ca. 20 % der Tumoren).
- Mammakarzinom in der Eigenanamnese: 5-fach erhöhtes Risiko (ca. 0,5 – 1 %/J., d. h. nach 10 Jahren

5–10% kontralaterales Karzinom). Auch bereits diagnostizierte Vorstufen: DCIS, andere Atypien (s.o.).

1.1.3 Prognostische und prädiktive Faktoren

DEFINITION (AGO-EMPFEHLUNGEN 2017, V. 1)

Prognostischer Faktor: Parameter, der zu einem bestimmten Zeitpunkt vorliegt und, sofern keine weitere Therapie erfolgt, mit dem natürlichen Krankheitsverlauf korreliert.

Prädiktiver Faktor: Parameter, der das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie definiert.

Prognosefaktoren primäres Mammakarzinom

Gesichert: Tumorgröße und Lymphknotenstatus > Tab. 1.1, Fernmetastasen: ca. 10% bei Erstdiagnose, Alter, BMI, Lymphangio-/Gefäßinvasion, Resektionsstatus, Grading, histologischer Typ, Hormonrezeptoren, Ki-67, pathologische Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie (NaChT), uPA und PAI-1 bei nodal negativen Tumoren, MammaPrint bei N0–1, bei ausgewählten Patientinnen: EndoPredict, Prosigna, Oncotype DX

Prädiktive Faktoren: neoadjuvante Chemotherapie

Gesichert: Junges Alter, cT1/cT2-Tumoren oder N0 oder G3, Hormonrezeptor negativ, triple-negative Tumoren, Her2neu positiv, nicht lobulärer Subtyp, frühes klinisches Ansprechen

Umstritten: Multigensignatur (molekulare Tests), PIK3CA-Mutation, Ki-67, Stroma mit > 50% Lymphozyten (tumorinfiltrierende Lymphozyten)

Tab. 1.1 Proportionalität der Tumorgröße zum Lymphknotenbefall

Tumorgröße	Lymphknotenbefall
< 5 mm	0 %
6–10 mm	20 %
11–15 mm	30 %
16–20 mm	40 %
> 20 mm	60–80 %

Prädiktive Faktoren: endokrine Therapie

Gesichert: Hormonrezeptorstatus, Menopausenstatus

CAVE

Endokrine Therapie

Bei CYP2D6-Polymorphismus keine Tamoxifengabe!

Prädiktive Faktoren: Her2-gerichtete Therapie/adjuvante Chemotherapie

Gesichert: Her2neu Status, uPA/PAI1 ELISA (Femelle*), OncotypeDX*

1.1.4 Mammografie-Screening

Ziel ist es, Mammakarzinome im frühen Stadium zu diagnostizieren und somit die Prognose der Patientinnen zu verbessern. 89% haben bei Erstdiagnose einen T1/2-Tumor, Frauen zwischen 50–69 Jahren sogar 92%.

Bei einem Screening zwischen 50–75 Jahren überwiegt der Benefit das Risiko durch Strahlenbelastung (3 mGy Drüsendosis) um den Faktor 100–300 (Extrapolation der Hiroshima-Daten). In dieser Altersgruppe Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität um 20–40% (Oeffinger 2015).

Das nationale Mammografie-Screening-Programm für Frauen zwischen 50–69 Jahren wurde 2005–2009 in Deutschland eingeführt. Ablauf: jährliche Tastuntersuchung ab 30 Jahren, alle 2 Jahre Mammografie-Screening (schriftliche Einladung), jede Seite mit je 2 Röntgenaufnahmen (a.-p., oblique), Strahlenbelastung sehr gering (0,2–0,4 mSv effektive Dosis, bei ca. 30 kV), 2 Ärzte prüfen unabhängig voneinander die Röntgenaufnahmen. Aktuelle Infos und Zahlen unter www.mammo-programm.de.

INFO

Mammografie-Screening in Zahlen

- 970/1.000 Untersuchungen sind unauffällig.
- 30/1.000 Untersuchungen sind auffällig.
- Zusätzliche Untersuchung mittels Ultraschall.
- Bei 12/1.000 Untersuchungen ist eine Gewebeentnahme notwendig.
- 6/1.000 Frauen erhalten die Erstdiagnose Mammakarzinom.

Die AGO empfiehlt ein erweitertes Programm: 1. Screening zwischen 40 – 49 Jahren alle 12 – 24 Monate, 2. Mammografie-Screening bis 75 Jahre bei hoher Evidenz hierzu, 3. Screening weiter > 75 Jahre, abhängig vom Gesundheitszustand und einer Lebenserwartung > 10 Jahre.

Die American Cancer Society (ACS) empfiehlt jährliches Screening zwischen 45 – 54 Jahren (auch > 40 Jahre möglich), > 55 Jahre alle 24 Monate solange Gesundheitszustand entsprechend gut und Lebenserwartung > 10 Jahre.

Sonografie als Ergänzung zur Mammografie beim Screening bei dichtem Parenchym (ACR 3 – 4), bei mammografischen Läsionen und zur Abklärung suspekter Läsionen im MRT hinzuziehen.

1.1.5 Diagnostik

Diagnostikkette

1. Selbstuntersuchung am 5. Tag der Periode empfohlen/gynäkologische Tastuntersuchung ab 30. Lebensjahr
2. Mammografie/Tomosynthese, Klassifikation nach BIRADS, im Rahmen des Screenings oder auffälligem Befund
3. Sonografie, Klassifikation nach BIRADS, auch Elastografie und autom. 3-D-Sonografie erlaubt
4. Minimalinvasive Stanzbiopsie

INFO

MRT zur Diagnostik

Die Kontrastmittel-MRT wird nach Leitlinien nur ergänzend bei Risikofaktoren (lobuläres Karzinom, familiärer Brustkrebs etc.) oder Unklarheiten bei der Standarddiagnostik empfohlen. Keine Standardmethode!

Allgemein

Bei geplanter neoadjuvanter ChT ist es für die Indikationsstellung zur Radiotherapie (RT) nach aktueller Datenlage vorteilhaft die Sentinellymphnode-Biopsie (SLNB) vor Beginn der ChT durchzuführen. Ob zukünftig die Indikation nach dem LK-Status nach neoadjuvanter ChT erfolgen wird, ist Gegenstand aktueller Studien.

Bestimmung von Östrogenrezeptor/Progesteronrezeptor (auch bei DCIS) und Her-2/neu-Status, wenn möglich am Biopsiepräparat.

Aktuelle Leitlinie

Präoperatives Staging

S3-Leitlinien 2017: Ab einem UICC-Stadium II mit erhöhtem Risiko sowie bei III und IV ohne Symptomatik für eine Metastasierung oder bei klinischem V.a. Metastasierung sollte ein Staging (CT-Thorax/-Abdomen, Skelettszintigrafie) erfolgen. Empfehlungsgrad A/B. Level of Evidence 2a.

1.2 Histologie

1.2.1 Subtypen des Mammakarzinoms

Nach WHO Klassifikation von 2012:

- Invasives Mammakarzinom, No Special Type (NST): ca 80 %, Grading mit prognostischer/therapeutischer Rolle
- Lobulär: 5 – 15 %, häufiger multifokal, bilateral, Fernmetastasen in ungewöhnlicher Lokalisation
- Tubulär: 2 %, meist exzellente Prognose
- Medullär: < 1 %, meist schlecht differenziert mit ausgeprägtem lymphozytärem Anteil; oft triple-negativ
- Metaplastisch: 0,5 – 2 %, mit Arealen plattenepithelialer/mesenchymaler Differenzierung
- Muzinös: 2 %, langsam wachsend, selten LK-Befall, günstige Prognose
- Apokrin: 4 %, partiell apokrin auch bei NST möglich
- Mikropapillär: 1 – 2 %, höhere Rate an nodal positiven Karzinomen
- Inflammatorisch: 1 – 10 %, mit massiver dermaler Lymphangiosis carcinomatosa, immer T4d, meist NST G3, insgesamt schlechte Prognose bei hoher Metastasierungsrate und hoher Rate an parasternalem LK-Befall
- Histologische Besonderheiten: Morbus Paget (> Kap. 1.12.1): 1 – 4 %, kleinzellig (wie Lunge), Karzinosarkom (selten), Phylloides tumor (> Kap. 1.12.1) Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)
- Nichtinvasive Tumoren (durchbrechen Basalmembran nicht):
 - Duktales In-situ-Karzinom (DCIS): 10 – 20 % aller Mammatumoren. Proliferation von Tumorzellen in den Milchgängen (> Kap. 1.12.1); gilt als Präkanzerose, damit OP-Indikation

- Lobuläres In-situ-Karzinom (LCIS): nichtinvasive Läsion innerhalb der Lobärgrenzen; klinisch und mammografisch schwer zu diagnostizieren (meist kein Mikrokalk), oft multizentrisch; geht in 30 % der Fälle innerhalb von 15–20 Jahren in invasives Karzinom (meist duktal invasiv) über; nicht obligate Präkanzerose, keine OP-Indikation
- Lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN): nicht obligate Präkanzerose, keine OP-Indikation
- Atypische duktale Hyperplasie: nicht obligate Präkanzerose, keine OP-Indikation
- Nichtinvasive papilläre Karzinome: nicht obligate Präkanzerose, keine OP-Indikation

1.2.2 Differenzierungsgrad

Bestimmung des Differenzierungsgrades (Grading) nach Elston und Ellis (1991) für alle invasiven Tumoren und DCIS. In der Regel 3 Stufen: gut (G1), mäßig (G2), schlecht (G3) differenziert. Das Grading wird an der Stanze und dem OP-Präparat bestimmt.

1.2.3 Resektionsrand

Angabe des kleinsten Resektionsabstandes (Abstand Tumor – Resektionsrand) sowohl für den invasiven als auch für den nichtinvasiven Anteil.

- R0: kein Residualtumor am Rand (dabei gilt: No ink on tumor! Alles andere ist knapp in sano, z. B. < 1 mm)
- R1: histologisch invasives oder nichtinvasives Karzinom am Rand (separate Angabe für invasiven/nichtinvasiven Anteil)
- R2: makroskopisch bereits Tumor randbildend
- Rx: Beurteilung nicht möglich, da z. B. mehrere Teilpräparate

1.2.4 Lymphgefäß- und Angioinvasion, tumorinfiltrierende Lymphozyten

Lymphgefäßinvasion unterscheidet sich in peritumoraler und ausgedehnter Invasion. Angabe der Angioinvasion nicht zwingend notwendig, da klinische Relevanz unklar.

- L0: keine Lymphangioinvasion
- L1: Lymphangioinvasion nachgewiesen

- V0: keine Gefäßinvasion
- V1: Gefäßinvasion nachgewiesen

Bei > 50 % lymphozytärem Infiltrat im Tumorstroma liegt ein prädominantes lymphozytäres Infiltrat des Tumors vor (Salgado, Ann Oncol, 2014), gilt zunehmend als prädiktiver Faktor, bisher noch keine Routinebestimmung.

1.2.5 Immunhistochemie

Bestimmung, wenn möglich, bereits am Biopsiepräparat.

Der **Östrogenrezeptor-(ER-)Status/Progesteronrezeptor-(PR-)Status**, wird meist über den Remmle-Score von 0–12 angegeben (Produkt zweier Einzelscores aus Färbintensität [0–3] und Prozentsatz positiver Zellen [0–4]). Ein Wert von ≥ 3 bzw. > 10 % positive Zellen oder ein Rezeptorgehalt von ≥ 10 fmol/mg werden allgemein als positiv gewertet. Alternativ wird auch der Allred Score (0–8) verwendet. Bei triple-negativen Tumoren erfolgt eine erneute Bestimmung am Tumorresektat.

Der **Her2neu-Status** wird primär über Antikörperfärbung bestimmt (0–3), dabei gelten 0 und 1 als negativ, 2 als fraglich positiv (dann zusätzlich FISH/CISH/SISH-Analyse) und 3 als eindeutig positiv. Her2neu-positive Befunde bei G1-Tumoren sollten nochmals überprüft werden, da hohe Wahrscheinlichkeit von Falschpositivität.

Proliferationsaktivität: Angabe **Ki-67** positiver Tumorzellen in %.

CAVE

Die Inter- und Intraobserver-Variabilität bei der Beurteilung von Ki-67 ist relativ hoch und ist deshalb mit Vorsicht zu betrachten (J Nat Cancer Institute 2011). Die Bestimmung sollte unbedingt standardisiert erfolgen.

1.2.6 Molekulare Subtypen

Es gibt eine Reihe an molekularen Markern, die in ihrer Summe zu molekularen, oder intrinsischen Subtypen zusammengefasst wurden ($>$ Tab. 1.2). In der Routine werden häufig nicht sämtliche Molekularmarker bestimmt, sondern die Surrogatmarker ER-Status, PR-Status, Her2neu Status und Grading zur Typisierung verwendet. Aktuell basieren die Empfehlungen der St. Gallen Konferenz und der

Tab. 1.2 Klassifikation anhand verschiedener molekularer Marker

	Basal-like (BRCA)	Basal-like (sporadisch)	Her2neu-Typ	Luminal B	Luminal A
ER/PR	–/–	–/–	–/–	Mind. ein Rezeptor +	Mind. ein Rezeptor +
G	3	3	1–3	2–3	1–2
Ki-67 %	50–60	50–60		> 14 (auch < 14 wenn Her2neu +)	< 14
Her2neu	–	–	+	–/+	–
BRCA	+	–			
p53/cmyc	+	+			

neuen S3 Leitlinie von 2017 auf diesen molekularen Subtypen. Optimal ist vor allem für die Wahl der systemischen Therapie die Bestimmung aller molekularen Marker um den korrekten Subtyp zu erfassen.

1.2.7 Histologische Besonderheiten

Folgende Charakteristika sind international nicht eindeutig definiert, aber in dieser Form auf Arbeitsebene brauchbar:

- **Multifokalität:** Befunde liegen < 5 cm auseinander, meist im gleichen Quadranten; 38 % (13–74 %) der Karzinome, bei duktal invasiver Histologie 19 %, bei lobulär invasiver 50 %, bei DCIS 35 % (15–80 %).
- **Multizentrität:** Befunde liegen > 5 cm auseinander, meist in unterschiedlichen Quadranten. Etwa 10 % aller Tumoren. Gilt in den meisten Fällen als Kontraindikation gegen brusterhaltende Operation.
- **Extensive Intraductal Component (EIC):** Es existieren mehrere Definitionen und der Begriff wird international nicht einheitlich gebraucht. Da die Bestimmung auch äußerst aufwendig ist, wird die EIC ohnehin meistens nicht mehr im histopathologischen Befund angegeben.
- **Tis:** Carcinoma in situ oder Morbus Paget ohne invasiven Anteil
- **T0:** kein Primärtumor mehr nachweisbar
- **T1:** ≤ 2,0 cm:
 - **mic:** ≤ 0,1 cm (nahezu 0 % LK befallen)
 - **a:** > 0,1 cm und ≤ 0,5 cm (0 % LK befallen)
 - **b:** > 0,5–≤ 1,0 cm (ca. 20 % LK befallen)
 - **c:** > 1,0–≤ 2,0 cm (ca. 35 % LK befallen)
- **T2:** > 2–≤ 5 cm
- **T3:** > 5 cm
- **T4:** Befall von
 - **a)** Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, M. serratus)
 - **b)** Ödem, Ulzeration der Haut oder kutane Satellitenknoten ipsilateral
 - **c)** a) + b)
 - **d)** Inflammatorisches Karzinom, negative Hautbiopsie schließt inflammatorisches Mammakarzinom nicht aus!

12–15 % der Patientinnen entwickeln innerhalb von 10 Jahren ein kontralaterales Mammakarzinom (1–2 % simultan), 30 % haben ein synchrones kontralaterales Carcinoma in situ (CIS).

1.3 TNM-Stadium, Staging

Befundung des TNM-Stadiums nach UICC-Klassifikation, 8. Auflage, und Festlegung des Stagings nach AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition.

1.3.1 Primärtumor

Zweitwichtigster Prognosefaktor. Das T-Stadium richtet sich nach dem größten invasiven Herd, nicht nach der Gesamtausdehnung bei multifokalen oder multizentrischen Läsionen.

1.3.2 Lymphknoten

Wichtigster Prognosefaktor! Lokalisation der LK-Level: Level I/II/III entsprechend lateral, posterior/medial des M. pectoralis minor entlang der großen Gefäße (im CT gut identifizierbar).

Es wird die Anzahl der positiven und entfernten LK angegeben sowie eine extranodale Ausbreitung. Bei positiven LK wird die Ausdehnung der größten Ausdehnung angegeben.

Operatives Vorgehen Sentinel Lymph Node (SLN), „Wächterlymphknoten“: Markierung des SLN durch **perimamilläre** Injektion eines Radiokolloids

(Tc-99 m) und/oder Farbstoffs (Patentblau, Methylenblau, Indocyaningrün). Gezieltes Aufsuchen der markierten LK (in > 90 % d.F. möglich), Entfernung (SLNB, Sentinel-Lymph-Node-Biopsie) und histologische Aufarbeitung. Sowohl die SLNB als auch die klassische Axilladisektion erfolgt meist über einen separaten Schnitt. Manchmal wird beim SLNB „getunnelt“.

Präoperatives Stadium: cN

- **Nx**: regionäre LK nicht beurteilbar
- **N0**: keine regionären LK
- **N1**: bewegliche ipsilaterale, axilläre LK
- **N2**: fixierte ipsilaterale, axilläre LK oder klinisch detektierbare LK an A. mammaria interna (MI-LK):
 - N2a: fixierte ipsilaterale, axilläre LK
 - N2b: klinisch detektierbare MI-LK **ohne** axilläre LK
- **N3**: ipsilateral infraklavikuläre LK **mit oder ohne** axilläre LK oder klinisch detektierbare MI-LK **und** axilläre LK oder ipsilateral supraklavikuläre LK:
 - N3a: ipsilateral infraklavikuläre LK
 - N3b: klinisch detektierbare MI-LK **und** axilläre LK
 - N3c: ipsilateral supraklavikuläre LK

Postoperatives Stadium: pN

- **pNx**: regionäre LK nicht beurteilbar
- **pN0**: keine regionären LK befallen, alleiniger immunhistochemischer Nachweis einzelner Tumorzellen in LK < 0,2 mm: pN0(i +), Tumorzellnachweis einzelner Tumorzellen: pN0(mol +), negativer SLN: pN0(sn)
- **pN1**: axillär beweglich, klinisch nicht erkennbar, 1–3 LK befallen, Level I–II
 - pN1mic: > 0,2 mm, < 2 mm (Mikrometastasen, identische Prognose wie N0)
 - pN1a: axillär 1–3 LK befallen, mind. 1 LK > 2 mm
 - pN1b: 1–3 MI-LK befallen, mind. 1 LK > 2 mm (klinisch inapparent)
 - pN1c: axillär **und** 1–3 MI-LK (klinisch inapparent) befallen
- **pN2**: axillär 4–9 LK befallen **oder** klinisch erkennbare MI-LK:
 - pN2a: axillär 4–9 LK befallen, mind. 1 LK > 2 mm
 - pN2b: klinisch erkennbare MI-LK **ohne** axilläre LK

- **pN3**: axillär > 9 LK **oder** infraklavikulär **oder** klinisch erkennbare MI-LK **und** axilläre LK **oder** supraklavikuläre LK
 - pN3a: axillär **oder** infraklavikulär > 9 LK befallen
 - pN3b: klinisch erkennbare MI-LK **und** ≥ 1 axillärer LK **oder** 3 axilläre LK **und** Mikrometastasen in MI-LK
 - pN3c: LK ipsilateral supraklavikulär

Parasternale Lymphknoten

Nur 5–10 % der LK bei negativem axillärem Befall parasternal positiv. Insgesamt Risiko für MI-LK-Befall für mediale Tumoren größer als für laterale.

- Oberer innerer Quadrant (UIQ), unterer innerer Quadrant (LIQ), zentral:
 - Axillär +: 55 % (45–72 %) Befall
 - Axillär –: 10 % (6–16 %) Befall
- Oberer äußerer Quadrant (UOQ), unterer äußerer Quadrant (LOQ):
 - Axillär +: 30 % (20–42 %) Befall
 - Axillär –: 8 % (4–12,5 %) Befall

Sehr hohes Risiko (60 %) für MI-LK besteht bei Brustwarzenbefall und positiven axillären LK (Livingston 1974), ansonsten Risiko für zentrale Tumoren zwischen dem für laterale und mediale.

Inzidenz des parasternalen Befalls über alle Lokalisationen: 1–3 axilläre LK 5–10 %, > 3 axilläre LK 10–15 % (Freedman/Fowble, IJROBP, 2000).

1.3.3 Metastasen

Insgesamt entwickeln 30 % der Patientinnen Fernmetastasen im Verlauf. Höchstes Metastasierungsrisiko 1–2 Jahre nach OP, aber auch späte Manifestationen nach 10–20 Jahren möglich. Initiale Metastasenlokalisierung: Am häufigsten Knochen (30 % als erste Metastasenmanifestation, weitere 30 % im Verlauf), dann Lunge (20 %), selten Leber (5 %).

- M0: keine Fernmetastasen
- M1: jeder nicht regionäre Tumornachweis, also auch kontralaterale Lymphknoten, jedoch nicht kontralaterales Mammakarzinom!

Tumorstadium nach neoadjuvanter Chemotherapie

Vor Beginn der ChT ist nach Möglichkeit ein SNL zu bestimmen. Nach ChT wird für den T-Status die

Tumorgröße des vitalen Karzinoms bestimmt, auch Angabe von ypTis bei nichtinvasiven Anteilen notwendig. Bei kompletter Remission (pCR) dürfen weder ein invasiver Anteil noch L1 oder V1 vorliegen. Kann das Tumorbett nicht identifiziert werden gilt ypTx. Mittels Immunhistochemie Identifikation minimaler Tumorreste indiziert.

Falls Lymphknotenentfernung erfolgt, dann Angabe eines ypN-Status.

Erneute Bestimmung der Hormonrezeptoren, des Her2neu-Status und des Gradings am Residualtumor empfohlen.

1.3.4 Anatomische und prognostische Stadieneinteilung

Anhand der TNM-Parameter und des molekularen Subtyps kann eine Einteilung in Prognosestadien erfolgen. Am häufigsten wird die Stadieneinteilung der American Joint Committee on Cancer (AJCC) verwendet (> Tab. 1.3.) Die AJCC empfiehlt die anatomische Stadieneinteilung nur zu verwenden, wenn biologische Marker nicht erfasst werden können (Giuliano, CA Cancer J Clin, 2017). Bei Vorliegen der biologischen Marker soll die prognostische Stadieneinteilung zusätzlich zur anatomischen hinzugezogen werden (> Tab. 1.4).

Tab. 1.3 Anatomische Stadieneinteilung nach AJCC, 8. Auflage

Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0/T1	N1mi	M0
IIA	T0/T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1/T2	N2	M0
	T3	N1/N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Alle T	N3	M0
IV	Alle T	Alle N	M1

Tab. 1.4 Prognostische Stadieneinteilung nach AJCC, 8. Auflage

Biomarker				
Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium	G/Her2neu/ER/PR
IIA	T1	N0	M0	1/-/-/-
IIA	T1	N0	M0	3/-/+/-
IB	T3	N1-2	M0	1/+/+/+
Oncotype DX Recurrence Score < 11 für ER-positive Tumoren				
Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium	G/Her2neu/ER/PR
IB	T2	N0	M0	Alle/-/+/-
IB	T1-2	N1	M0	Alle/-/+/-
IB	T0-2	N2	M0	1-2/+/+/-

1.4 Therapie

INFO

These

Lokale Kontrolle reduziert Metastasenfrequenz und erhöht das Überleben (Hellman 1997).

Die Behandlung des Primärtumors, der LAW und der Metastasierung steht im Vordergrund. Generell gilt, dass Niedrigrisikokarzinome entsprechend auch einen kleinen absoluten Benefit durch eine adjuvante Therapie zeigen (Peto [EBCTCG], Lancet, 2012).

Ein perioperatives Staging sollte nur bei hohem Risiko für Fernmetastasen oder bei Symptomen erfolgen (CT-Thorax/Abdomen, Skelettszintigrafie). FDG-PET/CT ist keine routinemäßige Diagnostik, aktuell jedoch Gegenstand von Studien, ebenso wie die Ganzkörper-MRT.

1.4.1 Primärtumor

Brusterhaltende Therapie (BET)

Grundsätzlich gilt, dass die brusterhaltende Operation mit adjuvanter RT gleichwertig zur modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) ist.

Die BET ist die Therapie der Wahl in den Stadien I/II und bei ca. 80 % der Patientinnen möglich. Es wird eine R0-Resektion angestrebt. Wenn möglich, sofortige Diagnostik zur Verifizierung der Schnittränder (Präparate-radiografie, -ultraschall, Schnellschnitt), sodass sofortige Nachresektion während der gleichen Sitzung erfolgen kann. Falls eine intraoperative RT (IORT) geplant ist, wird erst die komplette Resektion abgewartet, bevor die IORT erfolgt. Der R-Status hat einen prognostischen Effekt (signifikanter Zusammenhang zwischen Resektionsrand und Lokalrezidivrisiko: positiv > knapp > negativ). Wenn bei R+ keine Nachresektion erfolgt, zeigt sich zum Teil ein doppeltes Rezidivrisiko.

Aktuelle Leitlinie

Resektionsrand

S3-Leitlinien 2017: Tumorfreie Resektionsränder gelten als kein Tumor am Tüscherand und wurden 2017 an die internationale Definition angeglichen („No ink on tumor.“). Bei positiven Schnitträndern besteht eine Indikation zur Nachresektion.

Indikation zur Nachbestrahlung

Nach BET immer Nachbestrahlung der Restbrust (WBRT, 40–56 Gy ± 10–20 Gy Boost). In keiner prospektiven Studie konnte bisher ein Patientenkollektiv identifiziert werden, das nicht signifikant von der Nachbestrahlung bezüglich des Lokalrezidivrisikos profitiert. Auch Patientinnen mit höherem Alter profitieren von RT, wenn Lebenserwartung > 10 Jahre beträgt (AGO-Empfehlungen 2017, Version 1). Der Trend geht in Richtung Deeskalation bei (älteren) Patientinnen mit guten Prognosefaktoren (T1, N0, M0, Hormonrezeptor positiv) mittels Teilbrustbestrahlung (> [Kap. 1.5.3](#)). Bei einer Lebenserwartung von < 10 Jahren und pT1pN0R0-Hormonrezeptor-positiven/Her2neu-negativen Tumoren kann laut S3-Leitlinie unter endokriner Therapie unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos auf die RT verzichtet werden. Bisher existieren keine prädiktiven Marker zur Identifikation einer Subgruppe, die nicht von einer RT profitieren könnte.

Clip-Markierung des Tumorbettes zur exakteren Boost-Applikation empfohlen, v.a. bei intramammären Verschiebeplastiken. Aus der Literatur ist allerdings bekannt, dass Clips postoperativ im Gewebe wandern können und keine Sicherheit besteht, dass Clips auch nach Wochen noch eindeutig das Tumorbett markieren.

Neoadjuvante ChT: Nach neoadjuvanter ChT (NaChT) sollte die Exzision in den neuen Tumorgrenzen erfolgen. Auch nach pCR ist im Rahmen des BET-Konzeptes die WBRT indiziert. Es gibt bisher hierzu keine prospektiven Phase-III-Studien. Jedoch höhere Lokalrezidivraten nach NaChT bei Verzicht auf adjuvante RT bekannt (Belkacemi, Crit Rev Oncol Hematol, 2011). Aktuell laufende Studie hierzu NSABP B51.

Aktuelle Leitlinie

Brusterhaltende Therapie

S3-Leitlinien 2017:

- Basis ist die Tumorsektion in sano (R0) für invasive und präinvasive Tumoren. Level of Evidence 1a, Empfehlungsgrad A.
- BET mit adjuvanter RT der gesamten Brust gleichwertig zur MRM bezüglich des Überlebens. Level of Evidence 1a.
- Nach BET soll die adjuvante RT der betroffenen Brust folgen. Level of Evidence 1a, Empfehlungsgrad A.

Kontraindikation brusterhaltende Therapie

Aktuelle Leitlinie**Kontraindikationen brusterhaltende Therapie****S3-Leitlinien 2017:**

- Keine BET bei:
- inflammatorischem Mammakarzinom (auch bei pCR).
 - ungünstigem Tumor-Brust-Verhältnis.
 - positiven (knappen) Schnittträndern trotz Nachresektion.
 - Ablehnung oder technisch nicht durchführbarer WBRT, z. B. Armabduktion eingeschränkt, Schwangerschaft.
 - Wunsch der aufgeklärten Patientin.

Ob Bindegewbserkrankungen wie Lupus erythematoses, Sklerodermie oder Mixed Connective Tissue Disease zu höheren Nebenwirkungsraten führen, ist unklar. Gesichert scheint dies nur für die Sklerodermie. Lupus erythematoses, Mixed Connective Tissue Disease gelten als relative Kontraindikationen, rheumatoide Arthritis als kaum problematisch (z. B. Morris & Powell, JCO, 1997; Chen, Cancer, 2001).

Modifiziert radikale Mastektomie

Die modifiziert radikale Mastektomie ist gemäß S3-Leitlinie (anstatt der radikalen Mastektomie nach Rotter/Halsted ohne M. pectoralis major/minor) in folgenden Situationen die Standard-OP anstelle der BET: inflammatorisches Mammakarzinom (T4d), positive Schnitttränder trotz Nachresektion, Missverhältnis Tumor/Brust oder erwartetes schlechtes kosmetisches Ergebnis, Ablehnung der RT durch Patientin, Kontraindikationen für Nachbestrahlung (z. B. Schwangerschaft), diffuser und/oder ausgezeichneter Mikrokalk, Wunsch der Patientin.

Vor Planung der Operation sollen auch die möglichen Rekonstruktionsmöglichkeiten besprochen werden. Inklusive der sich daraus möglicherweise ergebenden Schwierigkeiten der RT ([Kap. 1.12.2](#))!

Skin-Sparing-Mastektomie (SSM) zeigt gleiche Lokalrezidivraten wie die MRM.

Indikation zur Nachbestrahlung

In der Regel Postmastektomie-RT (PMRT) inklusive der Lymphabflusswege mit 50 Gy $\pm$ 10 Gy Boost. Ziel

ist die Senkung der Lokalrezidivrate nach Mastektomie. Bei Patientinnen mit einem hohen Lokalrezidivrisiko auch Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Aktuelle Leitlinie**Indikationen für PMRT****S3-Leitlinie 2017:**

- pT4 $\rightarrow$ hohes Rückfallrisiko
- R1/R2 ohne mögliche Nachresektion $\rightarrow$ hohes Rückfallrisiko
- pN2/3 $\rightarrow$ hohes Rückfallrisiko
- pT3 pN0 R0 + Risikofaktor (Lymphgefäßinvasion, G3, prämenopausale Patientin, Alter < 50 J.) $\rightarrow$ hohes Risiko
- pT1/2 pN1 (1–3 Lymphknoten) + Risikofaktor (G3, L1, V1, Her2neu positiv, Ki-67 $> 30\%$, triple-negativ, $> 25\%$ der entfernten LK positiv, Alter < 45 J. + medialer Tumorsitz oder > 2 cm oder ER negativ) $\rightarrow$ intermediäres Risiko

CAVE

pN1 + sehr günstige Konstellation (3 von 4 Faktoren: pT1, G1, ER positiv, Her2neu negativ) $\rightarrow$ Verzicht auf PMRT

Patientinnen mit einem Rezidivrisiko von $> 20\%$ gelten als Hochrisikopatientinnen, mit $10–20\%$ als Intermediärrisikopatientinnen und $< 10\%$ als Niedrigrisikopatientinnen. Die letzte EBCTCG-Metaanalyse zur PMRT inklusive der Lymphabflusswege ($> 98\%$ der Studien in der Metaanalyse haben auch immer die Lymphabflusswege axillär/supraklavikulär und sogar $> 80\%$ auch die parasternalen Lymphknoten bei pN0 und 95% bei pN+ mitbestrahlt!) bei hohem und intermediärem Risiko, trotz systemischer Therapie. Das heißt, eine systemische Therapie z.B. bei N1 ersetzt nicht die RT (EBCTCG, Lancet, 2014)! Eine Studie mit > 3400 Patientinnen zeigt eindeutig einen Gesamtüberlebensvorteil bei T3 N0 M0, unabhängig vom Resektionsstatus, der Tumorgöße oder der systemischen Therapie (Cassidy, Cancer, 2017).

Die RT ist auch bei geplanter Rekonstruktion möglich und indiziert. Jedoch höheres Risiko für Austausch einer Prothese und höheres Fibrosiserisiko (Wenz, Strahlenther Onkol, 2014).

INFO

PMRT

- Empfehlungen der AG Mamma DEGRO 2014 (die Empfehlungen der AGO 2017 und ASCO/ASTRO 2016 kommen im Prinzip zu denselben Empfehlungen):
- Keine PMRT bei T1–2 N0 R0.
- Klare Indikation bei T4, R + , jungen Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko und N + . PMRT auch bei pN1 (EBCTCG-Metaanalyse, Lancet, 2014; British Columbia Trial NEJM 1997; Offersen 2011)!
- Bei 1 oder mehr Risikofaktoren sollte die PMRT auch im Stadium I/II erwogen werden.
- PMRT bei T3 N0 R0 bei Vorliegen von Risikofaktoren wie L1, V1, G3, Close Margins, prämenopausalen Frauen und Alter < 50 J.
- PMRT bei invasiv lobulären Tumoren senkt deutlich das Lokalrezidivrisiko.
- Verzicht auf PMRT nur bei eingeschränkter Lebenserwartung. Kein genereller Verzicht bei älteren Patientinnen!

Neoadjuvante CHT: Auch nach pCR ist die PMRT indiziert, jedoch bisher fehlende prospektive Phase-III-Daten. Die S3-Leitlinie lässt eine interdisziplinäre Indikationsstellung zur PMRT nach pCR zu.

MERKE

Planung der PMRT derzeit auf Grundlage des präoperativen Stadiums unabhängig vom Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante CHT! Verzicht auf die PMRT bei ypT0 ypN0 wird im Rahmen von Studien untersucht (NSABP B51).

1.4.2 Lymphabflusswege (LAW)

Sentinel-Node-Biopsie, Axilladisektion

Aktuelle Leitlinie

Lymphabflusswege

S3-Leitlinien 2017:

- Der pN-Status ist Bestandteil der operativen Therapie des Mammakarzinoms und sollte mithilfe der SLNB erfolgen. Die SLNB ist bei cN0-Patientinnen gleichwertig zur Axilladisektion in Bezug auf die lokale Kontrolle. Empfehlungsgrad A.
- Erweiterte axilläre RT kann bei 1–2 positiven SLN anstelle einer Axilladisektion erfolgen. Level of Evidence 2b, Empfehlungsgrad A/0.

Verzicht auf jegliche axilläre operative Maßnahme im Einzelfall bei Multimorbidität und hohem Alter oder bei bekannter Fernmetastasierung.

Die Morbidität nach SLNB ist im Vergleich zur Axilladisektion signifikant erniedrigt, sodass nach Möglichkeit auf Axilladisektion verzichtet wird (Fleissig, Breast Canc Res Treat, 2006). SLNB onkologisch sicher bei axillären Rezidivraten < 1 % (Palesty, J Surg Oncol, 2006; Smidt, Ann Surg Oncol, 2005). Bei cN + , positiver vorheriger Feinnadelbiopsie der LK, nicht detektierbarem SLN oder inflammatorischem Mammakarzinom nach wie vor noch Axilladisektion empfohlen. Die aktuellen AGO-Empfehlungen 2017, V. 1 empfehlen den Verzicht auf die Axilladisektion bei positivem SLN auf Grundlagen großer randomisierter Studien: Bei günstiger Konstellation wie cT1/2, cN0, < 3 SLN + , BET + tangentielle RT, adäquate systemische Therapie, kann auf eine Axilladisektion verzichtet werden (Z011 Trial, AMAROS Trial). Auch bei Mikrometastasen im SLN oder nur einzelnen Zellen wird keine Axilladisektion ergänzt. Bei Mastektomie und positivem SLN ohne geplante PMRT ist allerdings eine Axilladisektion indiziert.

Im AMAROS Trial (Randomisation: Axilladisektion vs. RT bei pos. SLN) zeigte sich, dass eine tangentielle RT der Brust mit Bestrahlung der Lymphabflusswege eine ausreichende onkologische Sicherheit bezüglich eines LK-Rezidivs bietet, bei gleichzeitig deutlich weniger Morbidität, v.a. signifikant weniger Lymphödemen (23 % vs. 11 % nach 5 J., $p < 0,0001$; Donker, Lancet Oncol, 2014). Über die Tangente kommt eine tumorwirksame Dosis in mind. Level I an (Haffty, J Clin Oncol, 2011; van Wely, Br J Surg, 2011).

Neoadjuvante ChT: Gemäß S3-Leitlinien 2017 sollte nach NaChT keine SLNB erfolgen. Die AGO empfiehlt jedoch folgendes Vorgehen: Im Rahmen einer NaChT erfolgt bei negativem präoperativem SLNB, keine Axilladisektion mehr. Gemäß ACO-SOG Z0011 Trial wird bei prätherapeutisch positivem SLN und posttherapeutisch negativem SLN ebenfalls eher keine weitere operative Maßnahme mehr durchgeführt (Giuliano, JCO, 2016). Bei nicht analogem Vorgehen, sollten eine Axilladisektion und eine RT erfolgen. Bei Unklarheiten oder keinem prätherapeutischen Nodalstatus oder prä- sowie

posttherapeutisch positivem SLN sollte eine Axilladisektion erfolgen.

CAVE

Keine SLNB bei palpablen LK, bei vorheriger Mammachirurgie (auch z.B. Reduktionsplastik) und bei vorheriger RT.

Nachbestrahlung der Lymphabflusswege

Generell soll bei Tumorresiduen nach Axilladisektion, bei positiven LK nach BET, Mastektomie sowie bei klinisch positiven LK ohne jeglichen axillären Eingriff im Bereich der LAW bestrahlt werden (s.o., Empfehlungsgrad A). Bei negativen LK ist keine generelle RT der LAW indiziert. Ebenso nicht bei Mikrometastasen oder isolierten Tumorzellen in den regionären LK (AGO 2017, V.1; Mamtani, 2017). Allerdings kann die RT der gesamten LAW nach S3-Leitlinie 2017 auch in der pN0/pNmic-Situation bei prämenopausalen Frauen mit zentralem oder medialem Tumorsitz und G2/3 und negativen Hormonrezeptoren erfolgen. Es wird eine Dosis von ca. 50 Gy in konventioneller Fraktionierung angestrebt.

Aktuelle Leitlinie

Indikationen RT der Lymphabflusswege

S3-Leitlinien 2017:

- Supra-/infraklavikuläre und MI-LAW:
- RT der supra-/infraklavikulären + MI-LAW bei pN1 und zentralem oder medialem Tumorsitz und (G2–3 oder ER/PR negativ) **oder** prämenopausal mit lateralem Tumorsitz und (G2–3 oder ER/PR negativ). Level of Evidence 2a/b, Empfehlungsgrad B.
- Generell ab pN2, inkl. MI-LAW bei G2–3 oder ER/PR negativ. Level of Evidence 2a/b, Empfehlungsgrad A/B.
- Bei nachgewiesenem Befall der MI-LK Einschluss aller Level. Level of Evidence 2b, Empfehlungsgrad B.

Axilla

Indiziert bei Lymphknotenmetastasen > 2 mm (Makrometastasen) sowohl nach BET als auch meistens

nach Mastektomie. Level I ist ausreichend in der üblichen Mammatangente eingeschlossen. Bei modernen Techniken ist der Einschluss der Axilla im Ganzbrustzielvolumen vorsichtig zu überprüfen!

Supragruben

Indikation von der AG Mamma der DEGRO als auch von der S3-Leitlinie mittlerweile als gesichert angesehen bei bereits einem befallenen axillären LK, auch nach neoadjuvanter ChT. Es gelten also folgende Indikationen:

- pN1 (besonders bei Risikofaktoren wie medialem oder zentralem Tumorsitz etc.)
- Sicher sinnvoll bei ≥ 4 positiven LK (da dann 20 % Rezidivrisiko, fraglich bei 1 – 3 LK)
- Befall Level III

Bei PMRT empfiehlt die AG Mamma der DEGRO die LAW immer komplett, also inklusive der Supra-/Infraklavikulärregion und der parasternalen LK mit einzuschließen, da die meisten Studien Daten inklusive der LAW bei PMRT liefern (s. o.).

Parasternale Lymphabflusswege

Nachbestrahlung der MI-LAW nach AG Mamma der DEGRO und AGO Empfehlungen 2017, V.1 bei:

- Medialem oder zentralem Tumorsitz und hohem Rezidivrisiko (pN0 **und** G2/3 **und** Hormonrezeptor negativ; pN1 **und** G2/3 **oder** Hormonrezeptor negativ)
- pN1 **und** prämenopausal **und** G2/3 **oder** Hormonrezeptor negativ, unabhängig vom Tumorsitz
- Bildgebend oder pathologisch sicher befallenen MI-LK (pN1b/c, pN2c, pN3b)

Höchstes Risiko für positive parasternale LK in den oberflächlichen obersten 3 ICR. Effekt einer expliziten RT schwer nachzuweisen, da die obersten 3 ICR auch bei normaler Mammatangente ohne explizite Parasternalbestrahlung in 20–80 % in Tangenten oder Suprafeld eingeschlossen sind und daher oft mittherapiert werden.

Bei PMRT werden LAW nach Empfehlung der AG Mamma der DEGRO eingeschlossen, hierzu zählen auch die parasternalen Lymphabflusswege (s. o.).

Nach NaChT gilt die gleiche Aussage wie oben diskutiert: Die Indikation wird anhand des präoperativen Stadiums indiziert, unabhängig vom Ansprechen.

CAVE

Bei paralleler Gabe von Trastuzumab oder anderem bekannten kardialen Risiko keine oder gut bedachte parasternale RT der LAW!

1.4.3 Adjuvante systemische Therapie

Allgemeine Prinzipien

Die adjuvante Therapie dient der systemischen Elimination von möglichen Tumorzellen und ergänzt bei Patientinnen mit einem entsprechenden Risiko die lokalen Therapien (Operation/RT). Die ChT mit Anthrazyklinen und die endokrine Therapie mit Tamoxifen zeigen für sich allein jeweils eine Senkung der kumulativen 15-Jahres-Mortalität um 30 %, in Kombination werden die Effekte noch deutlicher (EBCTCG-Metaanalyse 2011). Her2neu-gerichtete Therapien zeigen nach 2 Jahren in allen Studien eine Senkung der Rezidivrate um 45 – 50 % im Vergleich zur Standardtherapie.

MERKE

Ältere Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko für hämatologische Toxizitäten und therapiebedingte Todesfälle. Ist vor Einleitung der ChT absehbar, dass diese nicht adäquat dosiert werden kann, sollte darauf verzichtet werden (Muss 2007; de la Haba Rodriguez, 2003).

Es gibt diverse Agenzien zur Auswahl: Chemotherapeutika, zielgerichtete Antikörpertherapien und endokrine Therapien. Die Auswahl der entsprechenden Therapie beruht v.a. auf molekularen prädiktiven Faktoren, aber auch auf generellen Faktoren (Alter, Tumorstadium) und natürlich auf Beachtung bestehender Komorbiditäten. Häufig Kombination aus Chemotherapeutika + Antikörpertherapie und/oder sequenzielle Therapien mit endokrinen Wirkstoffen. Die systemische Therapie an sich kann entweder neoadjuvant oder adjuvant bei R0 und postoperativ bei R+ erfolgen. Die S3-Leitlinie sieht die Supportivtherapie als integralen Bestandteil jeder Therapieform an. Wenn möglich, sollte die systemische Therapie im Rahmen von Studien erfolgen.

Aktuelle Leitlinie

Adjuvante systemische Therapie

S3-Leitlinien 2017:

- Die systemische Therapie senkt das Rezidivrisiko und die Mortalität, insbesondere die Gabe von **Anthrazyklinen und Taxanen**, die Ausschaltung der Ovarialfunktion, die Gabe von Tamoxifen, Aromatasehemmer und Trastuzumab. Level of Evidence 1a, Empfehlungsgrad A.
- Ältere Patientinnen sollten nach Möglichkeit die gleiche adjuvante systemische Therapie erhalten wie jüngere Patientinnen

Chemotherapie

Die ChT wird immer als Polychemotherapie gegeben, da sich einzelne Agenzien nicht als wirksam genug gezeigt haben.

Junge Frauen < 40 Jahre erleben nach der Polychemotherapie zwischen 10 – 80 % (je nach Anzahl der Zyklen) eine Ovarialinsuffizienz, Kryokonservierung anbieten!

Aktuelle Leitlinie

Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie

S3-Leitlinie 2017:

- Bei Her2neu-positiven Tumoren ist die zielgerichtete Her2neu-Antikörpertherapie für ca. 1 J. in Kombination mit einer (neo-)adjuvanten ChT Standard
- Bei Hormonrezeptor-negativen Tumoren (ER und PR negativ)
- Bei fraglich endokrin sensitiven Tumoren
- Bei nodal positiven Tumoren (aktuell in Studien Testung des Verzichts auf ChT bei 1 – 3 positiven LK und Luminal A)
- G3
- Luminal-B-Tumoren mit High Risk Multigen Assay, jungem Alter und positiven LK
- < 35 J.

Wichtig bei Indikationsstellung: Nutzen-Risiko-Abwägung!

Aktuelle Chemotherapie-Agenzien

- **Anthrazykline:** Epirubicin (E) oder Doxorubicin/ Adriamycin (A)
- **Taxane:** Docetaxel (D) oder Paclitaxel (P)
- **Platine:** Carboplatin oder Cisplatin
- **Cyclophosphamid (C)**
- **Methotrexat (M)**
- **5-Flourouracil (F)**

Die ChT sollte nach Möglichkeit Anthrazyklin- und Taxan-basiert sein und über 18–24 Wochen gegeben werden. CMF-Regime nur noch in Ausnahmefällen. Wenn Anthrazykline nicht gegeben werden können, dann Applikation von Docetaxel + Cyclophosphamid. 2. Wahl ist Paclitaxel als Monotherapie wöchentlich oder die vormals bewährte Kombination CMF. Bei hoher Tumorlast sollte eine dosisdichte Therapie erfolgen. Eine niedrig dosierte Erhaltungs-ChT mit Cyclophosphamid und Methotrexat hat sich nicht als sinnvoll erwiesen (kein Unterschied im krankheitsfreien Überleben [DFS] nach 7 Jahren bei 14 % höhergradigen Nebenwirkungen) und sollte deshalb nicht erfolgen (Colleoni, JCO, 2016). Ebenso verlassen wurde die Hinzunahme von 5-Flourouracil zum EC/AC Regime.

Regime

- Anthrazyklin- und Taxan-basiert
 - EC → P weekly ($E_{90}C \text{ q3w} \times 4 \rightarrow P_{80} \text{ qw1} \times 12$)
 - AC → P weekly ($A_{60}C \text{ q3w} \times 4 \rightarrow P_{80} \text{ qw1} \times 12$)
 - AC → D ($A_{60}C \text{ q3w} \times 4 \rightarrow D_{100} \text{ qw3} \times 4$)
 - EC → D ($E_{90}C \text{ q3w} \times 4 \rightarrow D_{100} \text{ qw3} \times 4$)
 - DAC ($D_{75}A_{50}C \text{ q3w} \times 6$)
- Anthrazyklin-frei
 - DC ($D_{75}C_{600} \times 4$)
 - Paclitaxel mono ($P_{80} \text{ qw1} \times 12$)
 - CMF
- Dosisdicht und/oder dosiseskaliert
 - EC → P weekly ($EC \text{ q3w} \times 4 \rightarrow P \text{ q1w} \times 12$)
 - AC → P weekly ($AC \text{ q3w} \times 4 \rightarrow P \text{ qw1} \times 12$)
 - AC → P weekly ($AC \text{ q2w} \times 4 \rightarrow P \text{ q2w} \times 4$)
 - EC → P weekly ($EC \text{ q2w} \times 4 \rightarrow P \text{ q2w} \times 4$ oder $EC \text{ q2w} \times 4 \rightarrow P \text{ q1w} \times 12$)
 - EPC (q2w) bei N2/3

Neoadjuvante Chemotherapie

INFO

Rationale neoadjuvante Chemotherapie

Auszug AGO 2017, V.1:

- Das Überleben ist sowohl nach neoadjuvanter als auch adjuvanter ChT bei gleichem Regime gleich. Level of Evidence 1a, Empfehlungsgrad A.
- Eine pathologische Komplettremission ist mit einem besseren Überleben assoziiert. Level of Evidence 1b, Empfehlungsgrad A.
- Es kann eine Operabilität in primär inoperablen Tumoren oder eine bessere Operabilität erreicht werden. Level of Evidence 1b, Empfehlungsgrad A.
- Das Therapieansprechen kann zwischenzeitlich beurteilt werden → individualisierte ChT möglich. Level of Evidence 1b/2b, Empfehlungsgrad B.

Indikationen für eine neoadjuvante Chemotherapie

- Inflammatorisches Mammakarzinom
- Inoperables Mammakarzinom
- Bei großen Tumoren mit Indikation zur adjuvanter ChT; Ziel: Brusterhaltung
- Wenn präoperativ bereits die Indikation zur gleichen ChT besteht, die auch postoperativ gegeben werden kann.

Bei Her2neu-positiven und vor allem triple-negativen Tumoren scheint eine Addition von Platin die pCR deutlich zu verbessern. Die Gepar-Sixto-Studie ($18 \times$ wöchentlich Paclitaxel + nicht pegyliertes liposomales Doxorubicin + Bevacizumab ± Carboplatin [randomisiert] wöchentlich) zeigte einen Benefit vor allem für triple-negative Tumoren mit einer pCR von 59 % vs. 38 %. Das DFS war ebenfalls besser mit 86 % vs. 76 % (von Minckwitz, Lancet Oncol, 2014). In der amerikanischen Studie der CALGB wurde bei triple-negativen Tumoren $12 \times$ Paclitaxel wöchentlich ± Carboplatin ± Bevacizumab gegeben und anschließend $4 \times$ AC. Auch hier zeigte sich eine deutlich bessere pCR mit 54 % vs. 41 %. Das DFS war in dieser Studie allerdings nicht unterschiedlich (Sikov, JCO, 2015).

Regime

- **Adjuvantes Standardregime (über mind. 18 Wochen)**
- AC oder EC → D q3w oder P q1w
- DAC

- Taxan → Anthrazyklin
- Dosisdichte Protokolle (EP CMF oder EPC)
- Platin zugeben bei triple-negativen Tumoren
- Umstritten: Nab-Paclitaxel qw anstatt P qw

Das Therapieansprechen soll während der Therapie kontrolliert werden (Sonografie, Palpation, Mammografie, additiv MRT, PET-CT oder Clip-Markierungen). Bei gutem Ansprechen kann nach 2 Zyklen TAC beim Hormonrezeptor-positiven Tumor auf 8 anstatt 6 Zyklen eskaliert werden. Wenn keine Änderung vorliegt wird die ChT wie geplant komplettiert. Bei Progress Abbruch der Therapie und Einleitung der OP 2–4 Wochen nach Ende der ChT (+ RT innerhalb von 2–3 Wochen nach OP + adjuvante ChT [siehe dazu AGO-Empfehlungen]).

Antikörpertherapie (Her2neu-zielgerichtet)

Voraussetzung für eine zielgerichtete Her2neu-Antikörpertherapie ist zunächst eine Her2neu-Positivität. Fünf Studien und 2 Metaanalysen haben gezeigt, dass eine zielgerichtete Her2neu-Antikörpertherapie in Kombination mit ChT die Rezidivrate um 45–50 % und die Mortalität um 30 % senkt (zuletzt 10-Jahres-Daten: Jackisch Cancer Res, 2016). Zusätzlich senkt es deutlich das Metastasierungsrisiko.

Bei nodal positiven Tumoren besteht ein Level of Evidence 1a zur Therapie mit Trastuzumab. Bei nodal negativen Tumoren mit einer Größe von > 10 mm wird es ebenso unumstritten empfohlen. Bei kleineren Tumoren sinkt der Benefit mit dem Tumordurchmesser. In der Regel simultane Gabe zu den Taxanen oder sequenziell bis zu 3 Monate nach Ende der ChT. Es wird eine Applikation über 1 Jahr angestrebt (Goldhirsch, ESMO Kongress, 2012). In High-risk-Konstellationen (N+ , Tumorgöße > 2 cm) sollte eine Kombination von Trastuzumab und Pertuzumab erfolgen (Gianni, Lancet Oncol, 2016).

CAVE

Trastuzumab ist kardiotoxisch!
Vor und während der Therapie sollten die Patientinnen mittels Echokardiografie überwacht werden.

Die alleinige zielgerichtete Antikörpertherapie mit Lapatinib, Pertuzumab und Bevacizumab wird nicht

empfohlen. Ebenso die Kombination von Lapatinib und Trastuzumab.

Regime

- Adjuvant, simultan zu:
 - **Paclitaxel/Docetaxel nach AC/EC**
 - Paclitaxel 12 Zyklen ohne Anthrazykline bei pT2 < 3 cm pN0
 - Docetaxel und Carboplatin
 - Umstritten: simultan zu Anthrazyklinen und dosisdichten Therapien
- Neoadjuvant
 - Kombination zur ChT wie oben beschrieben
 - Pertuzumab + Trastuzumab in Kombination zur ChT
 - Umstritten: Lapatinib + Trastuzumab in Kombination zur ChT, 2 zielgerichtete Antikörpertherapien ohne ChT
 - Nicht empfohlen: Lapatinib allein in Kombination zur ChT

Die simultane Gabe der Her2neu-zielgerichteten Antikörper zur RT zeigte sich in mehreren Studien ohne erhöhte Kardiotoxizität, allerdings wird die gleichzeitige RT der MI-LAW nicht empfohlen.

Andere Antikörpertherapien

Bevacizumab zeigte in Studien keine überzeugenden Ergebnisse in Kombination mit der ChT bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren. Bei triple-negativen Tumoren ist es ebenfalls nicht überzeugend in der Primärtherapie.

Endokrine Therapie

Generell wird die endokrine Therapie nur bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren appliziert, wobei ein unbekannter Status als endokrin sensitiv angenommen wird. Die Metaanalyse der EBCTCG von 2015 zeigt um 3,6 % niedrigere Rezidivraten nach 10 Jahren für Aromataseinhibitoren (AI, Substanzen: Exemestan [steroidal], Letrozol und Anastrozol [nicht steroidal]) für 5 Jahre im Vergleich zu 5 Jahren Tamoxifen und um 0,7 % nach 5 Jahren AI im Vergleich zu 2–3 Jahren Tamoxifen und dann AI bis kumulativ 5 Jahren. Diese Switch-Variante war jedoch im Vergleich zu 5 Jahren Tamoxifen um 2 % besser bezüglich der Rezidivraten nach 10 Jahren.

Beim 10-Jahres-Gesamtüberleben zeigte sich ein signifikant besseres Ergebnis für 5 Jahre AI im Vergleich zu 5 Jahren Tamoxifen und für den Switch im Vergleich zu 5 Jahren Tamoxifen. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied für 5 Jahre AI im Vergleich zum Switch (EBCTCG, Lancet, 2015). Studien haben gezeigt, dass eine simultane Gabe von ChT und endokriner Therapie nicht sinnvoll ist und sogar mit Nachteilen verbunden ist (vermutlich Eindämmung der Proliferation durch endokrine Therapie, sodass die ChT weniger wirksam ist). Deshalb immer sequenzielle Gabe in Kombination mit ChT, aber parallele Gabe zur RT möglich. Die Wahl der differenzierten Therapie, die Dauer und die Sequenz hängen vor allem vom Menopausenstatus, der Verträglichkeit und dem Risiko ab. Bei Unverträglichkeit ist der Wechsel auf ein anderes Präparat besser, als die endokrine Therapie komplett aufzugeben. Bisher gibt es keinen validierten Biomarker, der einen Rückfall oder dessen Zeitpunkt prädiktiv vorhersagen kann.

Substanzen

Tamoxifen: Antiöstrogen mit östrogenen Wirkung. Kompetitive Hemmung an zytoplasmatischen Rezeptoren. Tamoxifen wirkt agonistisch am Endometrium (doppelte Rate an Endometriumkarzinomen) und Knochen und antagonistisch bei Mammakarzinomzellen. Tamoxifen bringt einen Überlebensvorteil von 31 % (relative Reduktion) und reduziert das Rezidivrisiko um relativ 40 % über 15 Jahre (EBCTCG, Lancet, 2011). Zusätzlich reduziert Tamoxifen das Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom um 40 % (EBCTCG 2005). Häufigste Beschwerden sind wechseljahresartig: Hitzewallungen, Nachtschweiß, vaginale Trockenheit, Dyspareunie, Blutungsstörungen. Aber auch Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Schlaflosigkeit und depressive Verstimmungen. Schwerwiegend kann auch eine Thromboembolie sein.

Aromataseinhibitoren: AI hemmen die Umwandlung von Androgenen in Östrogene (v.a. im Fettgewebe und in den Muskeln). Die Östrogenproduktion in den Ovarien wird durch AI nicht beeinflusst, deshalb werden AI nicht allein bei prämenopausalen Frauen gegeben. Sollen AI in der Prämenopause eingesetzt werden (z.B. hohes Risiko unter

Tamoxifen), muss obligat die Ovarfunktion durch GnRH-Analoga ausgeschaltet werden, da es sonst über eine sekundäre Stimulation von FSH und LH zu einer Aktivierung der Ovarien mit Zysten kommt. Vor allem bei jungen Frauen Osteoporoserisiko beachten. AI zeigen im Vergleich zu 5 Jahren Tamoxifen bei prämenopausalen Frauen eine deutliche kleinere Rezidivrate (HR 0,81) und v.a. weniger Metastasen (HR 0,73) bereits nach im Median 26 Monaten und auch nach 8 Jahren (BIG 1–98, Regan, Lancet Oncol, 2011). Die ATAC-Studie zeigte nach 68 Monaten ein verbessertes DSF (HR 0,87); auch hiervon gibt es ein 10-Jahres-Update (Cuzick, Lancet Oncol, 2010). Die Nebenwirkungen sind ebenfalls wechseljahresartig. Deutlich weniger thromboembolische Ereignisse und Endometriumhyperplasien unter AI im Vergleich zu Tamoxifen. Dafür gibt es häufiger Fettwechselstörungen, Frakturen und muskuloskelettale Schmerzen.

Dauer der Therapie

Einteilung in initiale Therapie (Jahr 0–5) und erweiterte adjuvante Therapie (EAT, Jahr 6–15). Der aktuelle Standard sind weiterhin 5 Jahre. Die EAT soll nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Zwei große Studien zeigten einen Überlebensvorteil durch Gabe von Tamoxifen für mind. weitere 5 Jahre. Im aTTom Trial mit fast 7.000 Patientinnen zeigte sich der Vorteil erst bei Gabe von kumulativ > 10 Jahren und im ATLAS Trial auch nach kumulativ 5–9 Jahren, der aber auch nach > 10 Jahren noch deutlicher wurde (Grey, JCO, 2013).

CAVE

Bei EAT mit Tamoxifen erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinom!

Die initiale Therapie ist Standard. Eine detaillierte Diskussion zur initialen Therapie (5 Jahre AI vs. Tamoxifen 5 Jahre vs. Switch) findet sich in (Rydén, Breast, 2016).

Es stehen noch reifere Daten von Studien zur endokrinen Therapie, die v.a. eine EAT mit verschiedenen Substanzen gegen Placebo oder eine 5-Jahres-Therapie testen, aus: NSABP-B42, MA-17R (mit bereits neoadjuvanter endokriner Therapie), DATA, IDEAL.

Wahl der Therapie

Prämenopausale Frauen:

- Tamoxifen für 5 Jahre, bei guter Toleranz und weiterhin prämenopausalem Status weiter bis 10 Jahre. AGO-Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1a.
- Bei postmenopausalem Status nach 5 Jahren Tamoxifen EAT mit 5 Jahren Letrozol.
- Bei relevanten Kontraindikation für Tamoxifen kann Monotherapie mit GnRH erfolgen.
- Falls nach ChT noch Ovarialfunktion innerhalb von 8 Monaten besteht, kann Ovarialsuppression für 5 Jahre erfolgen + Tamoxifen oder AI für 5 Jahre. Bei Patientinnen < 35 Jahre auf jeden Fall Ovarialsuppression (senkt Rezidivrisiko, aber nicht Gesamt mortalität; Francis, NEJM, 2015).

INFO

Ovarialsuppression

Falls bei Ovarialsuppression mittels GnRH erhöhte Nebenwirkungen die Compliance beeinträchtigen, ist es besser, nur Tamoxifen zu geben, als die Kombination mit Tamoxifen oder AI zu forcieren. Ovarialsuppression in Kombination mit AI wird aufgrund inkonsistenter Ergebnisse bezüglich des DFS und des Gesamtüberlebens kritisch betrachtet (Chlebowski, Breast Cancer Res Treat, 2017).

Postmenopausale Frauen:

- AI insbesondere bei lobulären oder anderen Hochrisikofaktoren für 5 Jahre.
- Sequenzielle Therapie mit Tamoxifen für 2–3 Jahre → AI bis kumulativ 5 Jahre oder umgekehrt. Sequenz ist gleichwertig zur Monotherapie mit AI für 5 Jahre.
- Alternativ auch Tamoxifen für 5 Jahre.
- EAT bevorzugt mit 5 weiteren Jahren Tamoxifen nach bereits 5 Jahren Tamoxifen, also insgesamt 10 Jahre Tamoxifen bei erhöhtem Risiko für ein Rezidiv. Ebenso möglich 5-jährige Einnahme von AI nach 2–5 Jahren Tamoxifen.
- Alternative EAT mit 2,5–5 Jahren AI nach 5 Jahren Tamoxifen bei prämenopausalen Frauen, die dann postmenopausal werden. Oder auch Verlängerung der bereits 5-jährigen AI-Einnahme mit weiter AI, jedoch nur bei guter Verträglichkeit und einem hohen Risiko für ein Rezidiv. Die

verlängerte AI-Monotherapie zeigte bislang noch keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Aktuelle Leitlinie

Endokrine Therapie

S3-Leitlinie 2017:

- Hormonrezeptor-positive Tumoren sollen mit endokriner Therapie behandelt werden, jedoch erst nach Abschluss der ChT. Level of Evidence 1a. Empfehlungsgrad A.
- Bei **prämenopausalen** Frauen ist Tamoxifen die Therapie der 1. Wahl (20 mg für 5 Jahre oder bis zum Rezidiv). Level of Evidence 1a. Empfehlungsgrad A.
(Ergänzung: mittlerweile zeigt sich auch ein Vorteil beim Gesamtüberleben für sicher prämenopausale für Tamoxifen für mind. 10 Jahre.)
- Bei sicher **postmenopausalen** Frauen sind AI der 3. Generation Tamoxifen hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens überlegen. Level of Evidence 1b. Folgende Schemata können zum Einsatz kommen:
 - 5 Jahre Tamoxifen oder AI
 - 2–3 Jahre Tamoxifen/AI → AI/Tamoxifen bis kumulativ 5 Jahre
 - 5 Jahre Tamoxifen → 5 Jahre AI

Neoadjuvante endokrine Therapie

Die neoadjuvante endokrine Therapie kann die Option für eine BET verbessern. Anwendbar bei Inoperabilität, Ablehnung einer ChT, Patientin nicht chemotherapiefähig.

Postmenopausale Frauen:

- AI für > 3 Mon.
- **Umstritten:** AI + Lapatinib bei Her2neu-positiven Tumoren

Prämenopausale Frauen:

- Tamoxifen
- **Umstritten:** AI + LHRH

Aktuelle Empfehlungen

Therapiewahl

Die Auswahl der systemischen Therapie beruht v.a. auf den Empfehlungen der St.-Gallen-Konsensus-Konferenz, die alle 2 Jahre stattfindet. Seit 2009 werden zur

Risikoabschätzung molekulare Subtypen herangezogen (> Kap. 1.2.6). Wie oben diskutiert, ist die oftmals vereinfachte Form der Risikoeinteilung mit den Surrogatmarkern ER-Status, PR-Status, Her2neu-Status und Ki-67 nicht ausreichend validiert und deshalb mit Vorsicht anzuwenden. Vereinfachte Einteilung mittels Surrogatmarkern und Empfehlung der AGO 2017, V.1:

- **Luminal A:** ER + und/oder PR +, Her2neu –, niedriges Risiko (G1/2, Ki-67 < 14 %) → endokrine Therapie ohne CHT
- **Luminal B:** ER + und/oder PR +, Her2neu ±, hohes Risiko (G2/3, Ki-67 > 14 %) → konventionell dosierte ChT mit Anthrazyklinen und Taxanen, alternativ dosisdichte, dosisintensivierte ChT bei großer Tumorlast, sequenziell dann endokrine Therapie
- **Basal like:** triple-negativ → konventionell dosierte ChT (Anthrazykline/Taxane), alternativ dosisdichte, dosisintensivierte ChT oder neoadjuvant platinhaltige ChT
- **Her2neu-Typ:** ER –, PR –, Her2neu + → generell Trastuzumab (neoadjuvant in Kombination mit Pertuzumab) + ChT (auf Anthrazyklin- und Taxanbasis, dann Taxane + Trastuzumab)

Therapiesequenz

Um das therapiefreie Fenster möglichst klein zu halten, ist ein zeitnaher Anschluss der systemischen Therapie oder der RT nach OP dringend empfohlen. In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass die adjuvante ChT vor der RT appliziert werden sollte, sofern indiziert. Allgemein wird die Wundheilung abgewartet, bevor eine adjuvante Therapie erfolgen kann. Wenn keine adjuvante ChT appliziert wird, dann Einleitung RT innerhalb von 6–8 Wochen nach OP. Nach IORT Boost ist ein Mindestintervall von 5 Wochen einzuhalten, da sonst erhöhte Fibrosen auftreten (Wenz, Breast, 2008). Einfluss des RT-Delay nicht völlig klar. Inzwischen gilt als akzeptiert, dass bei lückenloser Durchführung der Therapie, die RT auch ohne Wirkungsverlust nach bis zu 6 Monaten ChT erfolgen kann.

Die sogenannte „Sandwich“-Therapie mit 3 Zyklen ChT, RT, 3 Zyklen ChT hat sich nicht durchgesetzt und wurde verlassen, ebenso die simultane Radiochemotherapie.

Die endokrine Therapie sollte möglichst bald nach der OP eingeleitet werden. Sowohl Tamoxifen als auch AI können simultan zur RT gegeben werden (NSABP B-14 trial; Pierce, Ahn, Harris, alle JCO, 2005).

1.5 Radiotherapie

1.5.1 Primäre Radiotherapie bei Inoperabilität

Tangenten, axilläre/supraklavikuläre/infraklavikuläre + MI-LAW (zumindest bei medialem Sitz). Hautdosis beachten, ggf. mit Bolus bestrahlen (z. B. 50 % der Fraktionen).

1.5.2 Ganzbrustbestrahlung nach brusterhaltender Operation

Ziel

Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens im Rahmen des BET-Konzepts. Bisher gibt es kein Patientinnenkollektiv, das nicht von einer adjuvanten RT nach BEO profitiert. Mit einem Lokalrezidiv höheres Risiko auf Metastasierung und deutlich eingeschränkteres Gesamtüberleben.

Zielvolumen und Technik

Zielvolumen ist die gesamte Restbrust mit kompletter Narbe inklusive axillären Drüsenausläufern und der darunterliegenden Brustwand mit ca. 2 cm Lungensaum. Es wird basierend auf einer Planungs-Computertomografie geplant. Risikoorgane sind die Lunge und das Herz (linksseitig ggf. linke anteriore Koronararterie einzeichnen), die Dokumentation der Belastung erfolgt über Dosis-Volumen-Histogramme (DVH). Bei der klassischen „Mammazange“ mit Tangenten in 2-Felder-Technik sollten Keile (je größer die Mamma, desto kleiner der Keilwinkel) eingesetzt werden, um Körperkonturunregelmäßigkeiten auszugleichen (Dosishomogenisierung). Energie: 4–6 MV (bei Durchmesser < 22 cm, bei größerem Durchmesser 10–18 MV). In der Regel liegt die Patientin auf dem Rücken mit hochgelagerten Armen.

CAVE

Bei Hautinfiltration mit Bolus bestrahlen (besonders auch bei höheren Energien wegen des Aufbaueffekts). Wenn technisch möglich, kann alternativ auch eine tangential intensitätsmodulierte RT (IMRT) angeboten werden.

Bei linkseitigem Mammakarzinom mit anatomisch ungünstiger Konfiguration und daraus resultierender vermehrter Herzbelastung ($D\text{-mean} > 4 \text{ Gy}$) kann eine vollmodulierte IMRT eine gute Lösung sein um das V_{30} zu reduzieren ohne das $D\text{-mean}$ signifikant zu erhöhen. Die Dosierung erfolgt auf einen Normierungspunkt, der in Brustmitte, mindestens jedoch 2 cm unter der Haut liegt. Das Zielvolumen wird von der $> 90\%$ -Isodose sicher umschlossen. Die IMRT wird auf den Median (50 % des Zielvolumens) normiert. Weiterhin kann über eine Bestrahlung in Atemanhalt Dosis auf die Risikoorgane eingespart werden (Lin, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008).

Feldgrenzen aus der 2-D-/3-D-Ära

- Superior: Klavikulaköpfchen bzw. 2 cm oberhalb des palpablen Drüsengewebes (wenn Suprafeld angeschlossen wird: Obergrenze der Mammazange ca. 2. ICR).
- Inferior: inframammäre Falte + 2 – 3 cm.
- Medial: Mittellinie + 1 cm (bzw. lateral an MIFeld anschließen, wenn parasternale Lymphabflusswege mitbestrahlt werden).
- Lateral/posterior: Brustgewebe + 2 cm (Faustregel aus der 2-D-Ära zur Abschätzung der Lungentoxizität: 1,5 cm Lungensaum im Simulatorbild entspricht einer Belastung von 8 % Volumen mit Verschreibungsdosis, 2,5 cm entsprechen 16 %).

Dosis und Konzepte

Normofraktionierung: In der Regel werden Dosen von 45–56 Gy (35 Gy reichen nicht, 37 % Rezidive (Atkins, Br Med J, 1972) angestrebt. Häufig werden 50 Gy in 2 Gy-Einzeldosen, 50,4 Gy in 1,8 Gy-Einzeldosen oder 56 Gy in 2 Gy Einzeldosen gegeben. Aus kosmetischen Gründen sollte die Gesamtbrustdosis nicht höher als 56 Gy in 2 Gy-Einzeldosis sein. Bis zu dieser Obergrenze ist die Therapie mit guten kosmetischen Ergebnissen durchführbar (Bayerl, Strahlenther Onkol, 2001). Keine Feldüberschneidungen anstre-

ben. Maxima (Hot Spots) von $> 2 \text{ cm}$ sollten immer $< 110\%$ liegen. Zu kleine Einzeldosen mit resultierenden Wochendosen von $< 8 \text{ Gy}$ führen ebenfalls zu vermehrten Rezidiven (Kurtz, Radiother Oncol, 1991).

Hypofraktionierung: Aktuell hat die moderate Hypofraktionierung Einzug in die S3-Leitlinien gefunden. Grundlage hierfür sind randomisierte Studien mit Dosen zwischen 39,00–42,5 Gy in 2,67–3,2 Gy ED (START A, Lancet Oncol, 2008; START B, Lancet, 2008; Whelan, NEJM, 2010). Die Hypofraktionierung entspricht zunehmend dem Standard, allerdings ist v.a. Vorsicht bei großen Brustvolumina gegeben. Die AGO und die S3-Leitlinien empfehlen ein hypofraktionierte Konzept mit 15–16 Fraktionen bis zur einer Gesamtdosis von ca. 40 Gy in 3–5 Wochen analog zu den Aussagen der St.-Gallen-Konferenz 2015, da im START B Trial sogar ein Überlebensvorteil mit kleinerer Metastasierungsrate gesehen wurde (Haviland, Lancet Oncol, 2013). Der Boost sollte sequenziell erfolgen. Die Hypo-SIB-Studie aus Kiel testet das hypofraktionierte Konzept mit integriertem Boost als Fast-Track-Variante. Weitere Fast-Track-Konzepte mit extremer Akzelerierung werden in zwei Studien aktuell getestet (FAST und FAST-FORWARD). Erste Analysen zur Akuttoxizität zeigen hier keine erhöhte Toxizitätsrate (Brunt, Radiother Oncol, 2016). Da in den großen Studien zur Hypofraktionierung nur wenige Patientinnen mit RT der Lymphabflusswege vertreten waren, wird die Hypofraktionierung nicht bei positiven LK empfohlen. Aktuell läuft die randomisierte HYPOG-01-Studie bei Patientinnen mit Indikation zur RT der LAW mit Standardfraktionierung vs. Hypofraktionierung. Primäres Outcome der Studie ist allerdings das Lymphödem und nicht das onkologische Outcome.

Aktuelle Leitlinie**Hypofraktionierung****S3-Leitlinie 2017:**

Die RT der Brust sollte in Hypofraktionierung (ca. 40 Gy in 15–16 Fraktionen in 3–5 Wochen) oder kann in konventioneller Fraktionierung erfolgen. Level of Evidence 1a, Empfehlungsgrad B/0.

1.5.3 Teilbrustbestrahlung (PBI)

Ziel

Risikoadaptierte RT zur personalisierten Therapie. Die Rationale hierfür ist, wie beim Boost beschrieben (> Kap. 1.5.4), dass bis zu 86 % der Rezidive im Tumorbett auftreten.

Bisher sind noch keine pathomorphologischen oder molekularen oder genetischen Kriterien zur objektiven Risikoeinschätzung identifiziert. Das Deutsche Krebsforschungszentrum und andere Gruppen arbeiten jedoch daran, solche Marker für ein erhöhtes Risiko v.a. von Strahlenspätn Nebenwirkungen zu formulieren.

Eine Möglichkeit sich vom „One size fits all“-Konzept zu lösen, ist die alleinige Teilbrustbestrahlung zur De-Eskalation der Strahlentherapie. Mit dem Boost besteht die Möglichkeit die (A)PBI ([Accelerated] Partial Breast Irradiation) auch als Dosisescalation anzubieten. Seit zwei Dekaden wird vermehrt die alleinige Teilbrustbestrahlung im Niedrigrisikokollektiv beim Mammakarzinom durchgeführt. Hier zeigten randomisierte Studien, dass sowohl die Brachytherapie (Strnad, Lancet, 2016) als auch die IMRT (Livi, EUR J Cancer, 2015; Coles, Lancet, 2017) als auch die intraoperative RT (IORT mit Elektronen oder kV-Photonen) im selektierten Patientengut gleichwertig zur Standardtherapie sind (Veronesi, Lancet Oncol, 2013; Vaidya, Lancet, 2014). Eine Metaanalyse konnte auch mindestens eine Nichtunterlegenheit der verschiedenen APBI-Techniken im Vergleich zur WBRT bezüglich des Gesamtüberlebens zeigen (Vaidya, Lancet 2016). Die S3-Leitlinie spricht sogar von einer möglichen Kompensation der erhöhten Lokalrezidivrate durch die Vorteile beim Überleben.

Aktuelle Leitlinie

Teilbrustbestrahlung

S3-Leitlinie 2017:

- APBI kann bei Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko als Alternative zur WBRT durchgeführt werden. Level of Evidence 1a, Empfehlungsgrad 0.
- APBI kann eine Option bei Patientinnen mit höherem Risiko und ohne Möglichkeit einer WBRT sein, z. B. bei Vorbestrahlung, Alter, Komorbidität.

Zielvolumen und Technik

Das Zielvolumen ist für alle Techniken das Tumorbett mit möglichst geringer Belastung aller umliegenden Strukturen (Haut, Lunge, Herz).

Brachytherapie mittels Multikatheter: älteste Form der APBI. Interstitielle Brachytherapie mittels flexibler After-Loading-Katheter mit einem Abstand von 1 – 1,5 cm um die Resektionshöhle. Gegebenenfalls Katheterplatzierung mithilfe eines 3-D-Planungsprogramms. Ziel ist eine möglichst homogene Dosisverteilung. Strahlenquelle: Iridium 192. Low-dose-Brachytherapie (LDR) oder High-dose-Brachytherapie (HDR). LDR erfordert mehrtägigen stationären Aufenthalt, HDR ambulant (ca. eine Woche).

Brachytherapie mittels Ballontechnik: MammoSite[®]-, Axxent eBx[®]- oder Contura[®]-System. Das MammoSite[®]-System aus Silikonballon mit zweilumigem Katheter. Durch ein Lumen wird die Strahlenquelle (Iridium 192) eingeführt, das andere Lumen dient zur Inflation des Ballons. Implantation direkt intraoperativ oder postoperativ. Bessere Dosisverteilung in der Wundhöhle im Vergleich zur Katheter-technik. Mindestabstand zur Haut 7 mm. Axxent eBx[®]-System arbeitet mit 50 kV-Quelle. Contura[®]-System mit mehrlumigem Katheter, dadurch Iridium-192-Strahlungsquelle flexibler zu positionieren.

Perkutane RT: Planung auf Grundlage eines Planungs-CTs. RT mit einem Linearbeschleuniger. 3-D oder IMRT möglich.

IORT mit Elektronen: Mobetron[®] und NOVAC-7[®] (mobile Geräte) und „normale“ Linearbeschleuniger. Megavolt-Elektronen: 3 – 12 MeV. Therapeutische Eindringtiefe bis ca. 4 cm (Elektronenenergie/3 in cm). Verwendung eines Tubus bis zu 7 cm Durchmesser. Einsetzen einer Schutzplatte vor den M. pectoralis notwendig zur Schonung der Risikoorgane. Hierzu recht aufwendige intraoperative Verschiebemanöver des Brustgewebes notwendig. Das Tumorbett wird zur RT quasi rekonstruiert und in den Strahlengang gelegt.

IORT mit kV-Photonen: INTRABEAM[®]-System. Etwa 1,6 kg leichte Röntgenquelle (50 kV) an einem mobilen Arm (8 Freiheitsgrade). Sphärische Applikatoren (1,5 – 5 cm, je nach Wundhöhle). Höhere relative biologische Effektivität der niedrigerenergetischen Photonen.

Neue Techniken, bisher ohne Langzeitergebnisse: Hybridmethoden (SAVI[®], ClearPath[®]), die die

Konformität der Multikathetertechnik über nur einen Zugang erreichen sollen.

Die S3-Leitlinie gibt explizit keiner bestimmten Methode den Vorrang. Die Wahl der Technik sollte v.a. auf der Expertise der Anwender und der Verfügbarkeit beruhen.

Dosis und Konzepte

Brachytherapie mittels Multikatheter: 45 Gy Gesamtdosis (LDR), bzw. 34 Gy (HDR) über 5–7 Tage.

Brachytherapie mittels Ballontechnik: 34 Gy Gesamtdosis in 10 Fraktionen, 2-mal täglich im Abstand von 6 Stunden.

Perkutane RT: 30–40 Gy Gesamtdosis in 5 Fraktionen in einer Woche mittels IMRT. 38 Gy in 10 Fraktionen über 2 Wochen mittels 3-D-RT.

IORT mit Elektronen: Zwischen 10–25 Gy als Einzeldosis mittels hochenergetischer Elektronen. Behandlungszeit ein paar Minuten.

IORT mit kV-Photonen: 20 Gy an der Applikatoroberfläche (in 1 cm ca. 5–6 Gy) als Einzeldosis. Behandlungszeit 20–50 Minuten.

Als Boost wird die APBI von allen Gesellschaften als Standardtherapie akzeptiert [DEGRO, AGO, S3-Leitlinie]. Der IORT-Boost zeigt exzellente Lokalrezidivraten bei etwas erhöhten Fibroseraten bis zu 40 %.

INFO

Patientinnenselektion für Teilbrustbestrahlung

Empfehlungen der AG Mamma der DEGRO 2013:

- Vorsichtige Patientinnenselektion ausschlaggebend für effektive APBI
- Alleinige APBI nur im Rahmen von Studien anbieten, außer bei Erfüllung der folgenden Kriterien: > 70 J., T1, NST, N0, R0, kein EIC/DCIS Anteil, Hormonrezeptor positiv (ER und PR!), G1–2, Her2neu negativ

ASTRO-Empfehlung 2016 zur Patientinnenselektion „suitable“: ≥ 50 J., R0 (mind. 2 mm), Tis oder T1, DCIS (wenn alle Faktoren zutreffen: bildgebend darstellbar, niedriger oder intermediärer nuclear grade, < 2,5 cm, R0 [mind. 3 mm])

ESTRO Empfehlung zur Patientinnenselektion „suitable“: ≥ 50 J., unizentrisch, unifokal, R0 (mind. 2 mm), T1/2 (≤ 3 cm), nicht lobulär, keine EIC, LO

Empfehlungen der AGO 2017, V.1:

- Alleinige APBI bei > 70 J., T1, NST, N0, R0, kein EIC/DCIS Anteil, Hormonrezeptor positiv (ER und PR!) empfohlen, bei > 50 J. mit denselben Kriterien nur im Rahmen von Studien.
- Alleinige APBI mittels intrakavitärer Brachytherapie (Ballontechnik) und IMRT wird aufgrund fehlender Langzeitdaten nicht empfohlen.

1.5.4 Tumorbett-Boost

Ziel

Senkung der Lokalrezidivrate in allen Altersgruppen. In der klassischen pathologischen Studie von Holland (Holland, Cancer, 1985) fanden sich zwar 47 % Tumorherde in einer Entfernung von > 2 cm vom Primärtumor; allerdings finden sich nur noch 10 % in > 4 cm Entfernung. In einer späteren Serie (Holland, JCO, 1990) fanden sich nur 2 % Herde in > 2 cm Entfernung, falls keine EIC vorlag. Die hauptsächlich problematische Region bez. der Rezidive scheint daher das Tumorbett zu sein. Daher ist es nicht verwunderlich, dass 65–80 % aller In-Brust-Rezidive innerhalb von 2 cm des Primärtumors liegen (< 5 Jahre, später kommen Rezidive auch über die Brust verteilt vor, d. h., eher echte Zweitkarzinome, sind prognostisch günstiger; Clark, JNCI, 1992; van Limbergen, Radiother Oncol, 1987; Kurtz, Strahlenther Onkol, 2001). Retrospektiv konnte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen RT-Dosis und Inzidenz eines Lokalrezidivs gezeigt werden (van Limbergen, Strahlenther Onkol, 1987). Daraus resultieren die Bemühungen, in Risikosituationen die Effektivität der RT durch einen lokalen Boost zu erhöhen.

Diverse Studien konnten über die Jahre eine verbesserte lokale Kontrolle zeigen, ohne Vorteil für das Gesamtüberleben. Es profitieren v.a. prämenopausale Frauen, jedoch auch postmenopausale Frauen, sobald ein Risikofaktor für ein Lokalrezidiv vorliegt (s. o.). Wichtigste Studie hierzu ist die EORTC-Studie (Boost vs. No Boost) mit einem medianen Follow-up von 17 Jahren, wo auch Frauen > 60 Jahre von einem Boost bzgl. der lokalen Kontrolle profitieren, wobei mit zunehmenden Alter der Benefit abnimmt (Bartelink, Lancet Oncol, 2015).

Zielvolumen und Technik

Zielvolumen ist die Narbe + 3 cm. Oft kann ein Serom im Planungs-CT beim Auffinden des Tumorbettes helfen oder auch Clips. Bei Clips ist Vorsicht geboten (Wandern der Clips) bei langen Intervallen zwischen OP und RT! Im Zweifelsfall Boost-Volumen eher großzügig wählen, wenn nötig auch unter Einschluss der zentralen Anteile (Mamillen/Areola-Region) wegen Ausbreitungscharakteristik der Tumorzellen. Dann allerdings Vorsicht bezüglich der Kosmetik. Gegebenenfalls Erhöhung der Ganzbrustdosis auf 56 Gy

möglich bei unmöglicher Lokalisation des Tumorbettes. Bisher kein eindeutiger Vorteil einer bestimmten Technik bekannt.

Dosis und Konzepte

In der Regel werden perkutan Dosen von 10–16 Gy in 2 Gy-Einzeldosen über Elektronen oder Photonen appliziert. Meist sind Energien von 6–10 MV ausreichend. Mit steigender Dosis entsprechend schlechteres kosmetisches Outcome. Letztendlich ist das bestrahlte Volumen entscheidend. Eine Aussparung der Mamillen/Areola-Region ist möglich. Zunehmend wird auch der vorgezogene Boost mittels IORT appliziert, der mit einer Dosis von 10–20 Gy als Einzeldosis mittels Elektronen oder Photonen erfolgt. Zu beachten ist hierbei ein Intervall zwischen IORT und dem Start der Ganzbrustbestrahlung (45–50 Gy/1,8–2 Gy) von mindestens 5 Wochen, da sonst erhöhte Nebenwirkungen beobachtet wurden (Wenz, Breast, 2008). Es gibt auch gute Daten zur Kombination des IORT Boost mit einer hypofraktionierten Ganzbrustbestrahlung (HIOB Trial, auch viele Patientinnen mit Hypofraktionierung im TARGIT A Trial). Bei großen Volumina oder ausgeprägten Risikofaktoren, z.B. positiver Schnittrand ohne Möglichkeit der Nachresektion etc., ist auch ein Brachytherapie-Boost möglich, da hier höhere Dosen mit wenig Hautbelastung appliziert werden können (20–25 Gy LDR/PDR oder 10 Gy HDR).

Bezüglich der Sequenz wird zunehmend ein simultaner Boost, parallel zur WBRT, durchgeführt. Die übliche Dosis von 10–16 Gy wird dabei auf die Menge der Fraktionen der WBRT aufgeteilt und simultan bestrahlt. Dies bringt v.a. eine Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit. Daten hierzu lieferten zwei prospektive nicht randomisierte Studien (Bantema-Joppe, Radiother Oncol 2013; McDonald, Radiat Oncol Biol Phys, 2010).

Aktuelle Leitlinie

Indikationen für einen Tumorbettboost

S3-Leitlinien 2017:

- Bei allen Patientinnen ≤ 50 J.
- Bei > 50-jährigen Patientinnen mit erhöhtem lokalen Rückfallrisiko (G3, Her2neu-positiv, triple-negativ, > T1). Level of Evidence 1a, Empfehlungsgrad A/B.
- Weitere Risikofaktoren: DCIS, knapp R0 oder R1, positive LK, L1

1.5.5 Radiatio nach Mastektomie (PMRT)

Ziel

Verbesserung der lokalen Kontrolle und des Gesamtüberlebens bei Risikopatientinnen. Wie oben diskutiert, wird die PMRT in den meisten evidenzbringenden Studien inklusive der gesamten Lymphabflusswege (inklusive Supra-/Infragruben, meistens auch inklusive der parasternalen LAW) appliziert.

Zielvolumen und Technik

Das Zielvolumen ist die gesamte Thoraxwand (THW) inklusive der gesamten Narbe und der supraklavikulären LK, da an diesen beiden Lokalisationen die meisten Rezidive auftreten und eine Risikodifferenzierung bisher nicht möglich ist. Mögliche Techniken: Tangenten, Elektronenfelder, IMRT X-Hockeystick + Elektronenfelder.

MERKE

Exzisionsnarben müssen unbedingt vollständig mitbestrahlt werden und sollten nicht an Feldanschlüssen liegen. Bolus für suffiziente Hautdosis!

Feldgrenzen

THW/Supra-Axilla LAW:

- Medial: Mittellinie
- Lateral: mittlere Axillarlinie
- Kranial: inklusive der Supraklavikulargruben, knapp unter dem Krikoid bzw. 1 cm kaudal der Schulterhautgrenze
- Kaudal: Submamärfalte der Gegenbrust oder mind. 5 cm unter der Thoraxwandnarbe

Dosis und Konzepte

Es wird eine Dosis von 50 Gy in 2 Gy-Einzeldosen oder 50,4 Gy in 1,8 Gy-Einzeldosen angestrebt. Bei entsprechendem Risiko Addition eines Narbenboosts von ca. 10–16 Gy in 2 Gy-Einzeldosen inklusive Bolus. Bei R1/2 kumulativ 66 Gy, bei R0 50 Gy. Bei anderen Risikofaktoren 60 Gy.

1.5.6 Radiotherapie der Lymphabflusswege

Die adjuvante RT der LAW (supra-/infraklavikulär, MI-LAW) geht mit einem signifikanten Überlebens-

vorteil von absolut 2–3 % nach 10 Jahren in 3 randomisierten und einer Kohortenstudie einher (Poortmans, NEJM, 2015; Whelan, NEJM, 2015; Hennequin, Int J Rad Oncol Biol Phys, 2013; Budach, Radiat Oncol, 2015). Der Effekt beruht v.a. auf der Reduzierung der Metastasierungsrate und war bei Patientinnen mit systemischer Therapie sogar noch deutlicher. D. h., auch hier ersetzt eine systemische Therapie nicht die RT!

Axilläre Lymphabflusswege

Zielvolumen: Axilläre LK in 4–8 cm Tiefe, Level I. Daher bei 3-D-RT der axillären LK des Level I ggf. zusätzlich ein dorsales Feld 10×12 cm, Dosis gemäß fehlender Dosis in der entsprechenden Tiefe berechnen. Notwendigkeit dieses Feldes jedoch nicht nachgewiesen. Gegebenenfalls Dosiserhöhung bei axillärem Resttumor, bei allerdings erhöhtem Plexusrisiko.

Feldgrenzen:

- Superior: Klavikula
- Medial/inferior: 2 cm Lunge
- Lateral: hintere Axillarfalte
- Inferior: wie Suprafeld

Supraklavikuläre Lymphabflusswege

Bei Befall der Axilla immer auch RT der supraklavikulären LK nach deutschem Konsensus. Gesamtdosis 46–50 Gy in 1,8–2 Gy-Einzeldosen. Anteriores Feld $10-15^\circ$ nach lateral gewinkelt zur Rückenmarkschonung.

Zielvolumen: Level II (unter M. pectoralis minor) und III (medial und kranial des M. pectoralis minor). Supraklavikuläre LK in 3 cm Tiefe (Dosierungstiefe). Kaudal asymmetrischer Feldanschluss oder Half-beam-Block.

Feldgrenzen:

- Superior: Hautgrenze Schulter-Hals/Kehlkopf
- Inferior: Ansatz 2. Rippe
- Medial: 1 cm über Mitte
- Lateral: inklusive Apex axillae/vordere Axillarlinie (mediale Grenze Humeruskopf; wenn Axilla-Boost geplant: Mitte Humeruskopf); Humerusblock entsprechend wählen

Mammaria-interna-Lymphabflusswege (MI-LAW)

Indikationen s.o. und > Kap. 1.4.2. Bei Indikation zur RT der MI-LAW immer auch Einschluss der

supra-/infraklavikulären LK, da bisher keine Studie zur exklusiven RT der MI-LAW existiert. Problematik: geringes Rezidivrisiko, Komplikationen, technischer Aufwand und Schwierigkeiten, die kontralaterale Brust ggf. später zu bestrahlen. Gesamtdosis 45–50 Gy in 1,8–2,0 Gy-Einzeldosen.

Zielvolumen: LK im Mittel 3 cm tief (2–6 cm), ca. 3 cm lateral der Mittellinie. Entweder in tiefe Tangenten einfassen (**cave:** hohe Lungenbelastung) oder intensitätsmoduliert (IMRT) bestrahlen. Gewinkeltes Elektronenfeld (5° weniger als Tangenten), sonst Hot bzw. Cold Spot an Anschlussstelle, ist auch möglich.

Feldgrenzen:

- Kranial: kaudal des Sternoklavikulargelenks parallel zur Oberkante der Mammatangente; **cave:** Anschluss Suprafeld
- Kaudal: Unterrand des Sternalansatzes der 4.–6. Rippe
- Medial: 5 cm von Sternummitte
- Lateral: kontralateraler Sternumrand
- Dorsal: nach CT-Befund, jedoch mind. 1 cm dorsal der Sternumrückfläche

1.6 Ergebnisse

Über alle Stadien betrachtet absolute 80-prozentige 5-Jahres-Überlebensrate (JÜ) und 66-prozentige 10-JÜ (RKI Krebsregisterdaten 2012).

Wesentliche Bedeutung für Heilungsaussichten hat der axilläre Lymphknotenstatus: N0, T1 (< 1 cm) → > 90 % 5-JÜ; ≥ 10 LK → < 40 % 5-JÜ (Fisher, Cancer, 1993).

Das lokal fortgeschrittene Mammakarzinom (Stadium III) zeigt 55–60 % 5-JÜ und 35–40 % 10-JÜ. Auch hier zeigt sich eine deutlich höhere Rezidivrate von 26 % bei N+ vs. 6,5 % bei N0. Eine Übersicht über alle Stadien zeigt > Tab. 1.5.

Tab. 1.5 Überlebensraten abhängig vom Stadium

Stadium	5-JÜ [%]	10-JÜ [%]
I/II	87	78
II/IIIA	68	52
IIIB	41	28
IV	10	0

MERKE

Größter Nutzen der Strahlentherapie bei Patientinnen mit Senkung des Lokalrezidivrisikos um > 10 %. Hierbei gilt: Auf 4 verhinderte Lokalrezidive in den ersten 10 Jahren fällt 1 verhinderter krebsassoziierter Todesfall innerhalb von 15 Jahren (Darby, EBCTCG, 2011).

1.6.1 BET + RT

NSABP B06 (Fisher, NEJM, 1985/1989/1995/2002): Lumpektomie vs. Lumpektomie + RT vs. einfache Mastektomie; Insgesamt n = 1.219 LK-neg. und LK-pos. Patientinnen, adjuvante ChT bei LK-pos. Patientinnen, Mammakarzinom < 4 cm, 8 Jahre Beobachtungszeitraum, BET + 50 Gy äquivalent zu Mastektomie, bei alleiniger Lumpektomie > 35 % Lokalrezidive trotz adjuvanter ChT.

Milan I (Veronesi, IJROBP + Eur JCO, 1986; NEJM, 2002): Quadrantenresektion vs. radikale Mastektomie; n = 701 nur LK-neg. Patientinnen, Mammakarzinom < 2 cm, BET + 50 Gy + 10 Gy äquivalent zu Mastektomie.

Milan II (Veronesi, Eur J Cancer, 1990): geringere Rezidivrate bei Quadrantenresektion vs. Lumpektomie, aber kein Überlebensunterschied.

Milan III (Veronesi, NEJM, 1993, Ann Oncol, 2001): auch bei kleinen Tumoren RT nach BET notwendig (Tumor < 2 cm, Quadrantenresektion)! BET vs. BET + RT: 9 % vs. 0,3 % Lokalrezidive nach 4 J. bzw. 23,5 % vs. 5,8 % nach 10 J.; dabei war die Rezidivrate ohne RT insbesondere bei jungen Patientinnen und EIC erhöht.

JCRT-Studie (Schnitt, Cancer, 1996): Vergleich bei T1-Karzinomen ohne Risikofaktoren (EIC, Lymphinvasion) mit > 1 cm freiem Resektionsrand Wide Excision ± RT wurde wegen erhöhter Rezidivzahl (23,5 % vs. 5,8 % ohne/mit RT) vorzeitig abgebrochen.

(Clark, JNCI, 1996): Review unter Einbeziehung der kanadischen Studie (ähnliches Ergebnis wie Uppsala und Milan III).

Deutsche Mamma-Studie, GBSG (Sauer, IJROBP, 1992; Rauschecker, Eur J Canc, 1998): Mit Randomisierung zwischen BET und Mastektomie begonnen, konnte aber nicht durchgeführt werden. Lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasen waren in BET- und Mastektomiegruppe gleich, krankheitsfreies 3-JÜ in BET-Gruppe sogar nicht signifikant besser. Deutlich schlechteres krankheitsfreies 3-JÜ für R1-operierte BET-Patientinnen (75 % vs. 90 %).

Uppsala-Orebro-Studie (Liljegren, Eur J Cancer, 1993): alleinige Segmentektomie vs. Segmentektomie + RT bei Tumoren < 2 cm, 2 cm freier Resektionsrand, LK-neg., trotzdem nach 5 J. 18 % vs. 2 % Lokalrezidive.

NSABP B21 (Fisher, JCO, 2002): Hierbei wurden Patientinnen mit LK-neg. Mammakarzinom < 1 cm Größe, die adjuvant Tamoxifen erhielten, zwischen alleiniger OP und OP + RT randomisiert. Ergebnis: 8-Jahres-Inzidenz an In-Brust-Rezidiven betrug 16,5 % vs. 2,8 % für Tamoxifen vs. Tamoxifen + RT.

CALGB 9343 (Hughes, NEJM, 2004, Update JCO 2013) für > 70 J. und (Fyles 2004) für > 50 J. Tamoxifen ± RT nach BET. Jeweils positiver Effekt auf das Lokalrezidiv durch RT (10 vs. 2 % nach 10 J. [Hughes] bzw. 7,7 vs. 0,6 % nach 5 Jahren [Fyles]), wird jedoch absolut mit zunehmendem Alter kleiner. Kein Unterschied im Gesamtüberleben.

(Metaanalyse EBCTCG, Lancet, 2005): erstmals auch 4 % Reduktion der Brustkrebsmortalität für RT nach BET nachgewiesen (signifikant).

START A (Lancet Oncol, 2008): reine Hypofraktionierung, Gesamtbehandlungszeit bleibt gleich, n = 2.236, Lokalrezidivrate nach 5 J. 3,5 % hypofraktioniert 41,6 Gy vs. 5,2 % hypofraktioniert 39 Gy vs. 3,6 % Standard.

START B (Lancet, 2008): akzelerierte Hypofraktionierung 40,05 Gy in 3 Wo., n = 2.215, Lokalrezidivrate nach 5 J. 2,2 % hypofraktioniert vs. 3,3 % Standard.

(Whelan, NEJM, 2010): akzelerierte Hypofraktionierung 42,5 Gy in 22 Tagen, n = 1.234, Lokalrezidivrate nach 10 J. 6,2 % hypofraktioniert vs. 6,7 % Standard.

(Metaanalyse EBCTCG, Lancet, 2011): Langzeiteffekte nach BET ± RT, n = 10.801, 17 Studien: RT reduziert die brustkrebspezifische Mortalität um das 6-Fache, es profitieren alle Subgruppen von RT, „any event“ nach 10 J. 35 % ohne RT und 19,3 % mit RT, brustkrebspezifische Sterberate nach 15 J. 25,2 % ohne RT vs. 21,4 % mit RT. Benefit steigt mit zunehmendem LK-Befall.

START Trials (Haviland, Lancet Oncol, 2013): 10-Jahres-Update, START-A-Lokalrezidivrate nach 10 J. 6,3 % hypofraktioniert 41,6 Gy vs. 6,7 % hypofraktioniert 39 Gy vs. 7,4 % Standard, START-B-Lokalrezidivrate nach 10 J. 4,3 % hypofraktioniert vs. 5,5 % Standard.

ELIOT (Veronesi, Lancet Oncol, 2013): APBI mittels IORT mit Elektronen, $n = 1.305$, kein risikoadaptiertes Design, Lokalrezidivrate 4,4% IORT vs. 0,4% Standard nach 5 J. bei simultaner IORT bei BET, gleiches Überleben in beiden Gruppen. Bei selektierten Patienten Lokalrezidivrate nach IORT mit Elektronen 1,9% nach 5 J. im gleichen Zentrum (**Leonardi, Radiother Oncol, 2013**).

TARGIT A (Vaidya, Lancet, 2014): APBI mittels IORT mit Photonen, $n = 3.451$, risikoadaptiertes Design, Lokalrezidivrate 2,1% IORT vs. 1,1% Standard nach 5 J. bei simultaner IORT bei BET, signifikant besseres krankheitsfreies Überleben in der IORT-Gruppe.

Florenz-Studie (Livi, EUR J Cancer, 2015): Phase III zur APBI mittels IMRT, $n = 520$, Lokalrezidivrate nach 5 J. je 1,5% nach APBI und Standard, besseres Gesamtüberleben in der APBI Gruppe.

(Strnad, Lancet, 2016): Phase III zur APBI mittels Multikatheter-Brachytherapie, $n = 1.184$, Lokalrezidivrate nach 5 J. 1,44% APBI vs. 0,92% Standard, besseres Gesamtüberleben in der APBI-Gruppe.

(Ott, Strahlen Onkol, 2017): Phase II, nicht randomisiert, zur APBI mittels 3-D-RT, $n = 72$, Lokalrezidivrate 2,1% nach 3 J.

IMPORT LOW (Coles, Lancet, 2017): Phase III zur APBI mittels IMRT, multizentrisch, randomisiert, $n = 2018$, Lokalrezidivrate 0,5% APBI vs. 0,2% reduziertes Dosiskonzept, 1,1% WBRT hypofraktioniert nach 5 J., besseres Gesamtüberleben in der APBI Gruppe.

1.6.2 Postoperative Brustwandbestrahlung

Dänische BCG, Gustave Roussy, Manchester I + II, NSABP, Oslo I + II, Stockholm (EUR J Cancer, 1992), MDACC etc., insgesamt mind. 18 randomisierte Studien (s.o.), 20–30 Jahre Follow-up. Bei praktisch allen zeigte sich verbesserte lokale Kontrolle (ca. 60% weniger Lokalrezidive) und verbessertes krankheitsfreies Überleben, aber kein sicherer Überlebensvorteil (in den meisten Studien aber trendmäßig) durch PMRT. Erhöhte kardiale Mortalität nach 10 J. Problem z.B. zu wenig Patientinnen in den Studien mit hohem Rezidivrisiko ($> 20\%$).

(Metaanalyse EBCTCG, 1995): kein Überlebensvorteil für eine PMRT, weil verschiedene Studiendesigns in die Analyse aufgenommen wurden.

(Whelan, 2000): Metaanalyse nur der PMRT-Studien mit adjuvanter systemischer Therapie mit einer signifikanten Reduktion der Mortalität.

(Ragaz Canada/Overgaard Dänemark, jeweils NEJM, 1997): prämenopausale Patientinnen mit Mastektomie + ChT (8- bis 9-mal CMF) $\pm$ RT THW + LAW (axillär, supra-/infraklavikulär, MI) zeigte 9 vs. 32% lokoregionäre Rezidive, 54 vs. 45% Gesamtüberleben. Postmenopausale Patientinnen mit Mastektomie + Hormontherapie $\pm$ RT THW + LAW: 8% vs. 35% Lokalrezidive. Kritikpunkte: hohe Lokalrezidiv-Rate im Kontrollarm ($> 30\%$ vs. 15–20% in deutschen Studien), geringe Anzahl entfernter LK, Hormontherapie nur 1 J. (beide Studien), CMF in reduzierter Dosis etc. In beiden Studien auch Vorteil für 1–3 LK.

(Overgaard, Lancet, 1999): Wichtiger Nebenbefund: keine kardiale Übersterblichkeit (medianes Follow-up > 120 Monate) bei Herzdosen < 20 Gy (erste Studien mit adäquater Technik); wird auch unterstützt durch Analyse der kardialen Todesursachen durch (**Giordano/MDACC, JNCI, 2005**).

(Metaanalyse EBCTCG, Lancet, 2014): Langzeiteffekte nach Mastektomie $\pm$ PMRT, $n = 8.135$, 22 Studien: PMRT sinnvoll, v.a. sobald N+ vorliegt, auch bei 1 LK. Bei N0 Lokalrezidive 3% mit RT vs. 1,6% ohne RT nach 10 J., brustkrebspezifische Mortalität mit RT 28,8% vs. 26,6% nach 20 J. (nicht signifikant). Bei N+ Lokalrezidive 26% ohne RT vs. 8,1% mit RT nach 10 J., brustkrebsassoziierte Mortalität 66,4% ohne RT vs. 58,3% mit RT nach 20 J.

1.6.3 Boost

(Fisher, NEJM, 1985): fraglicher Benefit der Boost-Bestrahlung.

(Clark, Am J Clin Oncol, 1987): In retrospektiver Auswertung schienen 5–15 Gy Boost die Lokalrezidiv-Rate von 17% auf 11% zu senken ($p = 0,03$).

(Schmidt-Ullrich, IJROBP, 1989): bei < 2 mm Rand (d.h. pos.) 20 Gy, bei 2–5 mm (Close Margin) 15 Gy, bei > 5 mm (neg.) 10 Gy.

(Romestaing [Lyon Trial], JCO, 1997): randomisierte Studie: Vorteil von 10 Gy e-Boost gegenüber keinem Boost.

(Bartelink/EORTC, NEJM, 2001): 50 Gy $\pm$ 16 Gy Boost. Nach median 5 J. Reduktion der Lokalrezidiv-Rate von 7,3 auf 4,3% (relative Reduktion um 41%).

Kein Unterschied bei Patientinnen > 60 J. Allerdings kaum adjuvante medikamentöse Therapie in dieser Studie. Größter absoluter Unterschied (20 % vs. 10 %) bei Patientinnen < 40 J.: Nebenwirkungen 86 % vs. 71 %, „gutes kosmetisches Ergebnis“ in der Gruppe „kein Boost“ vs. der Gruppe „Boost“.

(Gage [JCRT], Cancer, 1996): Bei Tumorbett-Dosis von 60 Gy sind für alle negative margins (inklusive Close Margin < 1 mm) die Rezidivraten gering, ob mit oder ohne EIC. Boost kann daher Close Margins kompensieren. Auch bei fokal positiven Margins noch Brusterhalt möglich (< 10 % Lokalrezidive, egal ob mit oder ohne EIC). Bei mehr als fokaler Schnitttrandpositivität der EIC extrem hohes Lokalrezidivrisiko (19 % ohne EIC, 42 % mit EIC).

(Elkhuizen, JCO, 2000): Bei Hochrisikokollektiv reduziert auch die perioperative ChT das Lokalrezidiv-Risiko noch zusätzlich (EORTC 10854).

(Bartelink/EORTC, Lancet Oncol, 2015): Update der Boost- vs. No-Boost-Daten von 2001: n = 2.657 ohne Boost, n = 2.661 mit Boost, medianes Follow-up 17,2 J., 20-JÜ war 61,1 % vs. 59,7 %, Lokalrezidivrate 13 % vs. 9 %, Fibrose III° 1,8 % vs. 5,2 %.

(Sedlmayer, Radiat Oncol, 2017; Sperk, Breast Cancer Res Treat, 2012): IORT als Boost mit Elektronen und Photonen. Lokale Kontrolle > 95 % nach > 5 J. auch in Hochrisikopatientinnen.

1.7 Rezidivierendes Mammakarzinom

Heutzutage deutlich weniger Lokalrezidive nach BET und Mastektomie mit guter Prognose bis nahezu 80 % (median 65 %) Gesamtüberleben nach 5 Jahren in manchen Studien, 50 % der Rezidive innerhalb der ersten 3 Jahre (Kurtz, Cancer, 1982). Kurative Therapie in 50–70 %, palliative Therapie bei ca. 30 %. Eine Übersicht gibt > Tab. 1.6.

Bei V.a. ein Rezidiv erfolgt die übliche Diagnostik mit schließlich histologischem Nachweis des Rezidivs. Immer auch erneute Bestimmung der Hormonrezeptoren und des Her2neu-Status veranlassen, da sich diese im Verlauf und v.a. posttherapeutisch ändern können! Es zeigen sich 5–10 % synchrone Fernmetastasen, daher bei Lokalrezidiv Re-

Tab. 1.6 Lokalrezidivhäufigkeiten (nach AGO 2017, V.1)

Lokalisation	Häufigkeit [%]	5-JÜ [%]
Ipsilateral nach BET inkl. RT	10 (2–20)	65 (45–79)
THW nach Mastektomie	4 (2–20)	50 (24–78)
Supraklavikulär	34	49 3-JÜ
Axilla nach Axilladisektion	1 (0,1–8)	55 (31–77)
Axilla nach SLNB	1	93
Multiple Lokalisationen	16 (8–19)	21 (18–23)

Staging indiziert. Höhere Wahrscheinlichkeit für Fernmetastasen beim frühen Rezidiv innerhalb von 2–3 Jahren und bei L1, negativen Hormonrezeptoren, R+.

1.7.1 Effekte der RT

Nachbestrahlung der Restbrust reduziert Lokalrezidivrisiko von 28–30 % auf 8–10 % nach 10 J. (das entspricht einer Reduktion der Rezidivinzidenz von 3 %/Jahr auf 1 %/Jahr; Fisher, NSABP, NEJM, 1989, s. o.; Kurtz, Cancer, 1989).

Nachbestrahlung der Lymphabflusswege reduziert die Lokalrezidivrate von 25 % auf 5 %.

Nachbestrahlung der THW reduziert die Lokalrezidivrate von 33–45 % auf 10 %.

1.7.2 In-Brust-Rezidive nach Brusterhalt

Operation

Salvage-Mastektomie: kein nachgewiesener Nutzen einer zusätzlichen RT der THW. Keine Axilladisektion/SLNB bei cN0. Ziel ist die R0 Resektion.

Aktuelle Leitlinie

In-Brust-Rezidive

S3-Leitlinie 2017:

Beim Rezidiv auch Re-RT mittels IORT (Elektronen, Photonen) im Rahmen einer erneuten BET möglich.

Systemische Therapie

Adjuvante Therapie bei kurativ erreichter R0-Resektion: endokrine Therapie bei Hormonrezeptor positiven Tumoren. ChT bei entsprechenden Risikokonstellationen (69 % DFS nach 5 J. mit ChT vs. 57 % ohne ChT; CALOR Trial, Aebi 2014). Bei Her2neu-positiven Tumoren ChT und Her2neu-zielgerichtete Therapie (s. o.).

Falls wahrscheinlich keine R0-Resektion erreicht werden kann, systemische Therapie wie adjuvant, präoperativ zur Erhöhung der R0-Resektionsrate.

Radiotherapie

Falls noch keine Ganzbrustbestrahlung erfolgt ist, dann Ganzbrustbestrahlung nach erneuter BET. Re-RT mit alternativen Methoden prüfen (IORT, Brachytherapie etc.).

1.7.3 Rezidiv nach Mastektomie

Operation

1. Wahl: Wide Excision, sofern möglich. Zum Teil sehr ausgedehnte Operationen nötig.

Systemische Therapie

Wie bei In-Brust-Rezidiv.

Radiotherapie

PMRT (wenn keine vorherige RT), da nach Wide Excision allein 50–70 % erneutes Rezidiv. Wenn möglich LAW einschließen, da 14 % befallene supraklavikuläre LK und sonst 15–30 % Rezidive dort (Halverson, IJROBP, 1990). Großzügige Felder vs. kleinvolumige RT resultieren in 62 % vs. 18 % 10-Jahres-Kontrolle. Re-RT mit alternativen Methoden prüfen (IORT, Brachytherapie, kleinvolumig etc.).

Dosis: 50 Gy nach R0-Resektion (ggf. mit Narben-Boost), 60–70 Gy bei R1-/R2-Situation (schlechtere Ergebnisse bei < 60 Gy; Halverson, IJROBP, 1990).

Hyperthermie

Eine additive Hyperthermie zur (Re-)RT kann die lokale Kontrolle verbessern (Mc Cormick, J Natl Compr Canc Netw, 2007; Nederland, Richtlijn Mam-

macarcinoom [Niederländische Leitlinie], 2011). Die aktuellste randomisierte Studie beim Lokalrezidiv mit Kombination einer RT und Hyperthermie zeigte eine signifikant bessere lokale Kontrolle als eine alleinige RT (Jones, JCO, 2005). Allerdings zeigt sich bisher kein positiver Effekt der Hyperthermie auf das Gesamtüberleben.

1.7.4 Lymphknotenrezidiv

Insgesamt geringes Risiko, hängt von der Suffizienz der initialen Operation und der Anzahl der befallenen LK ab.

Therapie

Operation prüfen und R0-Resektion anstreben. Dann auch RT der Axilla indiziert, v.a., wenn noch keine RT zuvor erfolgt ist. Ansonsten Re-RT mit alternativen Methoden prüfen (IORT, Brachytherapie etc.).

1.7.5 Nicht kurative Fälle

Mögliche Therapieoptionen sind: begleitende Radiochemotherapie, Hyperthermie mit RT oder ChT, intraarterielle ChT, fotodynamische Therapie, Elektro-ChT.

1.8 Metastasiertes Karzinom

Das mediane Überleben beträgt beim metastasierten Karzinom 2 Jahre. Nach anthracyclinhaltigen ChT bis zu 15 % pCR und 2–4 % Langzeitüberleben (5–20 Jahre; Greenberg, JCO, 1996). Allen Therapieentscheidungen sämtlicher Behandlungslinien sollten alle Vortherapien und der aktuelle Gesundheitszustand zugrunde liegen. Wenn möglich, Patientinnen in Studien einschließen. Möglichkeiten der palliativen Bestrahlungen für die einzelnen Metastasenregionen > Kap. 31.

1.8.1 Systemische Therapie

Die Wahl der systemischen Therapie erfolgt wie beim nicht metastasierten Primärkarzinom auf Grundlage verschiedener prädiktiver Faktoren. Deshalb ist die Histologiegewinnung und erneute histopathologische Aufarbeitung bei Intervallmetastasen enorm wichtig.

Erstlinientherapie: Endokrine Therapie

Nach AGO 2017, V.1: keine endokrine Therapie bei Hirnmetastasen, sondern dann zuerst RT der Hirnmetastasen.

Prämenopausale Frauen: keine AI ohne Ovarialsuppression!

- **GnRH-Analogon + Fulvestrant + Palbociclib**
- **GnRH-Analogon + Tamoxifen**
- Alternativen: GnRH-Analogon + AI + Palbociclib; Monotherapie: Ovarialsuppression, Tamoxifen, GnRH-Analogon + AI, GnRH-Analogon + Fulvestrant

Postmenopausale Frauen:

- **Palbociclib (+ Letrozol oder Fulvestrant 500 mg)**
- **Monotherapie: Fulvestrant 500 mg, AI (nichtsteroideal, damit anschließend Everolimus gegeben werden kann), Tamoxifen**
- Alternativen: Everolimus (+ Exemestan oder Tamoxifen)

Die Kombination von endokriner Therapie mit Trastuzumab oder Lapatinib bei Her2neu-positiven Rezidiven ist umstritten. Mögliche Kombinationen sind (Anastrozol oder Letrozol) + Trastuzumab, (Letrozol oder Fulvestrant) + Lapatinib, AI + Trastuzumab + Pertuzumab.

Simultane endokrin-zytostatische Therapien werden nicht empfohlen. Eine endokrine Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine ChT verlängert das DFS.

Zweitlinientherapie: Chemotherapie ± Her2neu -zielgerichtete Therapie

Retrospektive Analysen zeigen ein besseres Überleben nach ChT. Diese sollte bei gleicher Wirksamkeit und geringerer Toxizität eher sequenziell gegeben werden. Es steht v.a. die Lebensqualität im Vordergrund! Noch besseres Überleben nach ChT in Kombination mit zielgerichteter Therapie. Bisher kein Überlebensvorteil von Polychemotherapie im Vergleich zur sequenziellen Therapie. Kontrolle der Tumorlast alle 2–4 Zyklen. Gegebenenfalls Anpassung des Intervalls der ChT. Die Therapie sollte bei Progress oder nicht tolerablen Toxizitäten gestoppt werden.

CAVE

Heutzutage sind sekundär metastasierte Patientinnen eher therapieresistenter als in früheren Studien gezeigt, da heutzutage deutlich mehr adjuvant vorthapiert wird!

Indikationen Monotherapie:

- Primäre endokrine Resistenz (Rezidiv innerhalb der ersten beiden Jahre unter endokriner Primärtherapie oder Progress innerhalb von 6 Mon. unter endokriner Erstlinientherapie bei metastasiertem Mammakarzinom)
- Sekundäre endokrine Resistenz (Rezidiv > 2 J. nach oder innerhalb eines Jahres nach abgeschlossener endokriner Erstlinientherapie oder Progress nach 6 Mon. unter endokriner Erstlinientherapie bei metastasiertem Mammakarzinom)
- Langsamer und nicht lebensbedrohlicher Progress

Indikationen Polychemotherapie: schnelle Remission notwendig bei ausgeprägten Symptomen oder lebensbedrohlichen Metastasen.

ChT als **Erstlinientherapie** in dieser Situation nur, wenn endokrine Therapie nicht (mehr) möglich. Aktuelle Regime unter www.ago-online.de.

Bei triple-negativen Tumoren am besten in Studien einschließen, da hierzu bisher keine 1a-Evidenz oder eindeutige Empfehlung vorliegt. Hier gibt es auch Therapieansätze mit Bevacizumab zusätzlich zur Erstliniensystemtherapie (Paclitaxel oder Capecitabine).

Her2neu-positive Tumoren

Eindeutige Empfehlung zur Kombination von Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab mit einem Empfehlungsgrad ++, ebenso wie die Kombination von Paclitaxel weekly + Trastuzumab + Pertuzumab. Möglich ist auch eine Kombination einer Erstliniensystemtherapie mit Trastuzumab oder von (Nab-Paclitaxel oder Vinorelbin) + Trastuzumab + Pertuzumab. In der Zweitlinientherapie wird v.a. T-DM 1 empfohlen. Möglich ist auch eine Kombination aus der Zweitliniensystemtherapie mit Trastuzumab. Aktuell sind sehr viele Studien im Gange, sodass eine Studienteilnahme angeboten werden sollte (www.ago-online.de)!

1.9 Neue Trends

1.9.1 Kommerziell verfügbare molekulare Tests

Diese Tests sollten nach aktuellen Empfehlungen der AGO von 2017, V.1 nur bei ausgewählten Patientinnen, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen, durchgeführt werden. Die

S3-Leitlinie 2017 empfiehlt auch ausdrücklich nur den Einsatz einer Methode und nicht mehrerer Tests (diskordante Ergebnisse!).

- MammaPrint®: 70 Gene, Signatur
- OncotypeDX®: 21 Gene, Score für Rezidivrate
- EndoPredict®: 8 Gene, Signatur
- Prosigna®: PAM 50
- Umstrittene Test: disseminierte Tumorzellen (= DTC) im Knochenmark; Cell Search®: zirkulierende Tumorzellen (= CTC) im Blut

In den aktuellen Studien TAILORx der NSABP und der Plan-B-Studie konnte bereits prospektiv randomisiert in einer multivariaten Analyse für den OncotypeDX® und MammaPrint® gezeigt werden, dass Patientinnen mit einem niedrigen Recurrence-Score (< 11) und endokriner Therapie ein exzellentes Überleben hatten (98 % nach 5 und 3 J.; Sparano, NEJM, 2015; Gluz, JCO, 2016). Weitere Daten zeigen auch für EndoPredict® und Prosigna® in verschiedenen Studien ein 10-Jahres-Fernmetastasierungsrisiko von < 10 % in der Niedrigrisikogruppe, sodass hier ebenfalls der Verzicht auf eine ChT empfohlen wird. Die Aussagekraft über das Lokalrezidivrisiko und damit über einen möglichen Verzicht einer RT ist Gegenstand aktueller Studien. Erste Ergebnisse deuten zumindest beim DCIS auf eine prognostische Potenz hin (Solin, JNCI, 2013).

1.9.2 Immundiagnostik/Immuntherapien

Die Immundiagnostik mit Bestimmung von immunologischen Parametern im Blut wird bisher nicht empfohlen und ist experimentell. Neue Substanzen/Ansätze: Imiquimod als topisches Mittel, Her2neu-Vakzinierungen, intradermale Vakzinierung von dendritischen Zellen, aktive/passive Vakzinierungen, Onkoviren, Zytokine, Checkpoint-Inhibitoren.

1.10 Nebenwirkungen/Aufklärung der RT

Über folgende Nebenwirkungen muss aufgeklärt werden:

- Hauttoxizitäten: 10 – 50 % (Rötungen, Hyperpigmentierungen, Teleangiektasien, Epitheliolysen)
- Armödem: 10 – 20 % (hängt v. a. von OP ab; insbesondere von LK-Dissektion), bis zu 30 % bei

OP + RT (v. a., wenn Level III mit disseziert wird), ohne OP 5 % (Recht, Cancer, 1995). Aktuellste Daten vom AMAROS Trial (s. o.)

- Brustödem: 20 % (auch OP-abhängig, vermehrt bei simultaner Therapie von Tamoxifen und RT)
- Fibrose: bis 40 % v. a. nach Boost
- Fatigue: 30 – 60 %
- Mastitis/Mastopathie, Pneumonitis: 1 % (eigentlich nur relevant bei insuffizienter Technik und/oder **simultaner** ChT, insbes. mit MTX). Mastitis/Wundinfektion ca. 5 % nach IORT
- Rippenfraktur: 1 % bei < 50 Gy, 7 % bei > 50 Gy
- Plexopathie: 1 – 2 % (0,4 % bei < 50 Gy), häufiger nach ChT, bei Dosen > 50 Gy, bei 3- statt 2-Felder-Technik, bei erhöhter ED (Pierce [JCRT], IJROBP, 1992)
- Erhöhte Herzsterblichkeit mit linearer Dosis-Effekt-Kurve, hier pro Gy Herzdosis +7,4 % höheres Risiko einer ischämischen Herzerkrankung (Darby, NEJM, 2013); Risiko vermutl. noch höher bei linkseitigem Mammakarzinom (relatives Risiko 1,11, mit Anthrazyklinen 1,32; Rehammar, Radiother Oncol, 2017)
- Serom: bis 40 % nach IORT
- Strahleninduzierte Zweitkarzinome: Brustsarkome, meist Angiosarkom mit 3,2/1.000 nach 15 J., 5-JÜ nur 15 %; relatives Risiko für Mammakarzinom der kontralateralen Brust gegenüber nicht bestrahlten Patientinnen – aus Registerdaten (Connecticut) – 1,21; nach PMRT erhöhte Rate für ipsilaterale Lungenkarzinome nach 5 – 10 J., besonders bei Raucherinnen

1.11 Nachsorge

- Anamnese, klinische Untersuchung alle 3 – 6 Mon. für 3 J., dann alle 6 – 12 Mon.; monatliche Selbstuntersuchung, jeweils am 5. Tag nach Beginn der Periodenblutung
- Ipsilaterale Mammografie 6 Mon. nach RT, dann jährlich bilateral wegen relativem Risiko von 2,5 – 4,2 für kontralaterales Mammakarzinom; nach Mastektomie jährliche Mammografie; ggf. Sonografie addieren; nach Rekonstruktion nur Ausgangesbefund und dann bei klinischem Verdacht
- Jährliche gynäkologische Untersuchung
- Bildgebende Diagnostik oder Laboruntersuchungen nur bei Symptomatik, V. a. Rezidiv

1.12 Besonderheiten

1.12.1 Besondere Karzinome

Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Inzidenz steigend wegen Screening (1975: 5 %, 1985: 9 %, aktuell: 15 – 20 %). Gute Prognose mit 100 % 5-JÜ, 90 % krankheitsfreies 5-JÜ. Etwa 20 – 50 % der Patientinnen entwickeln ein invasives Karzinom innerhalb von 10 Jahren. 50 % der Rezidive nach Therapie des DCIS sind invasiv.

Bis zu 30 % multizentrisch. Das Grading sollte unter Einbeziehung des Kerngrades gemäß Konsensuskonferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia von 1997 und dem Vorhandensein von Komedonekrosen erfolgen.

Therapie: Wenn möglich BEO (Tumoren < 4 cm, unifokal), Ziel R0-Resektion, knappe Ränder sind als ≤ 2 mm definiert. Häufig Nachresektion notwendig. Nach BEO RT der gesamten Brust mit 50 Gy grundsätzlich indiziert (Senkung der invasiven Rezidive von 19 % auf 11 % nach 10 Jahren [Subhedar, Ann Surg Oncol, 2015], jedoch kein Effekt auf das Überleben nach 10 Jahren). Aktuelle Boost-Daten zeigen eine weitere Senkung des Lokalrezidivrisikos ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben mit einer HR von 0,71 in 4.131 Patientinnen (Moran 2017). Bei Multifokalität RT auf jeden Fall indiziert. Bisher wurde in prospektiven Studien keine Patientengruppe definiert, die nach BEO nicht von einer Strahlentherapie bzgl. der lokalen Kontrolle profitiert hätte. Die Teilbrustbestrahlung und die Hypofraktionierung werden aktuell in klinischen Studien getestet. Mastektomie indiziert bei Multizentrität, großen Befunden, Nachresektion immer noch R+ (26 % okkulte Invasion wahrscheinlich!).

INFO

Radiatio bei DCIS

Bei kleinen, Low-grade-Tumoren (< 2 cm) mit großem Sicherheitsabstand (> 10 mm) kann evtl. bei älteren Patientinnen auf die postop. Bestrahlung nach brusterhaltender Resektion verzichtet werden. Dies muss individuell mit der Patientin besprochen werden. Ansonsten kein genereller Verzicht auf Radiatio!

Nach Mastektomie ist die Bestrahlung nicht indiziert (< 2 % Rezidive bei kompletter Resektion ohne RT).

Eine SLNB sollte bei Mastektomie und beim DCIS beim Mann erfolgen. Bei BEO kein SLN empfohlen. Eine Axilladisektion ist obsolet. Bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren sollte mit der Patientin die endokrine Therapie mit Tamoxifen, bei postmenopausalen Frauen alternativ Aromataseinhibitoren, diskutiert werden (Reduktion der kontralateralen invasiven Rezidivrate und ipsi- sowie kontralateralen DCIS-Rezidivrate, kein Effekt auf das Gesamtüberleben und kein wesentlicher Effekt auf die ipsilaterale invasive Rezidivrate [Staley, Cochrane Database Syst Rev, 2014]!). Trastuzumab kommt nicht zur Anwendung.

In der Vergangenheit wurde versucht auf Grundlage des modifizierten USC/Van Nuys Prognostic Index von 1997 die Indikation für eine adjuvante RT zu stellen: 1 – 3 Punkte für histologischen Grad (Non-high Grade ohne Komedonekrosen, Non-high Grade mit Komedonekrosen, High Grade aus der Van Nuys Pathologic Classification), 1 – 3 Punkte für Größe (< 15 mm, 16 – 40 mm, > 40 mm), 1 – 3 Punkte für Margin (< 1 mm, 1 – 10 mm, > 10 mm), 1 – 3 Punkte für Alter (< 40 J., 40 – 60 J., > 60 J.). Die Kenntnis des Scores kann hilfreich sein, um Risiken einzuschätzen, eine Orientierung der Therapieindikation am Score ist jedoch nicht mehr gerechtfertigt, da die Studien von Silverstein auf Grundlage des Scores schlechtere Lokalrezidivraten zeigten als randomisierte Studien.

Morbus Paget

Seltene Erkrankung mit intraepidermaler Ausbreitung eines intraduktalen oder invasiven Karzinoms. 1 – 4 % der Mammakarzinome, 37 – 58 % Morbus Paget mit invasivem Mammakarzinom, 30 – 60 % mit DCIS, 4 – 7 % isolierter Morbus Paget. 83 – 97 % Her2neu-positiv! Häufig ER-negativ. Ohne zugrundeliegenden palpablen Tumor exzellente Prognose.

Therapie: Bei Morbus Paget mit assoziiertem intramammärem Tumor sollte eine modifizierte radikale Mastektomie durchgeführt werden (s. o.), bei Morbus Paget ohne palpablen intramammären Tumor kann eine BET durchgeführt werden, wenn der duktales Befall reseziert wird. Areola und Brustwarze sind selbstverständlich nicht zu erhalten. Adjuvante Therapie analog zu gewöhnlichem Karzinom. Bei isoliertem Morbus Paget keine RT bei R0 und keine SNLB.

Phylloides tumor (PT)

Frühere Bezeichnung: Cystosarcoma phylloides. Medianes Alter bei ED < 50 Jahre. 75 % benigne, 9 % maligne, aber < 10 % Metastasen, 10–30 % Rezidive (benigner PT 10–17 %, maligner PT 23–30 %). Meist Dignitätsbeurteilung erst am Resektat möglich. Staging nur bei malignem Tumor.

Therapie: BET mit R0 oder einfach Mastektomie, da nicht multizentrisch. Keine axilläre Intervention auch bei malignem Tumor. RT nur bei R+ und maligner Form, sonst nicht. Adjuvante Therapie mit RT nur bei T2 nach BEO oder > 10 cm nach Mastektomie. Keine ChT. Bei Lokalrezidiv erneut OP, RT und ChT bei R1. Bei Fernmetastasen Therapie wie bei Weichteilsarkomen!

Mammakarzinom bei Männern

Inzidenz: 0,6/10⁵, *Altersgipfel:* 60 Jahre. Erhöhtes Risiko für Männer aus BRCA-2-Familien. Morbus Klinefelter hat 66-fach erhöhtes Risiko gegenüber der Allgemeinpopulation. Auch 6 % Lifetime Risk für Männer aus BRCA-2-pos. Familien. Prognose wohl schlechter als bei Frauen. 10-Jü bei N0 70 %, bei 1–3 LK 50 %, bei 4–9 LK 25 %, bei > 10 LK 10 %. Fast ausschließlich duktal invasive Histologie.

Therapie: Mastektomie inklusive Axilladissektion, gewöhnlich mit RT, da kleines Brustvolumen und daher hohes Lokalrezidivrisiko. Generell Indikationsstellung für PMRT und systemische Therapie analog zu denen der Frau.

Weitere seltene Tumoren der Mamma

Siehe aktuelle Empfehlungen der AGO unter www.ago-online.de.

1.12.2 Besonderheiten der Therapie

Wiederaufbau nach Mastektomie und Radiotherapie

Grundsätzlich RT auch in Kombination mit autologem Aufbau oder Implantaten möglich. Retrospektiv keine negativen Auswirkungen einer Rekonstruktion auf onkologischen Krankheitsverlauf oder Erkennung von Lokalrezidiven (Lanitis, Ann Surg, 2010). Bis zu 20–30 % Implantatwechsel nach RT

(Shah, Ann Surg Oncol, 2013). Autologe Rekonstruktionen laufen nach RT besser als permanente Implantate. Infektionsrate nach Rekonstruktion und RT steigt nach 7–24 Monaten. Implantatwechsel häufiger nach RT als ohne RT (Odds Ratio 1,48) und Fettnekrose bei autologer Rekonstruktion ebenfalls mit RT häufiger als ohne RT (Odds Ratio 1,55; Jagsi, Ann Surg, 2016). Risikofaktoren für Nebenwirkungen nach autologer Rekonstruktion sind v.a. große Tumoren, Rauchen und positive LK (Cowen, Breast Cancer Res Treat, 2010). Bei Entscheidung für ein Implantat, scheint eine Expandereinlage vor RT mit anschließender finaler Implantateinlage (frühestens 6 Monate nach PMRT) besser zu sein (Peled, Plast Reconstr Surg, 2012). Patientinnen müssen über einen möglichen Implantatwechsel und eine erhöhte Fibroserate aufgeklärt werden.

Antiresorptive Therapie (Bisphosphonate/Antikörper)

Die knochengerichtete Therapie (Bisphosphonate oder Denosumab [RANK-Ligand]) wird zur Therapie und zur Prävention des Strukturverlustes und der Knochendichte beim Mammakarzinom angewandt. **Adjuvant** verlängert die Therapie mit **Bisphosphonaten** das kochenmetastasenfreie und das Gesamtüberleben bei postmenopausalen Frauen generell und prämenopausalen Frauen nur unter Ovarialsuppression (Level of Evidence 1, Empfehlungsgrad A). Für den protektiven adjuvanten Effekt unter Denosumab sind aktuell Studien aktiv. Allerdings ist ein vermindertes Frakturrisiko nur für Denosumab belegt und nicht für Bisphosphonate. Vor Beginn der adjuvanten oder protektiven knochengerichteten Therapie sollte eine zahnärztliche Vorstellung erfolgen.

1.12.3 Besondere Begleitumstände

Schwangerschaft

Mammakarzinome treten in 1/4000 Schwangerschaften auf. 70–80 % der Patientinnen sind bei Diagnose N + . Biopsische Abklärung suspekter Befunde unter Lokalanästhesie. Mammografie (allerdings schwierig zu interpretieren) und Thorax-Röntgen möglich (Fetusdosis 0,005 Gy).

Therapie: OP möglich, insbesondere nach dem

1. Trimenon. Konventionelle RT **nicht** möglich (50 Gy entsprechen 0,1–0,15 Gy Fetusdosis, in der Spätschwangerschaft bis zu 2 Gy). Die IORT stellt eine mögliche Bestrahlungsform in der Schwangerschaft dar (Fetusdosis nach konservativer Schätzung 0,42 µS/h). Belastung durch SNLB bei max. 4,3 mSv. Die pränatale Strahlenexposition wird in einem gemeinsamen Papier der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) und der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) – „Pränatale Strahlenexposition aus medizinischer Indikation. Dosismittlung, Folgerungen für Arzt und Schwangere“ – beschrieben: Wird in einer ersten Abschätzung die Dosis am Uterus von 20 mSv nicht überschritten, so liegt kein signifikantes Risiko für das Auftreten von Fehlbildungen einschließlich geistiger Retardierung vor. Dann keine weitere Berechnung, Protokollierung durch den Arzt, Informationen der Patientin nur auf Anfrage, Interruptio steht nicht zur Diskussion. Eine ChT im 2. und 3. Trimenon ist möglich (niedriges Geburtsgewicht, gering erhöhtes fetales Leukämierisiko). Nach einer ChT im 1. Trimenon kommt es bei 13 % zu Fehlbildungen. Während der ChT nicht stillen und mind. 12 Monate warten, bis nächste Schwangerschaft geplant wird. Schwangerschaftsunterbrechung verbessert die Prognose nicht. Stillen ist bei ca. 30 % nach BET noch möglich.

CAVE

Tamoxifen ist teratogen. Tumoren in diesem Kontext sind meist ohnehin rezeptornegativ. Ebenfalls kein Methotrexat, kein Trastuzumab, keine Bisphosphonate/Denosumab.

LITERATUR

- Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(1):47–56.
- Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390(10099):1048–60.
- Darby S, McGale P, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378(9804):1707–16.
- McGale P, Taylor C, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383(9935):2127–35.
- Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):963–70.
- Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1086–94.
- Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2382–87.
- Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387(10015):229–38.
- Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014;383(9917):603–13.
- Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001;12(7):997–1003.
- Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013;14(13):1269–77.
- Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*;362(6):513–20.

2.1 Allgemeines

2.1.1 Vorkommen

Altersgipfel: 55 Jahre, gegenwärtig 25 % jenseits des 70. Lebensjahres (Tendenz steigend). **Inzidenz:** $88/10^5$ für Männer (sinkend), $23/10^5$ für Frauen (steigend, vor allem Adenokarzinome, auch bei nicht rauchenden Frauen), geschlechtsbezogen jeweils zweithäufigster nach Prostata- bzw. Mammakarzinom, jedoch führende Krebstodesursache (Mortalität Männer $60\text{--}70/10^5$, Frauen ca. $15\text{--}20/10^5$). Inzidenz für Nichtraucher oder Raucher, die vor > 15 Jahren aufgehört haben, beträgt $3/10^5$ (d.h. ca. 5 %). Männer : Frauen 4 : 1. Gegenwärtig rauchen in der EU 40 % der Männer und ca. 20 % der Frauen.

2.1.2 Risikofaktoren

Rauchen (relatives Risiko für leichte Raucher 3–4, für schwere 10–12). Dieses Risiko ist seit den 1940er-Jahren bekannt, große Studien in den 1950er-Jahren. Exponentieller Risikoanstieg mit Rauchdauer, auch höheres Risiko bei frühem Rauchbeginn. Neuere Studien zeigen entgegen früheren Daten prinzipiell ähnliches Bronchialkarzinomrisiko für Zigarren- und Pfeiferrauchen wie für Zigarettendrauchen.

Passivrauchen: relatives Risiko ca. 1,3, wobei 95 %-Konfidenzintervall in den meisten Untersuchungen um 1 liegt und die europäische Multicenterstudie keine signifikanten Ergebnisse brachte (Boffeta, JNCI, 1998).

Relatives Risiko ca. 1,5–2,5 gegenüber alleinigem Rauchen: Nickel, Chromat, niedrige Radon- und Asbestbelastung.

Relatives Risiko 10 gegenüber alleinigem Rauchen: hohe Asbest- und Radonbelastung, z.B. im Uranbergbau.

Bis zu 40 % der Inzidenz kann je nach Gegend relevant berufsbedingt sein (Simonato, Carcinogenesis, 1988). Risiko durch Luftverschmutzung statistisch kaum erfassbar.

Natürliche Radonbelastung: Relatives Risiko 1,5–2,5, meist jedoch nicht signifikant, allerdings wohl synergistisch mit Rauchen.

Die initiale Hoffnung, bei Risikopatienten eine Prophylaxe mit Isotretinoin (13-cis-Retinsäure) betreiben zu können, erfüllte sich nicht; eine solche Intervention ist sogar kontraproduktiv (Lippman, JNCI, 2001).

2.1.3 Prognostische Faktoren

- Tumorstadium
- Histologie
- Allgemeinzustand
- Prätherapeutischer Gewichtsverlust ($> 5\%$),
- Molekular-pathologischer Status (EGFR, ROS1, ALK, PD-L1)

2.1.4 Diagnose

CT-Genauigkeit des LK-Stagings nur 50 %.

Positronenemissionstomografie (PET):

- Sensitivität und Spezifität betragen verglichen mit Mediastinoskopie als Goldstandard $\approx 90\%$ (Pietermann, NEJM, 2000), was sich im letzten systematischen Review auch bestätigte (80 % Sensitivität, 88 % Spezifität; Liam 2015).
 - PET-CT besser als PET (De Wever, NEJM, 2007). Hohe SUV-Werte vor Therapie sind verbunden mit einer schlechteren Prognose (Paesmans, J Thorac Oncol, 2010), sinkende SUV-Werte nach einer durchgeführten Therapie, korrelieren dagegen mit einer besseren Prognose (Hoekstra, JCO, 2005).
- Screening:** Mit der Verfügbarkeit leistungsfähiger, schneller Low-dose-Spiral-CT-Scanner wurden zahlreiche Screening-Studien aufgelegt, die aktuell

publiziert werden. Eine der wesentlichen Studien, das International Early Lung Cancer Action Program (Henschke, NEJM, 2006), das seit 1993 fast 32.000 asymptomatische Hochrisikopatienten untersuchte, fand Lungenkarzinome bei 484 Teilnehmern. Von diesen waren 412 (85 %) im Stadium I, die geschätzte 10-JÜ dieser Patienten nach Behandlung betrug 88 %, während alle 8 Patienten, die sich nicht behandeln ließen, nach 5 Jahren verstarben. Auf der Basis dieser Daten scheint die Niedrigdosis-CT geeignet, bei einer Hochrisikopopulation das tumorspezifische Überleben zu verbessern. Inwieweit diese Schlussfolgerung auf breiter Basis getragen wird und welche Problematik (Überdiagnose anderer inzidenteller Krankheiten etc.) damit einhergeht, müssen die Ergebnisse der ausstehenden Studien zeigen.

Die Langzeitergebnisse der DANTE-Studie zeigten eine Inzidenz von 8,2 % neu diagnostizierten Lungenkarzinomen, bei 1.264 untersuchten Personen, wobei 45 % im Stadium I waren (Infante, Am J Respir Crit Care Med, 2015).

Alleinige Bestimmung der Tumormarker nicht unbedingt sinnvoll, da wenig Spezifität.

Bei Adenokarzinomen soll zwingend eine erweiterte Molekulardiagnostik durchgeführt werden (EGFR, EML4-ALK, ROS 1 sowie PDL-1).

Aktuell wird der Stellenwert der „Liquid Biopsy“ untersucht (Detektion und Quantifizierung zirkulierender Tumor-DNA im Blut).

2.1.5 Ausbreitung

- Rechte Lunge häufiger betroffen als linke Lunge.
- Kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC) und Adenokarzinome weisen mehr Fernmetastasen auf als die anderen, die Inzidenz der SCLC ist aber abnehmend.
- Bei Erstdiagnose haben 50 % der Patienten pos. mediastinale LK und 50 % der Patienten M1 (Stadium IV; sogar ca. 80 % bei SCLC).
- Weitere 30 % beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) sind bei Erstdiagnose lokal fortgeschritten (Stadium IIIA oder B). Damit werden nur etwa 20 % der Tumoren in Frühstadien (I + II) diagnostiziert. Selbst für diese Gruppe beträgt das 5-JÜ nur insgesamt 40 %, für alle Lungenkarzinome ernüchternde 10 – 15 %.

- 5-JÜ bei singulärem N2-Befall 57 %, bei multiplem N2-Befall jedoch nur 5 % (Suzuki, Thorac Cardiovasc Surg, 1999).

Lymphknotenbefall

Prinzipiell gilt: auch in Frühstadien bis zu 20 % LK-Befall (Cortese, Thorac Cardiovasc Surg, 1983). Übersicht über LK-Stationen und Befallsmuster bei (Kircuta, Strahlenther Onkol, 2001).

LK-Stationen: intrapulmonal (entlang der Sekundärbronchien), bronchopulmonal (entlang des Hauptbronchus [hilär] oder in der Hauptbronchienbifurkation [interlobär]), mediastinal (subkarinal, paraösophageal, para-/prä-/retrotracheal).

Die Unterlappen drainieren ins untere Mediastinum und nach retroperitoneal über das Lig. pulmonale, der linke Oberlappen drainiert in rechte und linke mediastinale LK, alle anderen Bezirke drainieren ungekreuzt. Sind jedoch hiläre oder mediastinale LK involviert, ändert sich das Muster und das gesamte Mediastinum drainiert für alle Lokalisationen.

Erste LK-Station sind praktisch immer die hilären LK. Insgesamt allerdings 30 % mit irregulärem N2-Befall (Ichinose 2001).

Befall der Supragruben

- Oberlappentumor:
 - Rechte Lunge: 30 % ipsilaterale, 9 % kontralaterale supraklavikuläre LK
 - Linke Lunge: 17 % ipsilaterale, 2 % kontralaterale supraklavikuläre LK
- Mittel- und Unterlappentumoren: < 10 % Befallswahrscheinlichkeit supraklavikulär (nach Emami, Front Radiat Ther Oncol, 1994)

Weitere LK-Regionen

Wahrscheinlichkeit des Befalls von LK des Lig. pulmonale (also nach kaudal): 5 – 10 %.

Beim kleinzellig undifferenzierten Karzinom bis zu 50 % abdominelle LK-Metastasen.

INFO

Elektive nodale RT

Historisches Konzept – heutzutage überwiegend keine elektiv-nodale RT, sondern nur noch Involved-Node-RT nach PET-CT.

Organbefall/paraneoplastische Syndrome

- Nebennierenmetastasen in 30 – 40 % der Fälle
- 10 % paraneoplastische Syndrome (hypertrophe pulmonale Osteoarthropathie mit Trommelschlagfingern, Uhrglasnägel, Lambert-Eaton-Syndrom [generalisierte Muskelschwäche, die mit zunehmender Kontraktion/Aktivität jedoch abnimmt], Thrombozytose, Cushing-Syndrom, Schwartz-Bartter-Syndrom [SIADH = Syndrom der inadäquat [hohen] Sekretion des antidiuretischen Hormons [ADH], hypotone Hyperhydratation, Verdünnungs-Hyponatriämie, hypertoner Urin], Hyperkalzämie, Gynäkomastie)

2.2 Histologie

- Plattenepithelkarzinom (40 %)
- Adenokarzinom (30 %)
- Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC; 20 %),
- Großzellig-anaplastisches Karzinom (10 %)
- Karzinoid (Metastasen nur in 2 – 5 %)
- Gemischte Histologie (20 – 30 %)

Prognose: Plattenepithelkarzinom > Adenokarzinom > großzelliges Karzinom > kleinzelliges Karzinom.

2.3 Karzinomtypen

2.3.1 Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)

Staging

Gemäß AJCC 8., 2018.

Primärtumor

- **Tis:** Tumor in situ
- **T1:** Tumor ≤ 3 cm, Hauptbronchus frei
 - T1mi minimalinvasives Adenokarzinom
 - T1a Tumor ≤ 1 cm
 - T1b Tumor > 1 cm, aber ≤ 2 cm
 - T1c Tumor > 2 cm, aber ≤ 3 cm
- **T2:** Tumor > 3 cm, aber < 5 cm, oder Tumor mit mind. einem der folgenden Merkmale: involviert max. Hauptbronchus, nicht näher als

2 cm zur Carina **oder** involviert viszerale Pleura **oder** Atelektase bzw. obstruktive Entzündung bis zum Hilum, die entweder Teile oder die ganze Lunge betrifft.

- T2a: Tumor > 3 cm, aber < 4 cm
- T2b: Tumor > 4 cm, aber < 5 cm
- **T3:** Tumor > 5 cm, aber < 7 cm oder Tumor infiltriert Brustwand (inklusive Sulc. superior = Pancoast-Tumor), parietales Perikard, Pleura parietalis, Nervus phrenicus oder separate(r) Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor
- **T4:** Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Zwerchfell, Mediastinum, großen Gefäßen, Herz, Trachea, Ösophagus, N. laryngealis recurrens, Wirbelkörper, Carina; separate Tumorknoten in einem anderen Lappen derselben Seite

Lymphknoten

- **N0:** kein Befall in 10 oder mehr entnommenen LK
- **N1:** LK ipsilateral peribronchial und/oder ipsilateral hilär oder intrapulmonale Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)
- **N2:** LK ipsilateral mediastinal und/oder subkarinal
- **N3:** LK kontralateral hilär, kontralateral mediastinal, ipsi- und kontralateral supraklavikulär und Scalenus-LK

Metastasen

M0: keine Fernmetastasen

M1: Fernmetastasen

- **M1a:** separate Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen; Tumor mit Pleura- oder Perikardmetastasen oder malignem Pleura- oder Perikarderguss
- **M1b:** eine extrathorakale Metastase in einem Organ
- **M1c:** multiple extrathorakale Metastasen in einem Organ oder multiplen Organen

Klinische Stadien

Einen Überblick gibt > [Tab. 2.1.](#)

Tab. 2.1 Klinische Stadien des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms

Stadium	TNM	Charakteristik	5-JÜ
IA	T1 N0 N0 M0	Kleiner Primärtumor, keine LK	75–80 %
IA1	T1mi N0 M0 T1a N0 M0		75–80 %
IA2	T1b N0 M0		75–80 %
IA3	T1c N0 M0		75–80 %
IB	T2a N0 M0		55–60 %
IIA	T2b N0 M0	Kleiner Primärtumor mit hilären LK und T3 N0	45–55 %
IIB	T1a–c, T2a, b N1 M0 T3 N0 M0		35–45 %
IIIA	T1a–c, T2a, b N2 M0 T3 N1 M0 T4 N0,1 M0	Operables Stadium III, N2-Stadien und T3/T4 N0/1	15–40 %
IIIB	T1a–c, T2a,b N3 M0 T3, T4 N2 M0	Inoperables Stadium III, alle T4, alle N3	5–10 %
IIIC	T3, T4 N3 M0		5–10 %
IV	Jedes T, jedes N M1	Fernmetastasen	< 5 %
IVA	Jedes T, jedes N M1a, M1b		< 5 %
IVB	Jedes T, jedes N M1c		< 5 %

Therapie

Stadien I + II

Wenn internistisch operabel, dann OP, aber nur 20–25 % der Patienten in diesen Stadien sind operabel!

OP-Techniken

Primär anatomisch orientierte Verfahren:

- Lobektomie (Standard)
- Videoassistierte thorakoskopische Lobektomie (nur im Stadium I)
- Bilobektomie (zentralere Tumoren)
- Manschettenresektion (Hauptbronchusbefall)
- Pneumonektomie (Hauptbronchusbefall, wenn mehr als ein Lobus oder das Hilum involviert sind)
- Keilexzision
- Segmentresektion (bei peripheren Tumoren, gilt als onkologisch insuffizient, wird daher nur bei marginal operablen Patienten durchgeführt)

Immer **systematische mediastinale Lymphadenektomie**, um N2/3-Situation auszuschließen. Bei

präop. fraglicher LK-Situation oder zytologisch negativem Pleuraerguss (50 % falsch neg.): Video-assisted Thoracoscopy (VATS). Diese ist insbesondere im kaudalen Mediastinum sensitiver als die herkömmliche Mediastinoskopie und kann verdächtige Pleurabefunde (mit ~ 95 % Sicherheit) abklären.

Solitäre Metastasierung ist keine OP-Kontraindikation, da bei günstigem lokalem Befund immer noch 13–50 % 5-JÜ (Ashworth, Clin Lung Cancer, 2014).

Bei frühem endobronchialen, röntgenologisch okkultem Karzinom gute Ergebnisse mit Kombination von externer Bestrahlung (EBRT) und endoluminaler Brachytherapie (krankheitsfreies 5-JÜ 87 %), daher in diesem Fall Brachytherapie erwägen (Saito, IJROBP, 2000). Keine pos. randomisierten Studien zur Brachytherapie, eine negative (Huber, IJROBP, 1997).

Definitive Radiotherapie

Bei N0 gleichwertige Therapieoption (evtl. sogar überlegen hinsichtlich OS) zur OP, siehe gepoolte Analyse der **STARS-** und **ROSEL-**Studien (Chang,

Lancet Oncol, 2015); **cave:** niedrige Patientenzahlen, „alte“ OP-Technik. Lokale Kontrolle 86 % mit SBRT vs. 80 % nach OP.

SBRT-Konzepte:

- **Bei peripheren Tumoren:** 3×18 Gy (STARS) oder 5×12 Gy (ROSEL); allerdings sind 4-D-CT und Atemgating zwingende Vorraussetzungen, da $PTV = GTV + 3 - 5$ mm Margin
- **Bei zentralen Tumoren** („No fly zone“ < 2 cm zum Hilum/Bronchialbaum): 12×5 Gy oder $4 \times 12,5$ Gy (STARS) aufgrund erhöhter Gefahr von Grad 3–5 Toxizitäten (Timmerman, JCO, 2006)

INFO

Hypofraktionierte stereotaktische Bestrahlung (SBRT)

Die hypofraktionierte stereotaktische Bestrahlung (SBRT) mit Dosen von 5×12 Gy oder 3×18 Gy ist eine kurative Therapiemöglichkeit für frühe Lungentumoren ohne Nodalbefall mit lokalen Kontrollraten von ca. 90 %.

Adjuvante Radiotherapie

Die adjuvante RT im Stadium I und II kann die Lokalrezidivrate senken (Trodella, Radiother Oncol, 2002), hat aber keinen Einfluss auf das Überleben (Burdett, Cochrane Database Syst Rev, 2015). Empfohlen wird daher allgemein nur eine **postop. RT bei R1-/R2-Situation** mit 60–66 Gy.

Ein genereller Vorteil der RT bei N1 wurde in der ANITA-Studie nur in der Gruppe ohne ChT gezeigt (bei N2 in beiden Gruppen – mit und ohne ChT). Mit den in der ANITA-Studie eingesetzten modernen RT-Techniken scheint also die Toxizität geringer zu sein als in der klassischen PORT-Analyse (PORT, Lancet, 1998), sodass in Zukunft evtl. auch randomisiert an eine RT bei N1 gedacht werden kann.

Vor diesem Hintergrund kann, zumindest wenn keine ChT gegeben werden kann, bei N1 eine mediastinale RT erwogen werden.

Adjuvante Chemotherapie

Generell keine adjuvante ChT im Stadium IA (Pignon, JCO, 2008). Bei Risikofaktoren kann bei Patienten im Stadium IB jedoch eine adjuvante ChT empfohlen werden (NCCN Guideline 2017).

Die aktuellsten Metaanalysen zeigen aber generell einen Vorteil der adjuvanten ChT für Patienten mit operablem/lokal begrenztem NSCLC (Burdett, Cochrane Database Syst Rev, 2015; Arriagada, Lancet, 2010).

Die wichtigsten Studien hierzu sind:

- **IALT** war die größte der adjuvanten Studien: Bei 1.867 Patienten mit reseziertem NSCLC in den Stadien IA–IIIA Randomisierung zwischen platinbasierter ChT vs. Beobachtung. Die Auswahl des zweiten Agens (z. B. Etoposid, Vinorelbin, Vinblastin oder Vindesin) und der Einsatz der RT waren erlaubt. Nach median 56 Monaten wurde ein Überlebensbenefit von 4 % nach 5 Jahren detektiert. Ein positiver Einfluss einer RT konnte nicht festgestellt werden, was angesichts des Studiendesigns nicht erstaunt (IALT Group, NEJM, 2004).
- **Die NCIC-Studie JBR 10** (482 Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC Stadien IB und II [außer T3 N0]) randomisierte zwischen 4 Zyklen Vinorelbin/Cisplatin und Beobachtung, RT war nicht erlaubt. Absoluter Überlebensvorteil von 15 % nach 5 Jahren für ChT (Winton, NEJM, 2005).
- **CALGB Trial 9633** (344 Patienten mit reseziertem NSCLC im Stadium IB, Randomisierung zwischen 4 Zyklen ChT und Beobachtung). Nach 34 Monaten medianer Nachbeobachtung wurde ein absoluter Überlebensvorteil von 12 % nach 4 Jahren zugunsten der ChT beobachtet. In einem Update nach 5 Jahren medianer Nachbeobachtung war dieser Unterschied nicht mehr signifikant (Strauss, JCO, 2008). Dies wird darauf zurückgeführt, dass nur IB-Tumoren zugelassen waren und die Studie als einzige nur Carboplatin verwendete.
- **Die ANITA-Studie** (randomisiert zwischen Navelbine/Cisplatin und Beobachtung bei 840 Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC in den Stadien IB, II oder IIIA). RT war erlaubt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 70 Monaten wurde ein absoluter Überlebensvorteil von 8,6 % nach 5 Jahren detektiert (Douillard, Lancet Oncol, 2006). Die Analyse der RT-Daten weist auch auf einen Vorteil der RT im Stadium N2 hin (s. o.).
- Eine japanische Studie mit **UFT** (Kato, NEJM, 2004) zeigte ebenfalls einen Vorteil für

Stadium IB vs. Beobachtung. Die Daten sind jedoch aufgrund der Histologien nicht vollständig übertragbar.

Die adjuvante ChT soll mit einer cisplatinbasierten Kombinations-ChT erfolgen (Pemetrexed für Adeno-Ca und Vinorelbine/Gemcitabine/Docetaxel für PEC).

Carboplatin hat keinen Überlebensvorteil gezeigt, kann aber bei Patienten mit Risikofaktoren (Hörminderung, Neuropathie) anstatt Cisplatin gegeben werden.

INFO

Auf Basis der kürzlich veröffentlichten modernen Studien mit cisplatinhaltigen Zweierkombinationen kann die adjuvante postop. ChT zumindest für die Stadien IB–IIIA als indiziert gelten. Die Indikation zur zusätzlichen RT besteht im Stadium N2 und implizit auch für N3.

Neoadjuvante Chemotherapie

Valides Therapiekonzept im Stadium IB–IIIA. Die EORTC 08012 zeigte einen 5-prozentigen Überlebensvorteil nach einer platinbasierten neoadjuvanten ChT (Gilligan, Lancet, 2007).

Auch die letzte Metaanalyse der NSCLC Collaborative Group zeigte einen Vorteil im Überleben bei Patienten im Stadium IB (NSCLC Meta-analysis Collaborative Group, Lancet, 2014).

Stadien IIIA + B

Ergebnisse in diesen Stadien sind generell limitiert durch die Tatsache, dass diese Patienten bis zu 80 % Mikrofermetastasen haben.

Stadium IIIA (operabel)

Der weitaus bedeutendste prognostische Faktor ist der LK-Status!

Therapiekonzepte:

- **Allgemein OP bis N2** sinnvoll (30 % 5-JÜ gegenüber 5 % bei bulky N2, auch mit postop. RT). Oft OP und postop. RT, da insgesamt doch selten R0-resezierbar. Wenn eine N0- oder N1-Situation vorliegt, ist durchaus auch eine Resektion von T3- oder T4-Tumoren durchführbar (insbesondere Thoraxwand-Infiltrationen sind mit gutem Erfolg resektabel).
- Die letzte Metaanalyse zeigte, dass Patienten in einem operablen Stadium III von einer

neoadjuvanten Chemotherapie profitieren können (s. o.).

- Die **neoadjuvante Radiochemotherapie** (50,4 Gy + 10,8 Gy Boost, parallel Carbo/Paclitaxel) kann die R0-Raten erhöhen (Suntharalingam, IJROPB, 2012).
- Die **postoperative RT** ist empfohlen (Subgruppenanalyse der ANITA-Studie; Douillard, IJROPB, 2008) bei:
 - **pN1 ohne Möglichkeit der adjuvanten Chemotherapie** (cave: bei pN1 mit ChT hat die postop. RT vermutlich einen negativen Einfluss auf das OS!)
 - **pN2–3**, insbesondere bei bulky N2
 - **Inkompletter Resektion**
- Die **adjuvante ChT** sollte bei positivem Lymphknotenstatus und im T3 Stadium angeboten werden (IALT, ANITA).

Stadium IIIB (bis auf Ausnahmen inoperabel)

Häufigeres Stadium III. Konventionelle RT unbefriedigend, daher hier wesentliche Forschungsanstrengungen. Spezifische Ansätze s. u.

Im **Stadium IIIB** konkurrieren prinzipiell **6 Strategien**, da die Ergebnisse mit RT allein unbefriedigend sind und die alleinige ChT zu keinen lang anhaltenden Remissionen führt:

- **Induktions-ChT + OP vs. Induktions-RChT + OP:** Die Induktions-RChT scheint der Induktions-ChT nur hinsichtlich R0-Rate überlegen zu sein, nicht jedoch OS (Thomas, Lancet Oncol, 2008; Pless, Lancet Oncol, 2016).
- **Induktions-ChT + OP vs. RChT:** vergleichbare Ergebnisse in der Phase-III-ESPA-TUE zwischen Induktions-ChT (Cisplatin/Paclitaxel) und OP oder alleiniger RChT (45 Gy, 2 × 1,5 Gy/d und Cisplatin/Vinorelbine; Eberhardt, JCO, 2015).
- **Simultane vs. sequenzielle RChT:** deutlicher Vorteil hinsichtlich Lokalrezidivrate (–6 %) und OS (+6 %) nach simultaner Therapie (RTOG 94–10 [Curran, JCN, 2011; Auperin, JCO, 2010]).
- **RChT vs. RT:** RChT verbessert die lokale Kontrolle und das Überleben: In der EORTC-Studie 08844 (Schaake-Koning, NEJM, 1992) wurden 55 Gy allein (10 × 3 Gy – 3 Wo. Split – 10 × 2,5 Gy) vs. simultan Cisplatin untersucht (6 mg/m²/d oder 30 mg/m²/Wo. bis zu Gesamtdosis von 120 mg/m²). 3-JÜ 2 % (RT) vs. 13 % (weekly

Cisplatin) vs. 16 % (daily Cisplatin). Ähnliche Ergebnisse bei einer kleineren Studie mit besserer RT (hyperfraktioniert bis 69,9 Gy), die ebenfalls einen Vorteil der zusätzlichen ChT zeigte (Jeremic, JCO, 1996).

- **Induktions-CT + RChT vs RChT:** kein Benefit von Induktions-CT (Vokes, JCO, 2007).
- **RChT + konsolidierende ChT:** Die initial positiven Ergebnisse konnten in neueren Studien nicht bestätigt werden (Hanna, JCO, 2008; Ahn, JCO, 2015).
- **Dosiseskalation:** Die 60 Gy, die auf der Basis von RTOG 7301 lange Zeit den Standard in der RT des Lungenkarzinoms bildeten, wurde in der RTOG 0617 infrage gestellt (60 vs. 74 Gy). Hierbei zeigte sich jedoch ein signifikanter Nachteil hinsichtlich OS (20 vs. 29 Mon. OS; Bradley, Lancet Oncol, 2015) und Lebensqualität (Movsas, JAMA Oncol, 2016) bei höherer Dosis. **Aber:** In der multivariaten Analyse wurde das schlechtere Überleben in der Gruppe mit Dosiseskalation mit einer erhöhten Kardiotoxizität erklärt, eine IMRT führte zu einer Reduktion der Toxizität (Chun, JCO, 2017).
- **Hyperfraktionierte Dosiseskalation:** 2 Metaanalysen zeigen moderat bessere Ergebnisse der hyperfraktionierten RT, jedoch mit erhöhten Toxizitätsraten (v.a. Ösophagus; Mauguen, JCO, 2012)
- **Akzelerierte/hyperfraktionierte Bestrahlung:**
 - **CHART** (Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy): 54 Gy in 12 d, $3 \times 1,5$ Gy/d mit 6 h Abstand, 42 Gy am Mediastinum, 30 % 2-JÜ, besser als 60 Gy konventionell (20 % 2-JÜ; Saunders, Lancet, 1997; Saunders, Radiother Oncol, 1999).

CAVE

In CHART hoher Prozentsatz an Plattenepithelkarzinomen (geringe Metastasenfrequenz; der Unterschied manifestierte sich auch hauptsächlich für Plattenepithelkarzinome) und niedrigen Stadien (hauptsächlich I–IIIA), daher nicht direkt mit RChT bzw. neoadjuvanter ChT + RT zu vergleichen. Zwei weitere randomisierte Studien waren zu klein und eine nur auf Palliation ausgerichtet, daher sind deren neg. Ergebnisse irrelevant (Ball Radiother Oncol, 1999; Nestle, IJROBP, 2000).

- **CHARTWEL** (ARO 97–01): Phase III, Randomisierung zwischen 60 Gy hyperfraktioniert ($3 \times 1,5$ Gy/d über 2,5 Wo.) vs. 66 Gy

konventionell über 6,5 Wo. (beide Arme ohne ChT). Ergebnis: höhere Toxizität im akzelerierten Arm bei identischen Überlebensdaten (31 % vs. 29 %), sodass dieser Ansatz offenbar keinen Vorteil bringt (Baumann, Radiother Oncol, 2011).

- **Protonentherapie:** keine prospektiven, randomisierten Studien. Frühe Ergebnisse einer einarmigen Studie (60 Gy Protonen + Carboplatin/Paclitaxel) zeigen ein medianes Überleben von 26,5 Mon. und ein 5-JÜ von 29 % bei akzeptabler Toxizität (Chang, JAMA, 2017).
- **Erhaltungstherapie nach RChT:** deutlicher Vorteil einer Erhaltungstherapie nach RChT mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Durvalumab (Imfinzi®) in einer prospektiven Phase-III-Studie (PACIFIC)-PFS 23,2 vs 14,6 Mon. mit Placebo ($p < 0,001$; Antonia, NEJM, 2017). (Vermutlich Zulassung in Deutschland Mitte/Ende 2018.)

FAZIT

Die simultane RChT scheint einen Überlebensvorteil gegenüber der sequenziellen RChT zu bringen. Die höhere Toxizität kann mit der Anwendung einer IMRT-Technik reduziert werden.

Ansonsten: Induktions-ChT (mit Cisplatin) und darauffolgend RT mit 60–65 Gy auf Primärtumor + pos. LK. Die alleinige ChT ohne RT ist unzureichend.

Stadium IV

Generelle Orientierungshilfe: ASCO Clinical Practice Guidelines, 2017.

Generell ist bei Patienten im Stadium IV die Kombinationssystemtherapie indiziert:

- **Platinhaltige Kombinations-ChT:** verlängert das Überleben im ersten Jahr von 20 % auf 29 %; erhöht die Lebensqualität gegenüber Best Supportive Care (BSC) bei Patienten mit einem nicht-PEC (NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group 2008 [JCO, 2008]). Kombinations-ChT ist auch einer Platinmonotherapie überlegen (z. B. Wozniak [SWOG], JCO, 1998). Daher betrachtet man gegenwärtig Cisplatin/Etoposid als Standard bei gutem AZ.
- **Therapie früh beginnen,** nicht mehr als 8 Zyklen durchführen, da kein zusätzlicher Benefit (ASCO Guidelines), ggf. zusätzlich palliative RT.

- Eine Metaanalyse (D'Addario, JCO, 2005) auf Basis der Daten mehrerer randomisierter Studien etablierte auch die modernen nicht platinhaltigen Doubles als Äquivalent zu platinhaltigen Doubles.
- Die Überlegenheit auch einer Monotherapie insbesondere mit neueren Agenzien gegenüber Best Supportive Care bei Patienten, denen keine Kombinations-ChT zugemutet werden kann, scheint sich abzuzeichnen (z. B. Anderson 1997; Roszkowski, Lung Cancer, 2000). Gängige Monotherapieschemata:
 - Vinorelbin 30 mg/m² i. v., Tage 1 und 8; 3-wöchtl.
 - Gemcitabin 1000 mg/m² i. v., Tage 1, 8 und 15; 4-wöchtl.
 - Docetaxel 100 mg/m² i. v., Tag 1; 3-wöchtl.
- **Sonderfall oligometastasierte Patienten:** verlängertes progressionsfreies Überleben bei Patienten mit limitierter Metastasierung. Hier kann eine lokal-ablative Therapie (z. B. SBRT) angeboten werden, wobei die Anzahl der Metastasen in den verschiedenen Studien zwischen 1 und 10 variiert (Parikh, IJROBP, 2014; Torok, Clin Lung Can, 2017). Generell kann bei dieser Gruppe von Patienten zunächst mit einer Systemtherapie begonnen werden, wenn kein Progress darunter, dann lokal-ablatives Verfahren für die Metastasen (Gomez, Lancet Oncol, 2016; Iyengar, JAMA, 2017).

INFO

Quintessenz

Kombinations-ChT mit 2 Agenzien > Monotherapie > Best Supportive Care. Kein Vorteil durch > 2 Agenzien.

Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI):

- Nach trimodaler Therapie von NSCLC treten bei 25 – 50 % der Patienten Hirnfiliae als erste und bei 20 – 30 % als einzige metastatische Manifestation auf. Mehr ZNS-Filiae bei Adenokarzinomen als bei den anderen NSCLC (Mamon, JCO, 2005).
- Zahlreiche randomisierte Einzelstudien (z. B. VA-Trial, RTOG 8403) existieren zu diesem Thema, wobei ähnlich wie beim SCLC eine drastische Reduktion der ZNS-Metastaseninzidenz im gleichen Dosisbereich (meist 10 × 3 Gy) erreicht wird:
 - RTOG L-0214 (Beobachtung vs. 15 × 2 Gy PCI) zeigt, dass bei Patienten im Stadium II ohne

Progress nach einer Therapie die PCI die Inzidenz der Hirnfiliae um 10 % reduziert, ohne aber einen Vorteil hinsichtlich Gesamtüberleben oder progressionsfreiem Überleben (Gore, JCO, 2011).

- Allerdings Vorteil hinsichtlich progressionsfreiem Überleben (28,5 vs. 21,2 Mon.) und Tendenz zum besseren Gesamtüberleben (31,2 vs. 27,4 Mon.) in einer neueren randomisierten Phase-II-Studie (Li, Ann Oncol, 2015).
- Nebenwirkungen etc. gelten wie bei SCLC.

Generelles zur Radiotherapie

- Wenn möglich 4-D-CT zur Planung.
- **IMRT**-Planung zur Schonung der Risikoorgane.
- **IGRT** (Cone-Beam-CT) soll bei Verfügbarkeit angewendet werden.
- Historisches Konzept: 3-D konventionelle Planung, ap/pa bis ca. 30 Gy, dann gleiches Volumen rückenmarksparend 3-D planen (z. B. 2- oder 3-Felder-Technik) bis 50 Gy, dann 3-D-Konformations-Boost. Bei Kombination aller Pläne sollte Rückenmarksdosis < 45 – 50 Gy bleiben.
- Richtwerte: $V_{20} \leq 30\%$; mittlere Ösophagusdosis ≤ 34 Gy und ösophageale $V_{55} \leq 30\%$.
- Wenn IMRT Planung, dann **Zielvolumen:** Nach den Daten von der RTOG 0515 ist die **PET-CT-basierte Planung** (PET-positive Regionen + 1,5–2 cm) mittlerweile **Standardtherapie**; elektive RT der LK ist heutzutage kein Standard mehr, da keine erhöhten Lokalrezidivraten nach einer Involved-Field- verglichen zu Elective-Nodal-RT, aber dafür mehr Tox (Bradley, IJROBP, 2012; Fernandes, Radiother Oncol, 2010; Belderbos, IJROBP, 2008). Das kontralaterale Hilum ist bei < 5 % der Patienten befallen, dann liegt ohnehin eine inkurable Erkrankung vor, daher wird er nicht routinemäßig bestrahlt.
- Bei SBRT sollen Techniken zur Reduktion der Atembeweglichkeit angewendet werden (Bodaghegmann, IJROBP, 2016).

Besonderheiten

Pancoast-Tumor

Es liegen keine randomisierten Studien bzgl. der Therapiereihenfolge vor, es existiert darüber hinaus

eine große Selektionsproblematik. Insgesamt beträgt die R0-Resektionsrate 50 % und das 5-JÜ 30 %.

Induktions-RChT und OP: Eine große Analyse der vorhandene Daten aus 2016 zeigte einen Vorteil der trimodalen Therapie (RChT und OP) verglichen mit anderen Therapiestrategien (Buderl 2016). Gängiges Konzept: 2 × Cis/Eto + RT bis 45 Gy, danach OP bei gutem Ansprechen (analog INT 0160/SWOG 9416; Rusch, JCO, 2007).

Zielvolumen: PET-CT! Primärtumor inkl 2–3 cm Margin (Rusch, JCO, 2007). Keine elektive RT der LK – nur befallene LK einschließen (PET-CT!).

MERKE

Trotz fehlender randomisierter Daten sollte aufgrund der guten Ergebnisse für potenziell operable fortgeschrittene Superior-Sulcus-Tumoren eine trimodale Therapie (präop. RChT + OP) angestrebt werden.

Obere Einflusstauung

Mit hohen ED (4 Gy) für 2–3 Tage beginnen, dann Dosis reduzieren. Großzügig mit Kortikoiden abschwellend behandeln. Gegebenenfalls intravaskulären Stent erwägen (**cave:** Stentdislokation bei Tumorprogress!).

Neue Entwicklungen

Targeted Therapy:

- **EGFR** wird in 40–80 % der NSCLC überexprimiert. Diese Überexpression ist mit einer schlechten Prognose verbunden. Über die letzten Jahre wurden zahlreiche EGFR-Inhibitoren entwickelt:
 - **Osimertinib:** In der FLAURA-Studie (Osimertinib vs. Gefitinib oder Erlotinib in der First-Line-Therapie) verbesserte Osimertinib das progressionsfreie Überleben mit Tendenz zu besserem Überleben, gleichzeitig auch weniger Tox (Ramalingam, ESMO, 2018).
 - **Gefitinib** (Iressa®) war die erste FDA-zugelassene Targeted Therapy beim NSCLC. Zwei Phase-II-Studien, IDEAL-1 und IDEAL-2, zeigten objektives Ansprechen und ließen einen klinischen Nutzen dieses Ansprechens vermuten. Ähnliches zeigte sich im angeschlossenen Expanded Access Program. Der IPASS Trial

zeigte ein verbessertes progressionsfreies Überleben bei Patienten, die mit Gefitinib behandelt wurden, verglichen zur einer cisplatinbasierten ChT (Fukuoka, JCO, 2011).

- **Erlotinib:** insgesamt drei große randomisierte Studien (OPTIMAL, EURTAC und ENSURE). Alle drei zeigten ein verbessertes progressionsfreies Überleben verglichen zur cisplatinbasierten ChT (Zhou, Lancet Oncol, 2011; Rosell, Lancet Oncol, 2012; Wu, Ann Oncol, 2015).
 - **ALK-Translokation:** in ca. 4 % aller NSCLC Patienten, häufiger bei Nichtrauchern als bei (Ex-) Rauchern.
 - Alectinib (Peters, NEJM, 2017). V. a. bei Patienten mit Hirnmetastasen soll eine Therapie mit Alectinib eingeleitet werden. Therapie bis zum Progress, danach Umstellung mit einem alternativen ALK-Inhibitor, bei Resistenzentwicklung Umstellung auf klassische ChT.
 - Crizotinib (Solomon, NEJM, 2014).
 - Ceritinib (Soria, Lancet, 2017).
 - **ROS 1:** in 1–2 % der Patienten, hauptsächlich bei Nichtrauchern, junges Alter und Adenokarzinome. Gute Ansprechraten mit Crizotinib von ca. 70 % bei Patienten, die mit einer ChT vorbehandelt wurden (Shaw, NEJM, 2014; Mezieres, JCO, 2015).
 - **BRAF:** in 1–3 % der Patienten, assoziiert meist mit Rauchen.
 - Kombinationstherapie von Dabrafenib und Trametinib mit 63 % Ansprechraten (Panchard, Lancet Oncol, 2017)
 - Alternativ Vemurafenib (Hyman, NEJM, 2015)
- Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)** aktiviert über seinen Rezeptor die Angiogenese. Gegen diesen Mechanismus sind neue Strategien gerichtet: Bevacizumab zeigte in der letzten Metaanalyse von randomisierten Phase-II- und Phase-III-Studien ein verbessertes Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben (Soria, Ann Oncol, 2013).
- **Immuntherapie:** vielversprechende Ergebnisse v. a. bei Patienten mit PD-L1-Expression: Bei einer Expression > 50 %, soll eine alleinige Therapie mit Pembrolizumab, bei einer Expression < 50 % in Kombination mit einer cisplatinbasierten ChT oder in Kombination mit Bevacizumab angeboten werden

2.3.2 Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)

Unbehandelt medianes Überleben 2–3 Monate, frühe Metastasierung. Fast ausschließlich bei Rauchern.

Staging

Histologisch werden aktuell drei Typen unterschieden: SCLC, SCLC kombiniert mit NSCLC und LCNEC (großzelliges neuroendokrines Karzinom).

Generell gilt für das kleinzellige Bronchialkarzinom die gleiche TNM-Klassifikation wie für das nicht kleinzellige (> Kap. 2.3.1). Darüber hinaus wird eine zweistufige Klassifikation in „Limited Disease“ und „Extensive Disease“ verwendet. Vor dem Hintergrund der sich immer mehr angleichenden Behandlungskonzepte zwischen nicht kleinzelligem (NSCLC) und kleinzelligem (SCLC) Bronchialkarzinom wird allerdings zunehmend die Verwendung der TNM-Klassifikation empfohlen.

VALG (VA Lung Cancer Study Group)-Einteilung

- **Limited Disease (Stadien I–III):** Ausdehnung im ipsilateralen Hemithorax ± Befall ipsi- und kontralateraler mediastinaler und supraklavikulärer LK ± maligner Erguss.
- **Extensive Disease (Stadium IV):** Jede Ausdehnung, die über Limited Disease (LD) hinausgeht.

Modifikationen nach Wolf/Havemann

- **Limited Disease:**
 - Primärtumor
 - Ipsilaterale hiläre, mediastinale und supraklavikuläre LK
 - Kontralaterale mediastinale LK
 - Atelektase
 - Rekurrens- oder Phrenikusparese
 - Kleiner Erguss ohne maligne Zellen
- **Extensive Disease**
 - Kontralaterale hiläre LK, kontralaterale supraklavikuläre LK, LK Thoraxwand, Pleuritis carcinomatosa
 - Lymphangitis carcinomatosa, V.-cava-Syndrom, Einbruch in große Gefäße
- **Extensive Disease II:** Fernmetastasen (auch kontralaterale Lunge)

MERKE

Limited disease kann in **ein** Bestrahlungsfeld gefasst werden.

Therapie

Therapieprinzipien

Prinzipiell ist im Stadium LD ein – geringer – Anteil der Patienten heilbar, im Stadium ED ist lediglich das mediane Überleben verlängerbar.

- Patienten im Stadium I (nodal-negativ und nicht metastasiert) sollen mittels Lobektomie und mediastinaler Lymphadenektomie behandelt werden. Bei Lymphknotenmetastasierung im Schnellschnitt oder Präparat soll eine postoperative RChT erfolgen.
- Patienten mit mediastinalem/hilärem LK-Befall ohne Fernmetastasen sollen eine **kombinierte RChT** erhalten. Eine alleinige ChT führt zu höheren Lokalrezidivraten.
- **Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung** bei Patienten mit einem Ansprechen („Any Response“) auf die Therapie.
- Patienten mit einer symptomatischen oberen Einflusstauung sollen systemisch behandelt werden, RT nur bei sehr ausgeprägten Symptomen oder fehlendem Ansprechen auf die ChT.
- Patienten mit ED sollen systemisch behandelt werden; wenn eine RT ohne zu große Tox erfolgen kann, soll diese eingeleitet werden.
- **Chemotherapie:** 4–6 Zyklen ChT, keine Erhaltungstherapie. Wegen genetischer Instabilität der Tumorzellen ChT früh anfangen und ausreichend hoch dosieren, da sonst chemoresistente Klone selektioniert werden. Wenn RT und ChT simultan durchgeführt werden sollen, wird für Cisplatin/Etoposid (PE) die Dosis gegenüber der Induktions-ChT um ca. 30 % gesenkt. Cisplatin kann mit Carboplatin ausgetauscht werden (v. a. bei Patienten mit Neuropathie, Hörminderung, Niereninsuffizienz oder Herzproblemen), dazu aber vergleichbar weniger Daten.
- **Ältere Patienten:** volle ChT anstreben (Corso, JCO, 2015), orale Monotherapie mit Etoposid reicht nicht aus. Von den Kombinationsschemata ist PE besonders geeignet.

Limited Disease

Radiotherapie:

- **RChT vs. RT:** Die RChT erhöht die lokale Kontrollrate um 23 % (Warde, JCO, 1992) und das 3- und 5-JÜ um 5 bzw. 10 % (Pignon, NEJM, 1992; Gaspar, Clin Lung Cancer, 2005) verglichen mit der alleinigen ChT.
- **Sequenziell vs. simultan:** Obwohl die Ergebnisse inkonsistent sind (Gregor [EORTC], 1997), sind simultane und alternierende Schemata der sequenziellen Therapie möglicherweise durch Senkung der Metastasenfrequenz überlegen (obwohl die kombinierte RChT mit höherer Tox verbunden ist). Zwei randomisierte Studien konnten eine Tendenz zum besseren Überleben in der Gruppe mit kombinierter RChT detektieren (Greogor, JCO, 1997; Takada, JCO, 2002).
- **Timing:** Vorteil für die **frühe Therapie** im kanadischen NCI Trial (Murray und Coy, JCO, 1993) und zwei Metaanalysen (Fried, JCO, 2004; De Ruyscher, JCO, 2006). Jede Verlängerung der Gesamtbehandlungszeit um 1 Wo. reduziert das 5-JÜ um 1,8 %.
- **Optimale Fraktionierung:** Die hyperfraktionierte RT analog der Intergroup-Studie (Turrisi, NEJM, 1999, s. o.) mit $2 \times \text{RT/d}$ mit 1,5 Gy/Fraktion bis 45 Gy ist momentan der Standard bei der Behandlung beim LD-SCLC (Vorteil im Vergleich zur damaligen Standardbestrahlung [$25 \times 1,8 \text{ Gy}$] simultan zur ChT war 26 % vs. 16 % 5-JÜ, allerdings hohe Toxizität). Eine aktuellere Phase-III-Studie (CONVERT) zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich OS und Tox zwischen Turrisi-Schema und „modern dosierter“ (bis 66 Gy Gesamtdosis) Normofraktionierung (Faivre-Finn, Lancet Oncol, 2017).
- **Optimales Zielvolumen:** Das PET-CT gilt als diagnostischer Standard zur Zielvolumendefinition (van Loon, IJROBP, 2010).

INFO

Die Frage des Timings von ChT und RT beim kleinzelligen Bronchialkarzinom ist nicht sicher geklärt, aber ein **früher Beginn** und eine **Reduktion der Gesamtbehandlungszeit** scheint angezeigt.

Extensive Disease

MERKE

Standard: ChT mit PE oder PE/CAV, 4–6 Zyklen.

Thorakale Radiotherapie: Patienten mit einem Residualtumor nach einer ChT profitieren von einer thorakalen RT (ca. 10 % Überlebensvorteil nach einer thorakalen RT mit 30 Gy bei Patienten mit einem Residualtumor nach der ChT; Slotman, Lancet, 2015). Ähnliche Ergebnisse in einer älteren randomisierten Studie mit ED-Patienten mit M0 und einem Ansprechen thorakal nach ChT (5 % Überlebensvorteil nach 5 Jahren; Jeremic, JCO, 1999).

Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI)

Das Hirnmetastasenrisiko steigt pro Monat um 2–3 % (bei Diagnosestellung haben 10 % der Patienten Hirnmetastasen, letztendlich Gesamtinzidenz im Verlauf der Erkrankung 50 %).

- Generell gilt: PCI nur bei Ansprechen („Any Response“) auf CT/RCT.
- **PCI bei Limited Disease:** reduziert die Inzidenz von Hirnmetastasen von 22 % auf 6 %. Nachweis eines Überlebensvorteils in einer Metaanalyse (Auperin, NEJM, 1999) von 5 Prozentpunkten (Erhöhung der 3-JÜ von 15 auf 20 %, gleiche Größenordnung wie thorakale RT). Keine sichere Aussage bzgl. der Toxizität aufgrund der heterogenen Behandlungsschemata.
- **PCI bei Extensive Disease:** Reduktion der Inzidenz von 40 % auf 15 %. Auch hier Überlebensvorteil (1-Jahres-ÜL-Rate 27 % vs 13 %; Slotman, NEJM, 2007). Gegensätzliche Daten aber aus einer neuen japanischen Studie (Takahashi, Lancet Oncol, 2017).
- **Die optimale PCI-Dosis** wurde in mehreren großen randomisierten Studien untersucht. Generell gilt, dass höhere Dosen zu einer höheren Kontrollrate führen, wobei dann aber vermutlich mit höherer Tox zu rechnen ist. Die RT soll auch nicht verzögert werden, da es dadurch zu früher Metastasierung kommen kann. RTOG 0212 und PCI99–01 verglichen 36 Gy mit 25 Gy und fanden keine signifikanten Unterschiede bei der Metastaseninzidenz. Es zeigte sich lediglich eine erhöhte Mortalität in der PCI99–01, die aber nicht erklärt

werden konnte (Le Pechoux, Lancet Oncol, 2009; Wolfson, IJROBP, 2011).

MERKE

Standard für Patienten mit CR oder PR (nach heutigen CT-Kriterien) daher gegenwärtig 25–30 Gy (bei 2 Gy ED).

Cave: PCI nicht parallel zur ChT, aber früh danach beginnen.

2

RT-Technik

- Zielvolumen: Involved-Field-RT nach PET-CT. RT in DIBH-Technik kann das Lungenvolumen erhöhen, was zu einer Reduktion der Lungendosis führen kann, dadurch ist eine Dosisescalation möglich.
- Die Anwendung von modernen Strahlentherapie-techniken (IMRT/VMAT) wird empfohlen.
- IGRT-Techniken (Cone-Beam-CT) sollen angewendet werden.

Ergebnisse

- **Vor ChT-Ära:** medianes Überleben ext dz 12–15 Wo., lim dz 6 Mon.
- **Mit ChT:** Medianes Überleben ext dz 9 Mon., lim dz 12 Mon.
- **Insgesamt:** 15–20 % 5-JÜ
- **lim dz:** 35 % 2-JÜ, 15 % 5-JÜ
- **ext dz:** 5 % 5-JÜ
- **Very Limited Disease** mit OP, RT und ChT: bis zu 55 % 5-JÜ

2.3.3 Besonderheiten der Lungenbestrahlung

Pneumonitis

Schwelle bei 20–23 Gy, volumenabhängig.

$V_{20\text{ Gy}}$:

- $V_{20} < 22\% \rightarrow < 1\%$ Risiko einer Pneumonitis
- $V_{20} 25\% \rightarrow \sim 10\%$ Risiko
- $V_{20} 40\% \rightarrow \sim 50\%$ Risiko

MLD: Ein alternativer Parameter ist die **Mean Lung Dose** (mittlere Lungendosis bezogen auf das Volumen der Gesamtlunge, d.h. beide Flügel; Marks, IJROBP, 2009):

- 5 % Risiko bei < 7 Gy
- 10 % Risiko bei 13 Gy
- 20 % Risiko bei 20 Gy

- 40 % Risiko bei 27Gy

Bei simultaner ChT ist eine Linksverschiebung der Dosis-Effekt-Kurve zu erwarten.

MERKE

MLD für die Lunge sollte bei alleiniger RT < 20 Gy liegen; V_{20} sollte $< 25\text{--}30\%$ sein. Dosisreduktion bei simultaner RChT.

Therapie der symptomatischen Pneumonitis:

Aktuell werden keine Antibiotika bei der Behandlung der Pneumonitis angewendet, nur noch Kortikoide (z.B. Prednisolon/Decortin H®). **Exemplarisches Schema mit Prednisolon (50-mg-Tabletten):**

- Tag 1 + 2: 100 mg (1–0–1)
- Tag 3 + 4: 75 mg (1–0–0,5)
- Tag 5 + 6: 50 mg (1–0–0)
- Tag 7–14: 25 mg (0,5–0–0)

Dann **Prednisolon 5 mg** (Tabletten):

- Woche 3: 15 mg
- Woche 4: 10 mg
- Woche 5: 5 mg
- Woche 6: 2,5 mg

CAVE

Schwer zu beherrschender Rebound bei zu frühem Absetzen des Kortikoids!

Funktionelles Risiko

Ein recht gutes Maß für die funktionelle Reserve eines Patienten ist die forcierte Einsekundenkapazität (FEV_1). Unterhalb einer FEV_1 von ca. 0,8 l droht unmittelbar die Sauerstoffpflichtigkeit.

Bei der Abschätzung des funktionellen Risikos einer Strahlentherapie kann daher errechnet werden, wie viel Lungenvolumen abladiert werden kann, ohne die Funktionalität zu beeinträchtigen. Ausgangswerte vor RT von $> 1,5\text{--}1,7$ l sind bei üblichen Bestrahlungsvolumina unproblematisch, Volumina von 1,2–1,5 l ziehen ein mäßiges und Werte $< 1,2$ l ein hohes funktionelles Risiko nach sich.

2.3.4 Thymome und Thymuskarzinome

Allgemeines

Thymome sind seltene epitheliale Tumoren, die bei Männern und Frauen gleichmäßig auftreten und

Tab. 2.2 Masaoka-Staging von Thymomen

Stadium	Charakteristika
I	Tumor vollständig verkapselt, keine Kapselinvasion (< 1 % Rezidivrisiko)
II	Makroskopische Infiltration von Fettgewebe oder mediastinaler Pleura (~ 5 % Rezidivrisiko) oder mikroskopische Kapselinvasion
III	Makroskopische Invasion der umgebenden Organe (nur 50 % R0-Resektion möglich) oder intrathorakale Metastasen oder beides (~ 30 % Rezidivrisiko)
IVa	Pleurale oder perikardiale Impfmetastasen (~ 35 % Rezidivrisiko)
IVb	N+, M+

etwa 20 % aller mediastinalen Tumoren ausmachen. Der Altersgipfel liegt zwischen 40 und 60 Jahren, die Inzidenz ist 0,05 auf 100.000 Einwohner.

Die Prognose der Thymome hängt von der Invasivität ab: Invasive vs. nichtinvasive Thymome haben 50 % vs. 100 % 10-JÜ.

Thymuskarzinome sind aggressiver. Die meisten Patienten haben bereits bei der Erstdiagnose eine lokal fortgeschrittene Erkrankung.

Staging

Neben dem Staging nach Masaoka (> Tab. 2.2) ist das histologische Grading nach der WHO-Klassifikation (Grad A bis C, wobei C einem Thymuskarzinom entspricht) für die Prognose wesentlich.

Therapie

Thymome:

- **Stadium I** (Masaoka-Stadium I und II): Wenn der Tumor vollständig resektabel und keine extrakapsuläre Invasion nachweisbar ist, alleinige OP ohne postop. RT (Venuta 2010; Singhal 2003; Forquer 2010). Bei großen Tumoren und nach einer unvollständigen Resektion kann eine RT zur Reduktion des Lokalrezidivrisikos angeboten werden.
- **Stadium II und III** (Masaoka-Stadium III): Beim invasiven Typ immer **postop. RT** auch bei R0, Dosis 45–50 Gy, bei R1-Situation Dosis eskalation bis 60 Gy (NCCN Guideline 2012), da dadurch nicht nur verbesserte lokale Kontrolle, sondern auch verbessertes Überleben (Korst, J Thorac Cardiovasc Surg, 2014; Jackson, J Thorac Oncol, 2017; Omasa, Cancer, 2015; Rimner, J Thorac Oncol, 2016).
- **Stadium IV** (Masaoka-Stadium IV): ausgedehnte OP ± RT (v. a. bei oligometastasierter

Erkrankung). Überleben nur 35–54 % nach 10 Jahren (Venuta, Ann Thorac Surg, 2003).

Thymuskarzinome:

Stadium I–III: Generell ist immer einer postop. RT indiziert. Bei R+ zusätzlich ChT (z. B. Cisplatin) wegen des hohen Fernmetastasenrisikos.

Gegebenenfalls neoadjuvante Durchführung bei primärer Inoperabilität.

RT-Dosen: bei R0 50–54 Gy (1,8–2 Gy ED). Bei inoperablem Tumor bzw. R1- oder R2-Resektion höhere Dosen (R1: 60 Gy, R2/primäre RT: 60–66 Gy). Resultiert immer noch in 70 % 7-JÜ (Urgesi, Radiother Oncol, 1992). Wenn R1- oder R2-Resektion nach einer neoadjuvanten Therapie, dann auch postop. ChT anbieten.

- **Stadium IV:** RT zur Palliation.

2.3.5 Pleuramesotheliom

Allgemeines

Vorkommen

Inzidenz 1/10⁵. 90 % der Fälle hängen mit beruflicher Asbestexposition zusammen (Schiff- und Kesselbau, Bremsenherstellung etc.). Daher Männer : Frauen 9 : 1, aber auch Angehörige von Asbestarbeitern können erkranken. Das mediane Überleben liegt zwischen 6 und 18 Monaten.

Lokalisation

Knotige/verkalkte pleurale Verdickungen, Wachstum oft entlang von vorbestehenden Thorakotomienarben. Insbesondere bei Durchbrechen der Thoraxwand, axilläre und supraklavikuläre LK-Metastasen.

Therapie

OP:

- Initial war die **Pleurektomie/Dekortikation** die Standard-OP für das limitierte Pleuramesotheliom. Diese OP ist zwar auch bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion durchführbar, geht aber mit > 90 % Lokalrezidiven einher.
- Deutlich bessere Ergebnisse bringt die **extrapleurale Pneumonektomie**, die zwar nur bei ausreichender Funktion der kontralateralen Lunge durchführbar ist (geschätzte postop. FEV₁ von > 0,8 l), dann aber besser (Lunge als Risikoorgan wurde entfernt) mit hoch dosierter ipsilateraler RT und ggf. ChT kombiniert werden kann. Während die Lokalrezidivraten ohne adjuvante Therapie > 80 % betragen, sind mit der Kombinationstherapie extrapleurale Pneumonektomie + RT ± ChT lokale Kontrollraten von 70–90 % mit einem medianen Überleben von 18 Mon. zu erreichen (Spaggiari, Ann Thorac Surg, 2014).

Chemotherapie: Mit verbesserter Lokalkontrolle wird die Metastasierung wieder zum führenden klinischen Problem. Eine zusätzliche Kombinationstherapie aus Pemetrexed und Cisplatin führt zu einer Verlängerung des medianen Überlebens in operablen und nicht operablen Patienten (Krug, JCO, 2009). Die MARS-Studie konnte keinen Vorteil der kombinierten Therapie (ChT und Operation vs. ChT und RT) zeigen, wobei die Studie underpowered war und die perioperative Morbidität deutlich höher lag (Treasure, Lancet Oncol, 2011). Aktuell sind mehrere randomisierte Studien in Planung.

Radiatio: aktuelle Übersicht über Stellenwert und Indikationen: de Perrot, Lancet Oncol, 2017. Gängige Konzepte sind:

- **Neoadjuvant** (Prohpoxylation von „Port-Site“-Metastasen): Halbierung der Frequenz von Implantationsmetastasen (~ 20 % vs ~ 10 %) – allerdings war die SMART-Studie underpowered und dadurch der Unterschied nicht signifikant (Clive, Lancet Oncol, 2016). Dosis analog SMART-Studie 3 × 7 Gy. Eine neue randomisierte Studie hierzu läuft (Bayman, BMJ Open, 2016).
- **Adjuvant:** hemithorakale IMPRINT (= Intensity-modulated Pleural Radiation Therapy). Vollständige Erfassung des Zielvolumens mit IMRT bei vertretbarer Normalgewebsbelastung. Dosis

analog IMPRINT-Studie 50,4 Gy in 1,8 Gy ED (Rimner 2016). Bei R2 ggf. PET/CT-basierte IMRT (Feigen, J Med Imaging Radiat Oncol, 2011).

- **Bei alleiniger RT:** mittlere Lungendosis der kontralateralen Lunge < 10 Gy, das V₂₀ < 10 % und V₅ < 80 %. Wird zusätzlich eine ChT gegeben, sollte insbesondere die V₅ < 50 % betragen, da sonst mit potenziell letalen Nebenwirkungen zu rechnen ist (Allen, IJROBP, 2006; Komaki, IJROBP, 2006). Dosiskonzept: IMRT 50,4 Gy in 1,8 Gy ED (Rosenzweig, IJROBP, 2012).

2.3.6 Neuroendokrine Tumoren: pulmonales Blastom

Allgemeines

Sehr seltener Lungentumor.

- **Kinder:** pleuropulmonales Blastom (PPB), sehr schlechte Prognose
- **Erwachsene:** häufig: klassisch-biphasisches pulmonales Blastom (CBPB, schlechte Prognose, nur 33 % 2-JÜ), selten: gut differenziertes fetales Adenokarzinom (WDFa, günstigere Prognose, bis zu 50 % 5-JÜ)

Therapie

Resektablel: OP wie bei anderen pulmonalen Tumoren inklusive mediastinaler LK-Resektion.

Nicht resektabel: neoadjuvante (R)ChT, Evidenz nur aus schwachen Case Reports (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid, Bevacizumab, Sorafenib), dann OP.

Adjuvante Therapie: Für adulte Tumoren ist zwar der Wert einer adjuvanten RT und ChT ungeklärt, jedoch wird die adjuvante Therapie in Anlehnung an andere NSCLC empfohlen (Welter, Chirurg, 2001; Bini, Surg Today, 2001). Lediglich bei pleuropulmonalem Blastom ist aufgrund der extrem hohen Aggressivität mit vielen Fernmetastasen in jedem Fall eine ChT empfohlen.

2.4 Nebenwirkungen/ Aufklärung

Über folgende Nebenwirkungen der RT muss aufgeklärt werden:

- **Haut:** Hauterythem, Hyperpigmentierung, Fibrose.

- **Ösophagus:** Ösophagitis (setzt nach 3 Wo., also nach 30 Gy ein; lässt unter RT wegen Repopulierung wieder nach). Ösophagusspätschäden: TD5/5 63 Gy, TD50/5 66,5 Gy (Fisteln, Strikturen).
- **Lunge:** Pneumonitis: s. o. Schwelle 20 – 25 Gy, je nach Volumen und Fraktionierung (> [Kap. 2.3.3](#)). Lungenfibrose in Volumina, die mit mehr als 30 – 40 Gy belastet wurden.
- **Herz:** Perikarditis.
- **Muskulatur:** Myelopathie.
- **Nervensystem:** Plexusläsion, Lhermitte-Syndrom.

- **Gefäße:** Blutung bei Befall der großen Gefäße.
- **Skelett:** Rippennekrosen (insbesondere bei hypofraktionierter oder Einzeittherapie).

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* 2018;553:446–54.

Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we need to know and the path forward. *Nat Rev Cancer* 2017;17:725–37.

Yap TTA, Aerts JG, Popat S, Fennell DA. Novel insights into mesothelioma biology and implications for therapy. *Nat Rev Cancer* 2017;17:475–88.

3.1 Allgemeines

3.1.1 Risikofaktoren

Nicht viral: Alkohol, Rauchen.

Viral: EBV bei Nasopharynxtumoren, HPV insbesondere bei tonsillären Oropharynxkarzinomen – v. a. 16, aber auch 18, 31, 33 (Vokes, JNCI, 2015).

Generelles Problem: Feldkanzerisierung, Präkanzerosen (Leukoplakie, Hyperkeratose).

3.1.2 Lymphogene Metastasierung

Lymphogene Metastasierung in **ca. 60–70 %** bei Diagnosestellung. Die einzelnen Stationen werden nach **Robbins** (Robbins, Arch Otolaryngol H & N Surg, 2002) in 6 Level zusammengefasst:

- Level **Ia**: submental
- Level **Ib**: submandibulär
- Level **II**: obere Jugularisgruppe (kranial von Hyoid)
 - **IIA**: anteromedial
 - **IIB**: posterolateral
- Level **III**: mittlere Jugularisgruppe (Hyoid bis Krikoid)
- Level **IV**: untere Jugularisgruppe (kaudal von Krikoid)
- Level **V**: hinteres Halsdreieck (dorsal M. sternocleidomastoideus)
- Level **VI**: anteriores Kompartiment (z. B. prälaryngeal, z. B. sog. „Delphi“-LK)

Generelle Charakteristika der lymphatischen Drainage im HNO-Bereich:

- So gut wie keine Lymphgefäße in Stimmband, Nasennebenhöhlen und Mittelohr
- Normalerweise primär unilaterale Drainage
- Primär bilaterale Drainage im weichen Gaumen, Tonsille (Ausnahme s. u.), Zungengrund, Rachenhinterwand und Nasopharynx

Eine elektive LK-RT wird im Allgemeinen bei Befallrisiko > 10–20 % durchgeführt (daher normalerweise keine RT der Lymphabflusswege bei Karzinomen

von Lippe, Nasenhöhle, Nasennebenhöhlen, Glottis T1–2. Ausnahmen, in denen eine RT der Lymphabflusswege auch bei diesen Tumoren durchgeführt wird, sind z. B. Rezidive, fortgeschrittenes Stadium, schlechte histologische Differenzierung, s. a. die einzelnen Entitäten). Nach elektiver RT (50 Gy) beträgt das LK-Rezidivrisiko ca. 2–5 % (> [Tab. 3.1](#)).

3.1.3 Fernmetastasen

Etwa 20 % bei Diagnosestellung, bei PEC am häufigsten **pulmonal** (~ 60 %), gefolgt von Knochen (~ 20 %), Leber (10 %) und Haut (1–2 %).

3.2 Histologie

Überwiegend Plattenepithelkarzinome, selten adenozystische Tumoren, Lymphoepitheliome (Nasopharynxkarzinome).

3.3 Staging

Je nach Lokalisation wird das entsprechende T-Stadium des TNM-Systems der UICC/AJCC verwendet. Auf eine detaillierte Listung wird im Rahmen dieses Kompaktlehrbuchs verzichtet und es sei auf die Tabellen der AJCC verwiesen (TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 8. A., Springer Verlag 2017).

Die wichtigsten Fakten:

- In die TNM-Klassifikation (8. A. 2017) wird der **HPV-Status** sind die extranodale Ausbreitung mit einbezogen, d. h. eine Bestimmung der Expression des mit der Infektion korrelierten Tumorsuppressorproteins p16 (p16^{INK4A}) ist unabdingbar. Hintergrund ist die unterschiedliche Biologie (und damit die Prognose) dieser Tumoren. Beispielsweise wäre ein Patient mit einem 2 cm großen, p16-positiven oropharyngealen Tumor und 2 positiven ipsilateralen Lymphknoten im **Stadium IV** nach TNM-Klassifikation 7. A. und im **Stadium I** nach 8. A.

Tab. 3.1 Lymphknotenlokalisation in Abhängigkeit vom Primärtumor (Shah, Cancer, 1990; Lindberg, Cancer, 1972)

Lokalisation des Primärtumors	LK ipsilateral (%)	LK 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 $\frac{2}{3}$ der Zunge	14–76	5–27	Submandibulär, subdigastrisch, jugulär, omohyoidal
Zungengrund	70–84	30	Subdigastrisch, jugulär
Weicher Gaumen	8–67	16	Subdigastrisch, jugulär
Tonsille	70–90	5	Subdigastrisch, jugulär, nuchal
Nasopharynx	83–97	50	Paravertebral
Oropharynx	25–76	30	Subdigastrisch, jugulär
Hypopharynx	63–79	10–19	Subdigastrisch, jugulär, retropharyngeal

- Die wichtigste Information zu Lymphknoten bei HPV-negativen Tumoren ist die **extrakapsuläre Ausbreitung** (Extracapsular Extension, ECE). Als **klinisch** extrakapsulär ausgebreitet (ECE) gelten Lymphknoten, die die Haut infiltrieren, mit umliegenden Strukturen fest verwachsen sind oder Nerven mit Funktionseinschränkung infiltrieren.
- Bei Karzinomen der Zunge fließt nun die Invasionsstiefe in das Staging ein, da dies einen starken prognostischen Faktor darstellt.
- In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral.

3.4 Radiatio

Allgemeines

Die **normofraktionierte RT** (5 Fraktionen/Wo., 2 Gy/Fraktion, 35 Fraktionen) ist nach wie vor Standard in Kombination mit der ChT (definitiv und adjuvant).

Dosen < 54 Gy zählen als insuffizient zur Tumorkontrolle. Es gibt vermutlich bis ca. 58 Gy eine **Dosis-Wirkungs-Beziehung** (Rosenthal, IJROBP, 2017), Dosisverschreibung daher generell im Stufenkonzept:

- **50–54 Gy** für nicht operierte Areale mit potenziellem mikroskopischem Befall (Indiziert ab einer Befallswahrscheinlichkeit von >20%)
- **60 Gy** für Areale mit befallenen Lymphknoten ohne extrakapsuläre Ausbreitung (ECE) in der postop. Situation
- **66 Gy** für Areale mit sicherem mikroskopischem Befall (= R+ oder LK mit extrakapsulärer Ausbreitung) in der postop. Situation
- **70 Gy** bei makroskopischem Tumor

Die **IMRT ist der aktuelle Technologiestandard**. Sie hat bereits in der letzten Dekade in den Protokollen der RTOG und EORTC die 3-D-CRT abgelöst. Grundlage für die Verwendung der IMRT:

- **PARSPORT-Studie** (Nutting, Lancet Oncol 2011): parotisschonende IMRT vs. 3-D-CRT. Dramatische Reduktion der Xerostomieraten $\geq$ Grad 2 nach 2 Jahren (29% IMRT vs. 83% 3-D-CRT), allerdings dafür signifikant häufiger Fatigue (74% IMRT vs. 41% 3-D-CRT).
- **SEER-Medicare-Analyse** (Boero, JCO, 2016): Signifikante Reduktion der Gesamtmortalität (HR 0,79) bei Verwendung der IMRT statt 3-D-CRT. Eine **IGRT** in Maskenfixierung kann die CTV-PTV-Margins weiter reduzieren (auf 3–5 mm) und so

Toxizitätsraten minimieren, da sonst täglich bis zu 10 mm Verschiebungen auftreten können (Hong, IJROBP, 2005).

Ob die **Partikeltherapie** Vorteile gegenüber einer Therapie mit Photonen hat, wird aktuell in einer randomisierten Studie am MD Anderson untersucht (NCT01893307, primärer Endpunkt: Inzidenz von Toxizitäten Grad 2–5).

Die **IORT** kommt vor allem bei vorbestrahlten Rezidiven zum Einsatz (Scala, Head Neck, 2013).

3.4.1 Definitive R(Ch)T

Fraktionierung

Die Standardfraktionierung wurde mehrfach gegen andere Schemata getestet. Vor allem zur Akzelerierung und Hyperfraktionierung liegen robuste Daten vor.

Die Rationale der **Akzelerierung** liegt in der Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit („Overall Treatment Time“) aufgrund des raschen Wachstums der Tumoren und deren Fähigkeit zur akzelerierten Repopulierung. In einer Subgruppenanalyse der TAX 324-Studie zeigte sich beispielsweise, dass die Gesamtbehandlungszeit ein unabhängiger Faktor für das Gesamtüberleben sein kann (Sher, IJROBP, 2011). Grob kann angenommen werden, dass die Repopulierung 0,3–0,6 Gy der täglich applizierten Dosis kompensiert (ergo: pro Tag Pause 0,5 Gy kompensieren!).

Die Rationale für eine **Hyperfraktionierung** ist die bessere Schonung des (spät reagierenden) Normalgewebes durch die geringere Einzeldosis.

Hyperfraktioniert-akzelerierte RT vs. Standard-RT (konventionell fraktionierte):

- **RTOG 9003** (Fu, IJROBP, 2000; Update: Beitler, IJROBP 2014): $2 \times 1,2$ Gy/d bis 81,6 Gy vs. 70 Gy konventionell, außerdem akzelerierter und Split-Arm. Die Hyperfraktionierung verbessert sowohl **Lokalkontrolle** (um 6,5 % nach 5 Jahren) als **auch das OS** signifikant, dafür aber auch **mehr akute Grad-3-Toxizität** (v. a. Mukositis, Schmerzen und Übelkeit; 54 % vs. 35 %). Kein Benefit durch Akzelerierung.
- (**Bourhis, Lancet, 2006**): Der Benefit durch die Hyperfraktionierung ist jedoch höher (8 % Überlebensvorteil nach 5 Jahren) als der Benefit durch die Akzelerierung (3–4 %)

- Gleiche Ergebnisse kamen aus den **MARCH-1** (Baujat, Cochrane Database Syst Rev., 2010) und **MARCH-2 Metaanalysen** („Comparison 1“; Lacas, Lancet Oncol, 2017).

Akzelerierte vs. Standard-RT:

- **DAHANCA 6 und 7** (Overgaard, Lancet, 2003; Lyhne, Radiother Oncol, 2015): $6 \times /Wo.$ vs. $5 \times /Wo.$ RT. Lokalrezidivrate besser (21,6 % vs. 29,3 %), v. a. bei gut differenzierten und kleinen Tumoren (T1/2). Nachteil: höherer Schmerzmittelverbrauch (53 % vs. 65 %), mehr Dysphagie (35 % vs. 45 %) und höhere Mukositisrate (33 % vs. 53 %; Mortensen, Radiother Oncol, 2012).
- **GORTEC 94–01** (Denis, JCO, 2004): ähnliche Ergebnisse (bessere lokale Kontrolle, in der finalen Analyse sogar signifikant verbessertes Überleben) im stark akzelerierten Arm.

Konkomitanter vs. sequenzieller Boost:

- Initiale Daten von (**Ang, IJROBP, 1992**): Wenn der Boost am Ende vs. am Anfang vs. 2-mal/Wo. kontinuierlich appliziert wurde, resultierten 71 % vs. 47 % vs. 47 % lokale Kontrolle nach 4 Jahren. Die Applikation des Boosts am Ende der Therapie stellte sich auch wegen der erhöhten Toleranz der Schleimhaut am Ende der RT-Serie wegen akzelerierter Repopulation als günstig heraus. Bestätigung durch RTOG 9003 (Fu, IJROBP, 2000): 54 Gy Large Field (ED 1,8 Gy) und 18 Gy Concomitant Boost (1,5 Gy während der letzten 12 Behandlungstage), 54 % vs. 46 % lokale Kontrolle nach 2 Jahren.
- **RTOG 0225 und 0615** (Lee, Lancet Oncol, 2012) erforderten den simultan integrierten Boost (70 Gy in 33 Fraktionen mit SIB von 2,12 Gy/Fraktion) in Kombination mit ChT (in 0615 mit Avastin). Ergebnis: lokoregionäre Kontrolle nach 2 Jahren 84 %.

Akzelerierte hyperfraktionierte RT $\pm$ ChT:

- (**Brizel, NEJM, 1998**): Randomisierter Vergleich: akz-hf RT ($2 \times 1,25$ Gy/d, GD 75 Gy) vs. akz-hf RT ($2 \times 1,25$ Gy/d, GD 70 Gy) + Cisplatin/5-FU (12 mg/m²/d Cisplatin, 600 mg/m²/d 5-FU jeweils während Woche 1 und Woche 5 der RT und 2 weitere Zyklen nach Beendigung der RT); Verbesserung der lokalen Kontrolle (44 % vs. 70 %, signifikant) und des **Überlebens** (34 % vs. 55 %, grenzwertig signifikant)

- **ARO 95 – 06** (Budach, JCO, 2005): Mundhöhle, Oro-/Hypopharynx. Auf gleiche Toxizität angelegt: 70,6 Gy akz-hf RT + Mitomycin C/5-FU vs. 77,6 Gy akz-hf RT: 61 % vs. 45 % lokale Kontrolle nach 2 Jahren; zudem **besseres Überleben**: 54 % vs. 45 % 2-JÜ, 29 % vs. 24 % 5-JÜ (signifikant)
- **„Kölner Studie“** (Staar, IJROBP, 2001; Semrau, IJROBP, 2006): Mundhöhle, Oro-/Hypopharynx. 69,9 Gy (50,4 Gy Large Field, 19,5 Gy Concomitant Boost): 51 % vs. 45 % lokale Kontrolle nach 2 Jahren, **signifikanter Überlebensunterschied** (medianes OS mit ChT 23 vs. 16 Mon. ohne; $p = 0,016$), kein Vorteil durch Hinzunahme der ChT für Hypopharynx, sondern lediglich für Oropharynx

Hyperfraktionierte RT vs. normofraktionierte RChT:

- **MARCH-2-Metaanalyse** (Lacas, Lancet Oncol, 2017): nf RCT vs. hf-RT („Comparison 2“): **Überleben signifikant schlechter nach hf-RT** im Vergleich zur **nf-RCT** (HR 1,22; $p = 0,0098$). Der absolute Unterschied im 5-Jahres-Überleben lag bei 5,8 % (im 10-Jahres-Überleben bei 5,1 %).

Akzelerierte RChT vs. normofraktionierte RChT:

- **RTOG 0192** (Nguyen-Tan, JCO, 2014): nf RChT (2 Gy/Fx bis 70 Gy + Cisplatin 100 mg/m² W1, 3, 5) vs. akz RChT (2 × /d 1,66 Gy bis 70 Gy mit gleicher ChT); kein Unterschied bei gleicher Tox-Rate
- **GORTEC 99 – 02** (Bourhis, Lancet Oncol, 2012): nf RChT (2 Gy/d, 5 Fx/Wo. bis 70 Gy + Carboplatin/5-FU) vs. akz RChT (2 Gy/d, 6 Fx/Wo. 70 Gy, gleiche ChT) vs. stark akz RT (2 × 1,8 Gy/d, 10 Fx/Wo. bis 64,8 Gy). Ergebnis: Akzelerierung kann die Wirkung der ChT nicht kompensieren: kein Unterschied im PFS zwischen nf-RChT und akz RChT, aber schlechteres PFS ohne ChT (3-Jahres-PFS 37,6 % bei nf RChT, 34,1 % bei akz RChT und 32,2 % bei stark akz RT). Dafür höhere Tox-Rate im stark akz RT-Arm.

MERKE

- Bei alleiniger RT gilt: **akz-hf RT > nf RT**
- Bei Kombinationsmöglichkeit mit ChT gilt:
 - **hf RT < nf RCT** (Lacas, Lancet Oncol, 2017)
 - **akz-hf RCT > akz-hf RT** (u.a. Britzel, ARO, MACH-NC)
 - **akz RCT = nf RCT** (RTOG 0192, GORTEC 99–02)

Fazit: Die **normofraktionierte RChT** bleibt in der primären/definitiven Situation weiterhin der **Therapiestandard**.

Rolle der begleitenden Chemotherapie

In der definitiven Situation rechtfertigen die Ergebnisse der **MACH-NC-Metaanalyse** (s. o. RCT > CT → RT > RT; Blanchard, Ann Oncol, 2016) die Hinzunahme der ChT. Einzige Limitierung: Patienten > 70 Jahre profitieren nicht mehr.

Standard ist eine Kombination mit **Cisplatin**:

- **„Bolus“** (Adelstein, JCO, 2003; Forastiere, JCO, 2006): jeweils 100 mg/m² an Tag 1, 22 und 43; höchste Tox-Raten, daher nur bei ECOG 0–1 empfohlen.
- **„Daily Woche 1 und 5“** (Huguenin, JCO, 2004): jeweils 20 mg/m² an 5 d von Woche 1 und 5.
- **„Weekly“** (Sharma, Ann Oncol, 2010): 40 mg/m² jeweils 1 × /Wo. (7 Gaben).

Aber: In einer aktuellen Phase-III-Studie scheint die 3-Wochen Bolus-Therapie dem Weekly-Schema überlegen zu sein:

- **Tata Memorial** (Noronha, JCO, 2017): RT (median bis 60 Gy) + Cisplatin 30 mg/m² weekly versus RT (median bis 60 Gy) + 100 mg/m² alle 3 Wo.; signifikante Senkung der 2-Jahres-Lokalrezidivrate durch die 3-Wochen-ChT von 73 % (weekly) auf 59 % (3-wöchentlich; $p = 0,014$); akute Tox $\geq$ Grad 3 dafür 10 % höher (85 % vs. 72 %; $p = 0,006$).

Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Cisplatin (Niere, Gehör) kann **Carboplatin** (Nebenwirkungsspektrum eher hämatologisch) eingesetzt werden:

- **GORTEC** (JNCI, 1999; Update von Denis, JCO, 2004): v. a. Oropharynxkrazinome, 70 Gy konventionelle Fraktionierung ± Carboplatin/5-FU: 5-Jahres-Überlebensrate 22 % mit CP vs. 16 % ohne (signifikant).

Bei Kontraindikation gegen Cis- und Carboplatin kann **Cetuximab** zur RT gegeben werden:

- **(Bonner, NEJM, 2006):** Cetuximab + RT (400 mg Loading Dose, dann RT mit 250 mg/Wo. Cetuximab) wurde randomisiert gegen alleinige RT bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren verglichen. Die Kombinationstherapie war hoch-effektiv mit 49 vs. 29 Mon. medianem Gesamtüberleben. Toxizität: v. a. Hauttox („rash“), Inzidenz und Schwere war **Prädiktiv für ein gutes Ansprechen** auf Cetuximab (Bonner, Lancet Oncol, 2010).

In Kombination mit Cisplatin ist Cetuximab jedoch vermutlich nicht zusätzlich wirksam:

- **RTOG 0522** (Ang, JCO, 2014): randomisierter Vergleich der RChT mit Cisplatin vs. RChT mit Cisplatin + Cetuximab; kein Unterschied hinsichtlich Effizienzparameter, jedoch mehr Unterbrechungen der RT (+10 %) und mehr Tox Grad 3–4 (+10 %) mit Cetuximab.

Weitere Substanzen

Erythropoietin (EPO): Rationale war die Verbesserung der Tumoroxygenierung, die ARO 98–2 (Henke, Lancet, 2003) zeigte jedoch einen nachteiligen Effekt durch EPO-Gabe.

Die Speicheldrüsenschonung mit **Amifostin** war in einer ersten randomisierten Studie vielversprechend (Brizel, JCO, 2000; Wassermann, IJROBP, 2005), retrospektive Untersuchungen haben die erste Euphorie jedoch gedämpft.

Des Weiteren negative Studien zu **Erlotinib** (Martins, JCO, 2013), **Panintumumab** (Siu, 2016), **Afatinib** (Burtneß, ASCO, 2017) und **Pembrolizumab** (KEYNOTE-040, ESMO, 2017).

Timing

Die sequenzielle ChT → RT wurde vielfach randomisiert gegen die kombinierte RChT getestet (z. B. Haddad [PARADIGM], Lancet Oncol, 2013; Hitt, Ann Oncol, 2014; Cohen, JCO, 2014; Ghia, Ann Oncol, 2017). Keine dieser teils sehr aktuellen Studien zeigte einen Vorteil durch die Sequenzierung.

Auch in der aktuellen **MACH-NC**-Analyse (Blanchard, Ann Oncol, 2016) zeigt sich die kombinierte RChT jeglicher sequenziellen Therapie überlegen.

3.4.2 Postoperative Radio(chemo)therapie

Allgemeines

Generell ist die postoperative RT bei HNO-Tumoren mit weniger Komplikationen behaftet als die präoperative RT (Tupchong, IJROBP, 1991).

Die Lokalrezidivrate beträgt bei fortgeschrittenen Tumoren ohne RT ca. 60–80 %, mit RT für Low-risk-Tumoren ca. 10 % und für High-risk-Tumoren bis zu 40 %, wobei die 5-JÜ für diese Patienten nur ca. 30–40 % beträgt (Ang, IJROBP, 2001).

Die RT sollte **nicht später als 6 Wochen nach OP beginnen** (Huang, JCO, 2003), da sonst signifikant schlechtere Lokalkontrollen zu erwarten sind. Wenn auch noch nicht abgeheilte Wunden vorhanden sind, sollte die RT begonnen werden, denn ca. 70 % heilen unter RT spontan ab, der Rest benötigt u. U. eine chirurgische Sanierung. Ohne RT zu diesem Zeitpunkt wäre ein Tumorprogress zu befürchten. Die Gesamtzeit (von der OP bis zum Ende der RT) sollte möglichst < 11 Wochen betragen (Peters, IJROBP, 1993; Ang, IJROBP, 2001; Rosenthal, Head Neck, 2001).

Postoperative RT

Die postoperative RT ist nicht nötig in Stadien I/II, wenn kein Risikofaktor vorliegt. In den Stadien III/IV ist sie generell indiziert. Einzige Ausnahme: Ein einzelner befallener Lymphknoten < 3 cm (pN1) zählt nicht als Risikofaktor (Jäkel, Head Neck, 2008).

Risikofaktoren sind:

- **Extrakapsuläre Lymphknotenausbreitung (ECE).** Die ECE ist für HPV-negative Tumoren ein unabhängiger Risikofaktor, für HPV-positive Tumoren vermutlich aber nicht (Maxwell, Cancer, 2013).
- **Resektionsränder befallen (R +).**
- **T3/T4.**
- **N2/N3.**
- **Invasion in Perineuralscheiden (Pn1).**
- **Invasion in Lymphgefäße (L1).**
- **Bei Zungenkarzinomen: Tumordicke > 4 mm.**

Rolle der begleitenden Chemotherapie

Historisch ging man davon aus, dass bei > 2 LK und/oder ECE und/oder R+ ein besonders hohes Risiko für lokoregionäre Rezidive besteht (Cooper, Head Neck, 1998; Langendijk, Cancer, 2005). In der Folge wurden Studien aufgelegt, die den Stellenwert der begleitenden ChT in diesem Hochrisikokollektiv untersuchen sollten:

- **EORTC 22931** (Bernier, NEJM, 2004): RT mit 66 Gy (2 Gy/Fx) ± Cisplatin (100 mg/m² an Tag 1, 22 und 43). Eingeschlossen wurden Patienten mit Risikofaktoren (definiert als T3/4 Nx-Tumoren [Ausnahme: T3 N0 Larynx], R+, ECE, Pn1, V1 sowie Mundhöhlen- oder Oropharynx Tumoren

mit LK-Befall Level IV oder V). Ergebnis: Verbesserung des 5-Jahres-PFS (36% vs. 47%), der Lokalkontrollrate (69% vs. 82%) und des Gesamtüberlebens (40% vs. 53%) durch Hinzunahme der ChT. Dafür Inzidenz von Akuttox mehr als 2× höher (77% versus 34%).

- **RTOG 9501** (Cooper, NEJM, 2004; Cooper, IJROB, 2012): RT mit 60–66 Gy ± Cisplatin (100 mg/m² an Tag 1, 22 und 43). Eingeschlossen wurden Patienten mit Risikofaktoren (definiert als R+, ≥ 2 LK, ECE). Die initiale Analyse ergab eine signifikante Verbesserung der 2-Jahres-Lokalkontrolle (72% vs. 82%) ohne Benefit im OS (57% vs. 64%). Im Update von 2012 waren dann aber weder Lokalkontrolle (22% vs. 29%) noch das OS (27% vs. 29%) signifikant unterschiedlich.
- **(Bernier, Head Neck, 2005)**: kombinierte Analyse beider Studien (EORTC + RTOG). Signifikant verbessertes Überleben durch Hinzunahme der ChT bei Vorliegen der Risikofaktoren ECE und R+.
- **ARO 96–03** (Fietkau, ASCO, 2006 – bisher noch keine Vollpublikation): postop. RT (60 Gy) vs. postop. RT (60 Gy) + 5 × 20 mg/m²/d Cisplatin und 3.000 mg/m²/120 h 5-FU jeweils in Woche 1 und 5. Ergebnis: lokale Kontrolle und progressionsfreies Überleben signifikant besser bei RChT, keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens.

MERKE

Basierend auf EORTC 22931 und RTOG 9501 ist die postoperative RChT mit Radiatio (60–66 Gy) und begleitend Cisplatin nur bei den Risikofaktoren **ECE** und **R+** der therapeutische Standard.

3.5 OP

Mit Ausnahme der Mundhöhlentumoren gilt aktuell, dass die **OP und die RChT im HNO-Bereich bei T1–2-Tumoren gleichwertig hinsichtlich Outcome** sind.

Bei resektablen Tumoren (v.a. der Mundhöhle und des Oropharynx) ist die OP dennoch die primäre Therapieoption. Ausnahme sind Larynxkarzinome, die organerhaltend behandelt werden soll-

ten. Seit Kurzem ist hier jedoch ein Organersatz mit der Möglichkeit der funktionellen Wiederherstellung (Phonation ohne Aspiration) möglich (Debry, NEJM, 2017).

Neck Dissection (ND):

- Wie bei der RT ist die Indikation zur ND gegeben, wenn die Wahrscheinlichkeit eines LK-Befalls bei > 20 % liegt.
- Nach primärer R(Ch)T wird bei initialer N+-Situation die **konsolidierende ND** kontrovers diskutiert, da einerseits die Rate an persistierenden Tumorzellen in LK ca. 50 % ist (bisher die Rechtfertigung), andererseits zeigen neuere Daten, dass eine PET-CT-Untersuchung nach definitiver RChT die ND oft vermeiden kann (Mehanna, NEJM, 2016). Bei positivem PET nach RChT kann dann ohne Einfluss auf das OS eine ND nachgesetzt werden.
- Es werden **drei Varianten der ND** unterschieden:
 - **Radikale ND**: Entfernung von LK-Level I–V unter Mitnahme der V. jugularis interna, des M. sternocleidomastoideus und des N. accessorius.
 - **Modifiziert-radikale ND**: erhält wenigstens eine der nicht lymphatischen Strukturen.
 - **Selektive ND**: Entfernung nicht aller LK von Level I–V (detaillierte Beschreibung der Levels > Kap. 3.3), sondern nur ausgewählter Bereiche je nach Primärtumor (supraomohyoidale Ausräumung [I–III], posterolaterale ND [II–V], laterale ND [II–IV], anteriore ND [VI]). Eine Variante der selektiven ND ist die **Lower ND** (IV und Va), die zum Einsatz kommt, wenn klinisch in diesen Level von einem LK-Befall auszugehen ist, jedoch ein Risiko für eine radiogene Plexopathie besteht (Dosiskonzepte > Kap. 3.4.1, > Kap. 3.4.2).

3.6 Tumorlokalisationen

3.6.1 Lippe/Mundhöhle

Präkanzerosen

- Leukoplakie (10 % entwickeln Karzinom)
- Morbus Bowen

- Melanosis circumscripta praecancerosa
- Lichen ruber planus

Lippe

92 % der Tumoren an Unterlippe, Rest an Oberlippe und in den Mundwinkeln.

Etwa 5 – 10 % pos. LK.

Therapie: OP bei kleinen Tumoren, bei größeren (2 – 4 cm) ist die RT kosmetisch besser. Keine RT bei Knochenbeteiligung wegen Osteoradionekrosegefahr (Eintrittspforte für Keime). RT bei Tumoren der Kommissur günstiger als OP wegen hohem Rezidivrisiko. Bei klinischer N0-Situation keine RT der Lymphabflusswege, bei klinischer N + -Situation Neck Dissection und anschließend RT je nach Befundkonstellation.

Ausnahme: Kommissur (wegen höherem LK-Risiko Therapie wie Wangenkarzinom).

Wange/bukkale Mukosa

Dazu zählen vom Risikoprofil her auch Tumoren nahe der Lippenkommissur (s. o.).

Therapie: OP oder primäre RT mit > 60 Gy auf den Primärtumor (Million, Treatment of Head and Neck Tumors, 1994). Wegen häufiger ipsi-, aber seltener kontralateraler LK-Metastasen umfasst das Zielvolumen den Primärtumor und die **ipsilateralen Lymphabflusswege** (außer wenn N0-ND). OP bei Infiltration von Gingiva oder Knochen. Dosis perkutan auf Lymphabflusswege bei 50 Gy bei N0 und 60 Gy bei N+. Lokale Dosisaufsättigung (Boost) im Bereich des Primärtumors, als interstitieller Boost oder mittels Elektronen.

Gingiva/Alveolarkamm/harter Gaumen/Trigonum retromolare

Tumor hinter dem 3. Molar auf Ramus ascendens der Mandibula, häufig Invasion von Periost, Durchbruch in Fossa pterygopalatina und Sinus cavernosus. Insgesamt 40 % LK-pos., daher RT der Lymphabflusswege indiziert.

Therapie: Primäre RT 60 – 70 Gy, allerdings zeigen 50 % der Patienten eine Knocheninvasion, dann zuerst OP.

Zunge (vordere zwei Drittel)

Bis Papillae circumvallatae im Sulcus terminalis (dahinter Zungengrund, gehört zu Oropharynx). Zungenkarzinome im Bereich der vorderen $\frac{2}{3}$ sind mit mind. 3 mm (besser 5 mm) Sicherheitsabstand potenziell operabel.

Oft Lichen ruber planus als Präkanzerose.

80 % Manifestation am Zungenrand, insgesamt 35 – 50 % pos. LK, bei 5 % bilateral. Erste Station subdigastrische/jugulodigastrische LK, dann submandibulär, seltener submental, kaum posterior und kaudal zervikal.

Therapie des Primarius:

- **T1/T2: OP äquivalent zu RT** (Dosis 60 – 70 Gy).
- T3/4: OP + RT.
- **Boost:** intraorale RT mit Elektronentubus, Brachytherapie (Spickung, dann prophylaktisch 250 mg Prednisolon [z. B. Solu-Decortin®] wegen Zungenschwellung); 60 – 90 % lokale Kontrolle.
- **Perkutan 75 Gy nicht überschreiten**, mit Brachy-Boost bis 80 Gy möglich.

Lymphabfluss: Das Risiko für eine lymphogene Aussaat ist abhängig von der Tumordicke: Selbst nach unilateraler ND liegt die Lokalrezidivrate bei 24 % sofern der Tumor ≥ 4 mm invadiert ist, wobei 60 % der Lokalrezidive ipsilateral und 40 % kontralateral auftreten (Hinerman, Head Neck, 2004).

Mundboden

Frühe Infiltration von Zunge und Mandibula (dann keine primäre RT), früh pos. LK (submandibulär, jugulodigastrisch), 30 % LK-pos. bei einem Primärtumor von 1 cm, 50 – 75 % bei T3/T4. Retro-mandibuläre, zervikale und supraklavikuläre LK nur bei ausgedehnter Metastasierung befallen, daher in frühen Stadien **kleinvolumige LK-RT** ausreichend.

Empfohlene Therapie:

- **T1/T2:** OP äquivalent zu RT (jedoch bevorzugt OP wegen Osteoradionekrose), 70 – 100 % lokale Kontrolle.
- **T3/T4:** OP + RT 50 – 60 % lokale Kontrolle, bei Mittellinienbefall (bei den meisten Patienten der Fall) RT der Lymphabflusswege bilateral. **Perkutan 65 Gy nicht überschreiten**, da Mundboden empfindlicher als Zunge.

3.6.2 Rachen

Hämatogene Metastasen bei Nasopharynxkarzinom 60–90 %, bei Hypopharynxkarzinom 60–90 % (Karzinom im HNO-Bereich gesamt 20–30 %).

Genereller Therapiealgorithmus (außer Nasopharynx):

- **T1 – 2 N0 – 1:** OP oder RT
- **T2 – 3 N0 – 1:** OP + RT
- **T3 – 4 N2 – 3:** RCT, OP dann ggf. bei Resttumor oder als Salvage

OP reduziert in dieser Situation die Tumormasse meist um 90–99 %, bei 10^9 – 10^{10} Zellen ist dies aber kaum relevant, da keine Dosiseinsparung resultiert. **Daher OP nur, wenn wahrscheinlich R0 zu erreichen ist.**

Nasopharynxkarzinom

Vorkommen

Inzidenz: 0,5/100 000; Männer : Frauen 2,4 : 1.

Altersgipfel: 60 Jahre, EBV in der Anamnese.

Lokalisation

Schädelbasis bis weicher Gaumen ($H \times B \times T$ dieses Bezirks ca. $4 \times 4 \times 3$ cm).

Unterbezirke: Dach (33 % der Primärtumoren) + Hinterwand, Seitenwände + Rosenmüller-Gruben (38 % der Primärtumoren), Vorderfläche (= Rückfläche weicher Gaumen).

Begrenzung

- Oben: Keilbeinkörper (Jochbogen)/Os occipitale
- Hinten 1./2. HWK (Tragus)
- Unten: weicher Gaumen
- Vorne: Fissura pterygomaxillaris in Nasenhaupthöhlen (NHH)

Metastasierung

Reiche lymphatische Versorgung, in 90 % pos. LK, in 50 % bilateral.

LK-Befall detailliert:

- **Rouvier-LK** (retropharyngeal/paravertebral bei HWK 1) (je nach Serie, Untersuchungstechnik und Status der palpablen LK zwischen 60–80 %)
- **Jugulodigastrische LK** (82 %)

- **Posterior-zervikale LK** (30 %)
- **Retroaurikuläre LK** (36 %)
- **Nuchale LK** (26 %)
- **Supraklavikuläre LK** (16 %)

Fernmetastasen: Bei 30 % der Patienten bei Erstdiagnose, bei Kindern mehr.

Histologie

- Verhornendes Plattenepithelkarzinom (ehemals WHO Typ 1)
- Nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom (ehemals WHO Typ 2) und undifferenzierte Karzinome (ehemals WHO Typ 3)
- Basaloides Plattenepithelkarzinom (sehr selten)

Therapie

Therapie der Wahl ist die primäre RChT, die der alleinigen RT überlegen ist:

- **INT 0099** (Al-Sarraf, JCO, 1998): Untersucht wurden Tumoren in den Stadien III/IV, randomisiert zwischen alleiniger RT mit 70 Gy und RChT mit 70 Gy + Cisplatin 100 mg/m²/d an den Tagen 1, 22, 43 (während RT) sowie Cisplatin 80 mg/m²/d an den Tagen 71, 99, 127 und 5-FU 1.000 mg/m²/d als kontinuierliche Infusion an den Tagen 71–74, 99–102, 127–130 (also nach Abschluss der RT). Ergebnis: Krankheitsfreies 3-JÜ 24 % (RT) vs. 69 % (RChT), 3-JÜ 47 % vs. 78 %.
- **MAC-NPC-Metaanalyse** (Blanchard, Lancet Oncol, 2015): Hinzunahme der ChT verbessert das 10-Jahres-Gesamtüberleben um 9 % (50,5 % vs. 58,7 %) und das 10-Jahres-PFS um 7,5 % (44,3 % vs. 51,8 %).

Auch in der **adjuvanten Situation nach primärer RT** sollte die ChT gegeben werden:

- Metaanalyse von (**Ribassin-Majed, JCO, 2016**): signifikanter Benefit für RChT + adj. ChT im Vergleich zu RT allein (HR 0,65!). Die Sequenz ist dabei entscheidend: Der Benefit ist bei CT → RT nicht mehr signifikant (HR 0,81; 95 % KI 0,63–1,04).

Die adjuvante Chemotherapie nach erfolgter RChT hat keinen Zusatznutzen (Ribassin-Majed, JCO, 2016).

RT-Technik und -felder

Die IMRT ist der 3-D-CRT hinsichtlich Toxizität und Gesamtüberleben überlegen, daher der aktuelle Standard.

- **(Peng, Radiother Oncol, 2012):** randomisierte Phase-III-Studie: IMRT reduziert signifikant die Tox und verbessert sogar signifikant das 5-Jahres-Gesamtüberleben mit einem absoluten Benefit von 13 % (von 67% auf 80 %, $p = 0,001$).
- **(Kam, JCO, 2007):** randomisierte Studie: IMRT halbiert die Xerostomie rate nach einem Jahr (39 % vs 82 %; $p = 0,001$) und verbessert signifikant den Speichelfluss.

Felddefinition nach internationalem Konsensus (Details zu Feldgrenzen: **Lee, Radiother Oncol, 2018**). Generell:

- Idealerweise PET/CT zur Festlegung des GTVs, alternativ MRT mit Kontrastmittel
- Definition von **4 Risiko-CTVs** (2 für Primarius, 2 für LKs):
 - **CTVp1** (= High-risk Primary Tumor – volle therapeutische Dosis, **70 Gy**) = GTV + 5 mm.
 - **CTVp2** (= Intermediate Risk – prophylaktische Dosis, **54 – 60 Gy**) = CTVp1 + 5 mm (Rationale: in pathologischen Präparaten sind die Primärtumoren oft bis zu 1 cm breiter als im MRT).
 - **CTVn1** (= High-risk Nodal Volumes – volle therapeutische Dosis, **70 Gy**) = befallene LK + 5 mm (ggf +10 mm bei ECE).
 - **CTVn2** (= Intermediate Risk Nodal Volumes – prophylaktische Dosis, **54 – 60 Gy**) = CTVn1 + 5 mm, inkludiert aber immer Level II, III und Va.

MERKE

Therapiestandard beim Nasopharynxkarzinom ist die primäre RChT. Die IMRT war in randomisierten Vergleichen hinsichtlich Toxizität **und** Überleben überlegen.

Rezidivtherapie

Frühe Erkennung des Rezidivs entscheidend, da rT-Stadium wichtigster Teiler zwischen kurativem und palliativem Konzept (Lee, IJROBP, 1997; 5-Jahres-Lokalkontrolle und OS bei rT3 11 % und 4 %, bei rT1 35 % und 27 %).

Mögliches Konzept z. B. analog **RTOG 96 – 10**: hyperfraktionierte RT mit $2 \times /d$. 1,5 Gy bis 60 Gy, kombiniert mit 5-FU-Bolus. Ergebnis: 2-Jahres-OS 15 %, dabei aber > 20 % Grad 3/4-Spättoxizitäten.

Neuere operative Verfahren: transoral-robotische/transnasal-endoskopische Resektion (Yin Tsang, Head Neck, 2012).

Oropharynxkarzinom

Vorkommen

Inzidenz 0,5/10⁵.

Altersgipfel 60 – 70 Jahre, Männer : Frauen 3,4 : 1, 90 % Plattenepithelkarzinome.

Risikofaktoren: Rauchen, Infektion mit HPV (v. a. Zungengrund und Tonsille), Alkohol.

Lokalisation

60 % Tonsille, 25 % Zungengrund, 10 % weicher Gaumen, 5 % Rachenhinterwand.

Lage: Harter Gaumen bis Hyoid.

Unterbezirke: Vorderwand (Zungengrund, Valleculae), Seitenwände (Tonsille, Tonsillarfurche + Gaumenbögen, Glossotonsillarfurche), Hinterwand, obere Wand (Vorderfläche weicher Gaumen, Uvula).

Metastasierung

LK-Inzidenz insgesamt: bei T2 40 % pos. LK, bei T3/T4 70 % pos. LK, 30 % kontralaterale LK.

LK-Inzidenz bei Tonsillenkarzinom: bei T1 – 3 70 % pos. LK (90 % jugulodigastrisch), bei T4 90 % pos. LK.

Bei Karzinomen im **vorderen Tonsillenstiel** bei klinisch N0 nur 15 % okkulten Befall, selten kontralaterale LK pos. (< 10 %), bei Karzinomen im **Tonsillenbett** häufiger okkulten Befall (50 %) und kontralaterale LK befallen (ca. 15 %).

Zungengrundkarzinom: oft Mittellinienüberschreitung, frühe Metastasen; bei T1 70 % pos. LK (jugulodigastrisch, Kieferwinkel), in 30 % bilateral. 10 – 20 % Fernmetastasen.

Weicher Gaumen und Gaumenbögen prognostisch günstiger als Zungengrund und Tonsille. LK-Inzidenz weicher Gaumen: 45 % pos. LK, 16 % bilateral.

Therapie

Bei kleinen Tumoren prinzipiell OP > RT hinsichtlich Toxizität, jedoch nicht hinsichtlich Kontrolle. Generell ist auch bei T1/2-Tumoren die elektive Neck Dissection indiziert (D'Cruz, NEJM, 2015).

Indikation zur adjuvanten R(Ch)T bei entsprechenden Risikofaktoren (s. o.).

Hypopharynxkarzinom

Vorkommen

Inzidenz: 3,5/10⁵; ca. 6 % der HNO-Tumoren. Männer : Frauen 7 : 1. *Altersgipfel:* 65 Jahre.

Risikofaktoren: Rauchen, Kautabak, Alkohol, Plummer-Vinson-Syndrom (Dysphagie, Glossitis, Eisenmangel).

Histologie

95 % Plattenepithelkarzinome.

Lokalisation

70 % der Karzinome liegen im Sinus piriformis (beste Prognose), 20 % an der Rachenhinterwand, 10 % in der Postkrikoid-Region. Der Hypopharynx liegt hinter dem Larynx (HWK 3–6), unterhalb des Zungenbeins.

Metastasierung

Ausgeprägte Lympho-Invasionsneigung, bei 65 % der Patienten LK pos., bei 15–20 % bilateral (70 % jugulodigastrische, 67 % obere zervikale, 55 % juguloomohyoidale, 20 % supraklavikuläre LK). Weiteres Problem über die Metastasierung hinaus: 20 % Zweitneoplasien, bedingt durch die identischen Risikofaktoren (meist Ösophagus- oder Bronchialkarzinom, daher im Rahmen des Stagings Abklärung dieser Organe).

INFO

Hintere zervikale LK bei allen Lokalisationen selten. Bei Karzinomen im Sinus piriformis so gut wie nie submandibuläre LK, bei anderen Lokalisationen im Hypopharynx max. 20 %.

Therapie

- **T1/T2:** OP äquivalent zu primärer RT. Oft verwendetes Therapieschema: partielle Pharyngektomie + Neck Dissection + 60 Gy postop. RT. Im Ergebnis in etwa äquivalent zu primärer RT

(70 Gy Primarius, 50 Gy elektive LK-Regionen [Rabbani 2008]).

- **T3/T4:** OP + RT: totale Pharyngektomie + Neck Dissection + 66–70 Gy, bei inoperablem Karzinom 70–72 Gy + ggf. simultane ChT mit 5-FU und Cisplatin oder Mitomycin C.

Zielvolumenkonzepte für den Lymphabfluss

- **Generell:**
 - Immer **bilaterale RT** (okkulte LK auf der Gegenseite in 15–20 % der Fälle)
 - Immer **retropharyngeale LK** einschließen
- Bei Tumoren im **Sinus piriformis: Level II–V**
- Bei Tumoren der **Rachenhinterwand: Level II–III**
- Bei Tumoren in der **Postkrikoidregion:**
 - **Level III–V**
 - **Paratracheale LK**

Dosierung: Konzepte s. o.

3.6.3 Larynxkarzinom

Vorkommen

Altersgipfel 50–70 Jahre, Männer : Frauen 4,5–6 : 1.

Risikofaktoren: Rauchen, Alkohol, HPV (supraglottische Larynxkarzinome)

95 % Plattenepithelkarzinome, auch bei dieser Lokalisation ist mit 10–20 % Zweitkarzinomen (Ösophagus, Lunge) zu rechnen.

Lokalisation

Larynx liegt vor HWK 3–6. Stimm lippen liegen ca. 1 cm oberhalb der Unterkante des Krikoids, 1 cm unterhalb der Incisura thyroidea. Anteriore Kommissur: ca. 1 cm dorsal der Haut.

Drei wesentliche Gruppen von Larynxkarzinomen werden unterschieden:

- **Supraglottisch:** 40–45 % der Larynxkarzinome. Lage: Epiglottis, aryepiglottische Falte, Aryknorpel, Taschenbänder, Ventriculus. Bei 30–54 % der Patienten LK pos., bei bis zu 20 % bilateral (oft auch okkult bei klinisch negativem Hals).
- **Glottisch:** 55 % der Larynxkarzinome, v. a. vorderes und mittleres Drittel der Stimmbänder. Bei Stimmbandfixation schlechte Prognose, weil häufige LK-Metastasen. T1/T2: Bei 2–5 % pos. LK. T3/T4: bei 20–30 % pos. LK. Delphischer LK = prälaryngealer LK (Risiko für bilateralen Befall).

Besonderheiten der Therapie in Kurzfassung:

- Bei kleinem glottischem Karzinom reicht ein 5×5 cm Zielvolumen (z. B. mit opponierenden Gegenfeldern).
- Bei Befall der anterioren Kommissur muss von einer Knorpelinvasion ausgegangen werden → RT prognostisch günstiger.
- Bei Carcinoma in situ OP + RT wegen Rezidivneigung.
- **Subglottisch:** Selten, 5 mm unterhalb des kaudalen Stimmbandrandes bis Unterkante Krikoid. Larynxkarzinome mit höchstem Rezidivrisiko, daher aggressive(re) Therapie, (meist Laryngektomie + Thyroidektomie + paratracheale ND + R[Ch]T). Viele Rezidive entstehen um das Tracheostoma. Zielvolumen umfasst daher Kehlkopf + LK + vorderes oberes Mediastinum ohne Schonung des Tracheostomas.

Lokal bregrenztes Larynxkarzinom

- T1/T2 N0 supraglottisch und glottisch: RT > OP (da besserer Funktionserhalt).
- Wenn larynxerhaltende OP, dann nur wenn sicher ist, dass eine R0-Resektion erreichbar ist. Standard sind minimalinvasive OP-Techniken, z. B. TOLM = Transoral Laser Microsurgery, TRS = Transoral Robotic Surgery.
- Adjuvante RT bei Risikofaktoren, adjuvante RChT bei postoperativer R + /ECE-Situation (s. o.)
- Mit Ausnahme der kleinen glottischen Karzinome sollte immer der bilaterale Lymphabfluss (Level II – IV) mitbestrahlt werden.
- Seit 2017 ist ein künstlicher Larynx verfügbar (Debry, NEJM, 2017).

Lokal fortgeschrittenes Larynxkarzinom

Ziel ist die Organerhaltung, wobei je nach Land und Zentrum entweder die Induktions-CT mit nachfolgender RChT (seltener) oder die alleinige RChT (am weitesten verbreitet) Standard ist. Die OP hat (fast) keinen Stellenwert.

Induktions-CT gefolgt von RChT vs. OP:

- **VA Larynx Cancer Study Group** (Department of Veterans Affairs, NEJM, 1991): 332 Patienten, Stadien III/IV, Glottis, Induktions-ChT (2- bis 3-mal Cisplatin + 5-FU) + alleinige RT 66 – 76 Gy

vs. OP (Laryngektomie) und evtl. postop. RT. Bei 98 % der Patienten wurde eine Response und bei 49 % der Patienten eine CR nach Induktion erreicht. Non-Responder wurden nicht randomisiert. Larynxerhalt war zwar bei 64 % der Patienten im Larynxerhaltarm möglich. Da zahlreiche Patienten früh verstarben, überlebten letztendlich nur 31 % der in den Larynxerhaltarm randomisierten Patienten mit Larynx. Kein Überlebensunterschied RChT vs. OP. **Fazit:** IC-RCT = OP.

- **EORTC 24891** (Lefebvre, JNCI, 1996; Update: Lefebvre, Ann Oncol, 2012): Stadien II – IV, 202 Patienten, gleiche Randomisierung wie in den beiden anderen Studien. Kein Unterschied hinsichtlich OS (14 % vs. 13 %) oder PFS (9 % vs. 11 %).

Fazit: IC-RCT = OP.

TPF vs. PF:

- **GORETEC 2000 – 01** (Pointreau, JNCI, 2009; Update: Janoray, JNCI, 2015): 213 Patienten mit operablem Stadium III oder IV wurden in die Induktion mit TPF (Docetaxel + Platin + 5-FU) vs. PF randomisiert, in beiden Armen gefolgt von RT bei Therapieansprechen. Höhere Wahrscheinlichkeit für Organerhalt (70 % vs 47 %) und bessere 10-Jahres-Kontrollraten (64 % vs 37 %) bei Hinzunahme von Docetaxel in die Induktion. **Fazit:** Induktion-TPF > Induktion-PF.
- Gleiche Ergebnisse bei (Posner, 2007) und (Vermeulen, 2007).

RT vs. CT → RT vs. RCT:

- **Intergroup/RTOG 91 – 11** (Forastiere, NEJM, 2003; Update Forastiere, JCO 2013): alleinige RT vs. sequenzielle RChT vs. simultane RChT: signifikant bessere lokale Kontrolle nach 10 Jahren 69 % (RChT) vs. 54 % (ChT → RT) vs. 50 % (RT).

Induktion + RChT vs. RChT allein:

- **(Budach 2016):** Metaanalyse von 5 randomisierten Studien (1.022 Patienten). Ergebnis: Die Vorschaltung der TPF-Induktion vor der RChT hat keinen Einfluss auf das OS (HR 1,0, p = 0,92) oder das PFS (HR 0,91, p = 0,32).

M E R K E

Die Diskussion um die (sehr toxische) Induktion hält vor allem in USA an (Vokes, JCO, 2013). In Europa ist (u. a. aufgrund der „Deutschen“ Metaanalyse) die alleinige RChT (ohne Induktion) der Standard bei fortgeschrittenem Larynxkarzinom (auch wenn operabel).

3.6.4 Nasenhaupt-/nebenhöhlen (NHH/NNH)

Vorkommen

Altersgipfel 70 Jahre; Männer : Frauen = 2 : 1.

Risikofaktoren: Holzstaub (600-fach erhöhtes Risiko!), Rauchen, HPV (30 % der Tumoren) Nickel, Chromate, Klebstoffe.

40 – 50 % Nasenhaupthöhle, 30 % Sinus maxillaris, 10 – 20 % restliche Regionen. In > 50 % in mehreren Regionen übergreifendes Wachstum („Overlapping Lesions“), v. a. entlang der Gehirnnerven (in 30 % sind CN III, IV und V die „Leitungsbahnen“ für Tumorwanderung).

Metastasierung

Späte LK-Metastasierung, insgesamt nur ca. bei 15 – 20 % pos. LK, dann v. a. in retropharyngeale LK, aber auch Level IB und II.

Invasion nach unten in Gaumen, mittlere Etage in Wange, dorsal in Fossa pterygopalatina, nach oben in Orbita (MRT immer mit fettunterdrückten Sequenzen [STIR] zum Ausschluss der Infiltration des periorbitalen Fettgewebes) und intrakraniell.

Histologie

Plattenepithelkarzinome (Rauchen, HPV).

Adenokarzinom-Varianten (Holzstaub): mukoe-pidermoides Karzinom, adenoidzystisches Karzinom, polymorphes low-grade Adenokarzinom, Azinuszellkarzinom.

Sonstige: Basalzellkarzinome, lymphoepitheliale Tumoren, NHL.

Staging

- Tumoren im Vestibulum: Staging nach **Wang** korreliert besser mit der Prognose als TNM:
 - T1: oberflächlich und begrenzt auf das Vestibulum
 - T2: Einwachsen in benachbarte Strukturen (Septum, Oberlippe, Nasenhaut), dabei aber nicht fixiert an den Knochen
 - T3: Ausbreitung auf den harten Gaumen, Nasenmuschel, oberes Septum, paranasale Sinus oder Fixierung
- Tumoren der NNH: nach TNM (2017)

- Ästhesioneuroblastome: Einteilung nach Kadish, Gradierung nach Hyams.

Therapie

Stadium I/II: OP + RT auch ohne Risikofaktoren wegen hoher Lokalrezidivrate (Robbins, Head Neck, 2011).

Stadium III/IV: OP + R(Ch)T.

Großzügige Felder (ohne Lymphabflusswege). Dünne Knochen sind keine Barriere für Tumoren. Daher, wenn angrenzende Höhle infiltriert ist, diese immer ganz mitbestrahlen.

Dosierung: > [Kap. 3.4](#).

Technik: IMRT senkt signifikant die Rate an Retinopathie und Optikusneuropathie (Hoppe, IJROBP, 2007). Daher konsequente Schonung der Retina und Begrenzung der Dosis, da 83 % Retinopathie bei 60 Gy und 4 % bei < 50 Gy (Monroe, IJROBP, 2005).

MERKE

RT mit offenem Auge, Aufbaueffekt schont Kornea + teilweise Linse.

Insgesamt bisher 56 % 5-JÜ, mit IMRT lassen sich lokale Kontrollraten von ca. 50 % nach 3 Jahren und ein 3-JÜ von 80 % erreichen.

Prognose:

- Plattenepithelkarzinom besser als Adenokarzinom
- Untere Etage besser als obere
- Haupthöhle besser als Nebenhöhlen
- OP + RT besser als OP

Bei NHH und NNH selten LK befallen, bei NNH allerdings häufiger, wenn sich der Tumor nach dorsal (dann Rouvier-/jugulodigastrische LK befallen) oder nach kaudal (submandibulär/jugulodigastrisch) über NNH ausdehnt.

Sonderfälle:

- Sonderfall: Bei Nasenvestibulum umfasst das Zielvolumen immer auch die dafür regionären Lymphabflusswege (submandibulär und submental).
- Sonderfall: Ästhesioneuroblastome, ähnliche Charakteristika wie Neuroblastom. NSE positiv. Therapie: OP + RT (50 – 60 Gy). Stellenwert der ChT unklar, in einer Serie 91 % 5-JÜ mit kombinierter RChT (El Kababri, J Pediatr Hematol

Oncol, 2014). Wenn OP nicht möglich, primäre RT 60 – 66 Gy, ggf. ChT wie Neuroblastom (Platin/Etoposid). Zielvolumen: frühe Stadien (Kadish A/B, d. h. Nasenhaupthöhle ± Nebenhöhle) **ohne**, fortgeschrittenes Stadium (Kadish C oder Hyams Grad III/IV, Überschreiten der NHH/NNH) **mit Lymphabflusswegen**.

3.6.5 Speicheldrüsen

Vorkommen

4 – 5 % der HNO-Tumoren.

Altersgipfel: 60 – 70 Jahre. **Inzidenz:** 1/10⁵. 95 % epitheliale Karzinome, 80 % in der Parotis. Grading für die Prognose wichtiger als histologischer Typ.

Risikofaktoren: Rauchen (Whartin-Tumor), EBV, HIV, HPV (fast ausschließlich in Mukoepidermoidkarzinomen), Haarspray

Histologie und Grading

Pleomorphes Adenom: 70 % der Parotistumoren. Pseudokapsel. 20 % Lokalrezidive nach OP, histologisch benigne, aber Fernmetastasen möglich, 5 – 10 % maligne Entartung. Keine RT.

Adenolymphom (Warthin-Tumor): heterotopes Speicheldrüsenewebe in LK, histologisch monomorphes Adenom. Nur ca. 5 % Lokalrezidive nach OP. RT daher nur bei primärer Inoperabilität, dann mit 50 Gy.

Maligne Tumoren

- Low-grade:
 - Azinuszellkarzinom: bei 5 – 16 % pos. LK, 12 % M1, 40 % Lokalrezidive nach OP
 - Mukoepidermoidkarzinom: bei 5 % pos. LK, selten M1, 15 % Rezidive nach OP
- High-grade:
 - Niedrig differenziertes Mukoepidermoidkarzinom (selten): bei 50 % pos. LK, bei 30 % M+, 60 % Rezidive
 - Plattenepithel-/Adeno-/undifferenziertes Karzinom (selten): bei 40 – 50 % pos. LK, bei 30 % M+, 60 % Rezidive nach OP
 - Adenoid-zystisches Karzinom: 7 % der Speicheldrüsentumoren, 60 % in kleinen Speicheldrüsen. Perineurale, perivaskuläre Ausbreitung, langsames Wachstum (daher wohl gutes

Target für Hoch-LET-Strahlung). Bei Zielvolumendefinition immer bis Schädelbasis planen.

Staging

Spezielles Staging nach TNM 2017.

Therapie

- **Benigne Tumoren:** OP, keine RT (allenfalls bei mehrfachen Rezidiven).
- **Maligne Tumoren:** OP + RT, Rezidivrate dann 10 – 35 % vs. 50 % bei alleiniger OP. RT bei allen High-grade-Tumoren (60 – 65 Gy), low-grade mit R1-/R2-Situation (55 – 60 Gy), T4, Rezidiven, pos. LK, Infiltration der tiefen Parotisanteile. Wenn LK-Metastasen vorhanden sind, dann häufig auch im hinteren Dreieck (20 %).

Auch bei Tumoren der Glandula submandibularis Einschluss der Schädelbasis, wenn perineurale Invasion vorliegt.

Landmarken/Feldgrenzen für Parotis (außer Lymphabflusswege):

- Superior: Jochbogen
 - Inferior: Hyoid
 - Posterior: Mastoidvorderkante
 - Anterior: Ramus ascendens mandibulae
- Dieses Volumen schließt dann die präaurikulären/jugulodigastrischen/submastoidalen LK mit ein.

Darüber hinausgehende ipsilaterale zervikale LK-RT bei hochmalignen Tumoren, Rezidiven und gesichertem LK-Befall.

3.6.6 Lymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor

Sog. CUP-Syndrom (Cancer of Unknown Primary) bzw. UPT (unbekannter Primärtumor). 3 – 5 % der malignen Neuerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich, 70 % Plattenepithelkarzinome. **Altersgipfel:** 60 Jahre.

70 % der Patienten mit LK-Metastasen in Level I – III haben Tonsillen-, Zungengrund- oder Nasopharynxkarzinome. Bei LK-Befall von Level IV + V liegt meist ein Hypopharynx- oder ein Bronchialkarzinom vor (insgesamt 32 % der Patienten mit zervikalen LK-Metastasen und unbekanntem Primärtumor). Das 5-JÜ bei kranialen LK beträgt 63 %, bei kaudalen LK 10 %, daher eigentlich nur bei Befall der kranialen LK kurativer Therapieansatz.

Diagnostik

PET/CT kann bei 50 % der Patienten mit neg. Staging einen Primarius finden (Keller, Head Neck, 2011).

Panendoskopie (= „Triple Endoscopy“): Evaluation + PE des Oropharynx, Larynx und des Hypopharynx in Intubationsnarkose. Falls negativ: diagnostische Tonsillektomie beidseits (in 15–30 % findet sich dann dort der Primarius).

Therapie

Keine randomisierten Daten. Lokale Kontrolle nach RT allein 20 %, nach Neck Dissection und RT 80 % (Kirschner, Strahlenther, 1997). Auch nach 70 Gy (alleinige RT) noch > 50 % pos. Neck-Dissection-Präparate (Boysen, Acta Oncol, 1992), auch wenn hier ein neg. Selektions-Bias zuungunsten der RT dahinterstecken könnte.

Daher: Immer mindestens Neck Dissection der befallenen Seite anstreben. Zielvolumen für die RT unklar (s. o.). Bisherige (durchaus alte) Datenlage unterstützt bilaterale RT (Grau, Radiother Oncol, 2000).

MERKE

Daher gängiges Konzept:

- **N1 ohne ECE:** Neck Dissection, keine RT (Coster, IJROBP, 1992)
- **≥ N2 oder ECE:** Neck Dissection + adj. RChT (Argiris, Ann Oncol, 2003) oder definitive RChT (Grau, Radiother Oncol, 2000).

Dosiskonzepte: ➤ [Kap. 3.4.](#)

3.7 Nebenwirkungen/ Aufklärung

Über folgende Nebenwirkungen muss aufgeklärt werden:

- Hautreizung.
- Epitheliolyse.
- Hyperpigmentierung.
- Fibrose.
- Mukositis (**cave:** Dosisüberhöhung an Zahnmehall, ggf. Kunststoffschiene anpassen – schafft Dis-tanz zwischen Metall und Schleimhaut).

- Xerostomie (ab 35 Gy völliger Funktionsverlust der betroffenen Speicheldrüse möglich, zwischen 40 und 60 Gy nur bei 20 % der Patienten noch messbarer Speichelfluss, oberhalb von 60 Gy bei keinem Patienten. Nach den neuesten Daten sollte eine mediane Speicheldrüsendosis von 26 Gy möglichst nicht überschritten werden, da bereits ab dieser Dosis Funktionseinschränkungen auftreten).
- Zahnschäden (Patient immer vorher nochmals zum Zahnarzt, kariöse Zähne extrahieren lassen, ggf. RT 8–10 Tage später beginnen).
- Geschmacksverlust.
- Schluckbeschwerden.
- Heiserkeit.
- Lymphödem.
- Larynxödem ab 50 Gy.
- Knorpelnekrose bei > 65 Gy auf ganzen Kehlkopf (daher Volumen reduzieren).
- Seröse Otitis bei > 30 Gy, chronische Otitis bei > 50–55 Gy bei 20 % der Patienten.
- Innenohrschädigung bei > 62 Gy.
- Alopezie (ab 14–20 Gy fraktionierte RT temporär, ab 40–50 Gy potenziell bleibend).
- Trismus bei > 50–60 Gy (25 % Risiko bei > 50 Gy).
- Osteoradionekrose bei > 60 Gy.
- Nerven- und Rückenmarkschäden (sehr selten).
- Fistelung.
- Retinaschaden (Retinopathie) bei > 50 Gy (s. o.).
- Sehnervenschädigung bei > 50 Gy.
- Trockenes Auge bei > 35 Gy.
- Kataraktinzidenz ab einer Schwellendosis von ca. 2 Gy kontinuierlich zunehmend.
- Hypothyreoidismus bei > 40 Gy.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

Brouwer CL, Steenbakkers RJ, Bourhis J, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. Radiother Oncol 2015 Oct;117(1):83–90.

Grégoire V, Langendijk JA, Nuyts S. Advances in Radiotherapy for Head and Neck Cancer. J Clin Oncol 2015 Oct 10;33(29):3277–84.

Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. Nat Rev Cancer 2011 Jan;11(1):9–22.

4.1 Allgemeines

Gesamtgewicht der normalen Schilddrüse: ca. 20 g, Größe $2 \times 2 \times 4$ cm.

Vorkommen

Altersgipfel: Papilläre Tumoren 30–60 J., follikuläre Tumoren 50–60 J., medulläre Tumoren 40–60 J., anaplastisches Karzinom > 60 J. *Inzidenz:* Steigend mit 3–5 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner ($1,8/10^5$ Männer, $4/10^5$ Frauen), 1 % aller bösartigen Tumoren. Mortalität höher bei Männern, jedoch insgesamt sinkend. Prävalenz hoch ($40/10^5$). Sog. „okkulte Karzinome“ sind papilläre Mikrokarzinome < 1 cm.

Risikofaktoren

95 % der follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinome treten sporadisch auf, das Risiko ist durch Jodmangel (v. a. follikuläre Karzinome) und gutartige Schilddrüsenerkrankungen erhöht. In 5 % genetische Komponente (Assoziation mit Gardner-, Allagille-Syndrom, Carney-Komplex und Morbus Cowden).

In 25–30 % der medullären Schilddrüsenkarzinome familiäre Häufung (v. a. im Rahmen der familiären endokrinen Adenomatose, MEN IIA u. B).

Bestrahlung (10 % aller Schilddrüsenkarzinome sind vermutlich radiogen induziert; Dosen ab 0,1 Gy erhöhen das Risiko v. a. von papillären Karzinomen [Ron, Radiat Res, 1995]. Folgen von Tschernobyl: Schilddrüsentumoren v. a. bei Kindern nach ^{131}J -Exposition mit einer Inzidenz von $25/10^5/\text{Gy}$. Die Schilddrüse ist pro Gramm Gewebe vor der pubertären Mamma das strahlenempfindlichste Organ für Tumorentstehung). Kein Anhalt für Tumorgenese durch diagnostische Strahlung oder Therapie mit ^{131}J bei Morbus Basedow.

Metastasierung

Metastaseninzidenz: papilläre Karzinome 10 % M1, follikuläre Karzinome 15 % M1.

LK-Befall v. a. der zervikalen und oberen mediastinalen LK.

Prognose

Papilläres Karzinom bei M1 51 % 5-JÜ, bei M0 > 90 % 5-JÜ, N+ hat keinen Einfluss auf Überleben, aber hier 3-mal mehr Lokalrezidive.

Prognose besser für Patienten < 55 Jahre als > 55 Jahre.

4.2 Histologie

AFIP-Klassifikation

- Differenziertes (follikuläres, papilläres) Karzinom
- Mäßig differenziertes Karzinom
- Undifferenziertes Karzinom
- C-Zell-Karzinom

90 % differenzierte Histologie (follikulär und papillär), ausgehend von Thyreozyten.

Von diesen (WHO-Klassifikation):

- **25 % follikulär** (minimalinvasiv, grob invasiv, hellzellig; aggressive Varianten: oxyphil [Hürthle-Tumor] und insulär)
- **65 % papillär** (papilläres Mikrokarzinom, gekapselt, follikuläre Variante des papillären Karzinoms; aggressive Varianten [machen ca. 5–10 % aus]: diffus sklerosierend, diffus follikulär, hochzellig, Säulenzellenvariante, oxyphil).

Je nach Region jedoch auch umgekehrtes Inzidenzverhältnis der differenzierten Karzinome (z. B. in deutschen Jodmangelgebieten).

Ansonsten:

- **Medullär (5 % = C-Zell-Karzinom):** rein medulläres Karzinom und medullär-follikuläre Variante. 25 % sind vererbt im Rahmen von MEN IIA

mit Phäochromozytom/Hyperparathyreoidismus oder MEN IIB mit Phäochromozytom/marfanoide Habitue, dann meist bilateral. Merkmal: Produktion von Calcitonin. Familiäre Form: bilateral + multizentrisch. Sporadische Form: unilokulär. Bei Diagnose 40 % T4, 50 % LK +, 15 % M +.

- **Undifferenziert (2% = anaplastisch):** 3 Varianten (spindelzellig, riesenzellig und squamoid). Ältere Literatur ist kritisch zu beurteilen, da dort noch die „kleinzellige“ Variante dazugerechnet wurde, die jetzt als kleinzelliges Karzinom gewertet wird.
- **Lymphome (1%):** überwiegend B-zellig, 80 % hochmaligne (meist großzellig diffus), 5–10 % intermediär, 10–12 % niedergradig (meist kleinzellig); bei 70 % MALT-Charakteristik.
- **Seltene Tumoren:** Angiosarkome und Hämangioendotheliom (beide aggressiv), thyreoidale Thymome.

4.3 Staging

UICC/AJCC 2002.

Primärtumor

Einteilung nach TNM (TNM Classification, 8th Edition, 2016):

- Tis: Tumor in situ
- T1: Tumor < 2 cm, auf die Schilddrüse beschränkt
- T2: Tumor 2 – 4 cm, auf die Schilddrüse beschränkt
- T3a: Tumor > 4 cm, auf Schilddrüse begrenzt
- T3b: Tumor jeder Größe mit Kapsel und Infiltration von M. sternocleidomastoideus, M. sternothyroideus oder M. omohyoideus bzw. des perithyreoidalen Weichgewebes
- T4a: Invasion folgender Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. laryngeus recurrens
- T4b: Tumorerkrankung in die prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder Einschluss der A. carotis

Bis zur 7. Auflage der TNM-Klassifikation waren undifferenzierte/anaplastische Karzinome per definitionem mindestens T4a. In der aktuellen TNM-Klassifikation werden diese Tumoren analog zu den anderen Schilddrüsenkarzinomen in T1–T4b unterteilt.

Lymphknoten

N1: Regionäre LK (prognostisch geringe Bedeutung; regionäre LK sind die zervikalen und oberen mediastinalen LK):

- N1a: LK-Metastasen in Level VI (paratracheal, prätracheal, prälaryngeal)
- N1b: LK-Metastasen außerhalb Level VI.

Klinische Stadien

Es gelten – für das Schilddrüsenkarzinom als einzigem Tumor – unterschiedliche Klassifizierungen für Patienten < 55 Jahre und Patienten ≥ 55 Jahre (TNM Classification, 8th Edition). Diese Einteilung vernachlässigt aber die schlechte Prognose bei Kindern < 15 Jahren.

4.4 Therapie

Abklärung eines fraglichen Knotens

Ein Karzinom präsentiert sich im Szintigramm als kalter Knoten, in der Sonografie echoarm, nicht echoleer. Diese Knoten sind prinzipiell suspekt. Allerdings müssen sich Karzinome nicht als kalte Knoten präsentieren, bez. der Dignität eines heißen Knotens lässt sich daher über das Szintigramm bei nicht thyreotoxischen Patienten keine Aussage treffen. Daher wird bei Verdacht generell die Feinnadelbiopsie empfohlen, falls ein Knoten zwar primär benigne anmutet, aber nach 8 Monaten nicht kleiner ist.

Tumormarker: Thyreoglobulin für differenzierte Karzinome (sollte nach OP neg. sein), Calcitonin für medulläres Karzinom.

CAVE

Kein CT mit Kontrastmittel, da ansonsten die Radiojodtherapie (> Kap. 4.5) für mehrere Monate nicht möglich ist.

Vorgehen bei weiterhin suspektem Knoten

Ipsilaterale Hemithyreoidektomie inklusive Isthmus. Suffiziente Therapie für okkultes papilläres Mikrokarzinom (< 1 cm), ansonsten schließt sich bei pos. Befund obligat die vollständige Thyreoidektomie und LK-Resektion an (+ TRH-supprimierende

Levothyroxintherapie). Eine LK-Dissektion über zentrale Kompartimente hinaus wird nur bei klinisch pos. LK durchgeführt.

- **Medulläres Karzinom:** Thyreoidektomie + aggressive LK-Resektion im Sinne einer LK-Kompartimentresektion. Systemische Metastasierung: ablative Verfahren im Einzelfall (Resektion, EBRT, Radiofrequenzablation), bei symptomatischer oder großvolumiger Metastasierung Tyrosinkinaseinhibitoren (Vandetanib, Cabozantinib, Sorafenib, Sunitinib). Medulläre Karzinome sind mäßig chemosensibel gegenüber Dacarbazin-basierten Regimes, ggf. Therapieversuch.
- **Follikuläres/papilläres Karzinom:** Thyreoidektomie + LK-Dissektion (außer papilläres Karzinom < 1 cm, hier kann Hemithyreoidektomie reichen).
- **Anaplastisches Karzinom:** möglichst vollständige Resektion und aggressive RT von Hals und oberem Mediastinum für lokale Erkrankung. Fraglicher Vorteil von Hyperfraktionierung bzw. RChT mit niedrig dosiertem Doxorubicin. ChT für systemische Metastasen: Doxorubicin, Carboplatin oder Cisplatin, Docetaxel oder Paclitaxel haben geringe Effektivität, keine größere Studie mit Vorteil für Gesamtüberleben verfügbar. Versuch mit Vemurafenib bei BRAF-mutierten Karzinomen.
- **Lymphom:** Keine OP, stattdessen ChT und RT, nahezu 100 % 8-JÜ (Matsuzuka, Thyroid, 1993), alleinige RT bei MALT-Lymphom (Tsang, JCO, 2003; > Kap. 27).

Radiojodtherapie

Bei allen Patienten mit papillärem oder follikulärem Schilddrüsenkarzinom (außer papillärem T1, s. o.). ^{131}I (überwiegend β -Strahler, Halbwertschichtdicke 5 mm, max. 2 mm, HWZ 8 Tage), Dosis ca. 500 Gy.

Kontraindikation: Schwangerschaft.

Sinnlos bei medullärem, anaplastischem oder onkozytären Karzinom.

Vorbereitung für Radiojodtherapie: kein Kontrastmittel, keine jodhaltigen Medikamente (können Radiojodtherapie für bis zu 10 Monate verhindern). 3 Wochen Lithothyronin 25 μg 2-mal tgl., dann Absetzen für 2 Wochen zusammen mit jodarmer Diät. TSH erreicht dann > 30 mU/l. Dann (also 6 Wochen nach OP) Scan zur Therapieplanung.

Radiojoddosis: 2–6 GBq (ca. 100–150 mCi) für lokoregionäre Tumormanifestation, 2–6 GBq für Fernmetastasen (kann dosimetriegesteuert bis auf 8 bis max. 20 GBq [d. h. 200–600 mCi] erhöht werden, allerdings in Europa selten in dieser hohen Dosierung durchgeführt). Kontroll-Scan nach jeder Therapie, d. h. alle 6 Monate, bis negativ, dann jährlich, dann alle 2, 3, 4 Jahre lebenslänglich (chronische Erkrankung).

Nebenwirkungen: Thyreoiditis bei ca. 20 %, Gastritis 30 %, Hirnödem bei Hirnmetastasen (prophylaktische Kortisongabe!), 30 % verzögerte Sialadenitis, 25 % Leuko-/Thrombopenie, Thyroid Storm (Hormonausschüttung bei Zellzerfall, β -Blocker), 1 % Leukämie (relatives Risiko 15), Lungenfibrose bei Lungenmetastasen. Keine Infertilität, da nur 0,5 Gy Gonadendosis, allerdings 15 % mehr Erbschäden zu erwarten (d. h. 7 % statt 6 % absolut).

Bei Lungen- oder Knochenfiliae ggf. zuerst OP, 70 % Erfolg bei pos. LK, 50 % bei Metastasen, nur 10 % bei Knochenmetastasen.

Hormontherapie

TSH wirkt als Wachstumsfaktor, daher für differenzierte Karzinome nach Radiojodtherapie lebenslang TSH-Suppression (Ziel < 0,1 U/l) für T3/T4 (gewöhnlich 2 g/kg/d Levothyroxin), für andere Tumoren nur physiologische Substitution nach Thyreoidektomie.

Langsame Tumorrückbildung über 6–12 Monate bei makroskopischen Tumoren.

4.5 Radiotherapie

Indikation

Indikation für externe Therapie (EBRT) insgesamt eingeschränkt, da nur 60–70 Gy gegenüber ≥ 300 Gy mittels Radiojodtherapie appliziert werden können. Allerdings bleibt zu bedenken, dass trotz gutem Überleben in bestimmten Untergruppen hohe Rezidivraten beobachtet werden. Problem bei der Beurteilung der adjuvanten EBRT: „Qualitatives Paradoxon“, denn je länger die Nachbeobachtungszeit (nötig beim Schilddrüsenkarzinom), desto inhomogener sind die Kollektive. Eine randomisierte Studie wurde wegen mangelnder Rekrutierung eingestellt (Biermann et al., Nuklearmedizin, 2003).

Wichtigste Indikationen: Lokale oder systemische Manifestationen, die kein Jod speichern.

Weitere Indikationen:

Papilläres/follikuläres T1–3 N0 M0: Keine RT-Indikation, da 80–95 % 10-JÜ und 80 % der Rezidive durch OP + Radiojod + RT über 10 Jahre kontrollierbar.

T4: 65 % LK pos., 10 % M1, 40–80 % Lokalrezidive nach OP in 10 Jahren, daher **hier RT** potenziell sinnvoll, aber keine randomisierten Studien.

(Brierley et al. 2005): signifikante Verbesserung des tumorspezifischen (absolut 20 %) und lokalrezidivfreien (absolut 15 %) Überlebens bei Patienten > 60 Jahren mit T4-Tumoren nach R0/R1-Resektion (n = 70).

(Simpson et al. 1988): ca. 1.500 Patienten: **R0** > 2 mm Margin, kein Benefit durch EBRT oder Radiojod. **R1:** Benefit durch Kombination EBRT + Radiojod, lokale Kontrolle 55–85 % statt 30–40 %, für papilläres Karzinom auch Überlebensvorteil (Tubiana et al., Cancer, 1985).

Sonderfall: follikuläres T4: viele Fernmetastasen, weniger LK + , daher **kaum Benefit** durch Lokaltherapie zu erwarten, da 85 % der Todesfälle durch Fernmetastasen. Weitere, spezielle Daten dazu liegen jedoch nicht vor.

R1: kontrovers. Mehrere retrospektive Studien zeigten verbesserte lokale Kontrolle durch postop. RT. Allerdings erhielten in vielen dieser Analysen nicht alle Patienten eine Radiojodtherapie. Daher kein Standard.

LK + : kontrovers. LK+ geht mit erhöhtem Lokalrezidivrisiko einher, wenn auch das Überleben kaum negativ beeinflusst wird. Metaanalyse von 12 Studien zeigte 3-fach höheres Rezidivrisiko in LK-pos. Patienten, aber keinen Einfluss aufs Überleben (Goretzki, Exp Clin Endocrinol, 1993). RT kann insbesondere bei Massivbefall oder Kapselüberschreitung erwogen werden.

INFO

Indikationen zur externen Bestrahlung bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen

Lokale Manifestation (primär und Rezidiv), die kein Jod speichert, T4-Tumoren (unabhängig vom Resektionsstatus, ggf. erst bei Pat. > 45 J.), Fernmetastasen (v.a. ZNS und Knochen). Nach altem Freiburger Konsensus (Reinhard, Radiologe, 1995) auch LK+ je nach individuellen Risikofaktoren (z.B. Alter > 45 J.). Dies entspricht auch den aktuellen Empfehlungen der NCCN (2016).

Medulläres Karzinom: OP + LK-Dissektion erzielen 70–90 % 5-JÜ. EBRT umstritten, Indikation bei T4, LK-Kapseldurchbruch, Dosis ca. 50 Gy + 10–20 Gy Boost.

Anaplastisches Karzinom: Immer RT auch bei R0, 85 % M1, OP: 5-JÜ 15 %. Low-dose-Doxorubicin (10 mg/m² 1 x/Wo. für die Dauer der RT, hyperfraktionierte RT möglicherweise von Vorteil). Medianes Überleben 12 Monate (Rao et al., Thyroid, 2017). Vor allem bei unresektablen anaplastischen Karzinomen korreliert die RT-Dosis > 60 Gy mit besserem Gesamtüberleben (Pezzi et al., Cancer, 2016).

Technik

Wie bei anderen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich Bestrahlung heute fast ausschließlich mittels IMRT. Primäres Zielvolumen inklusive regionärer und ggf. oberer mediastinaler Lymphabflusswege (Level VII) mit Dosen von ca. 50 Gy, Boost auf Tumolvolumen (zusätzliche Dosis abhängig vom Resektionsstatus 10–20 Gy).

Bei anaplastischen Karzinomen ggf. Hyperfraktionierung (tgl. 2 × 1,0–1,3 Gy; Tenvall et al., Cancer, 1994) oder Kombination mit Doxorubicin (10 mg/m² KOF/Wo.; Sherman et al., Radiother Oncol, 2011).

4.6 Ergebnisse

10-JÜ: papilläres Karzinom 85–95 %, follikuläres Karzinom 60–90 %, medulläres Karzinom 60 %, anaplastisches Karzinom 0 %.

Junges Alter (zwischen 15 und 55 Jahren) zieht eine günstigere Prognose nach sich.

Bei papillären und follikulären Karzinomen ca. 40 % Fernmetastasen nach 10 Jahren.

Für positive LK bei papillären und follikulären Karzinomen ist keine schlechtere Prognose nachgewiesen als für negative LK. Entsprechend ist die UICC-Stadieneinteilung weitgehend unabhängig vom N-Status.

4.7 Nachsorge

In der Nachsorge Ganzkörperszintigramm mit 200–400 MBq ¹³¹I, bei nicht speichernden Karzinomen

alternativ Technetium-Methoxyisobutylisonitril (Tc-99 m-MIBI).

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

Pezzi TA, Mohamed ASR, Sheu T, et al. Radiation therapy dose is associated with improved survival for unresected

anaplastic thyroid carcinoma: Outcomes from the National Cancer Data Base'. *Cancer* 2017;123: 1653–61.

Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;55:794–804.

5.1 Allgemeines

5.1.1 Vorkommen

Altersgipfel: 65 Jahre. **Inzidenz:** Westeuropa $6,5/10^5$, China $100/10^5$, GUS/Iran $300/10^5$, Männer : Frauen 3 : 1 (Risikofaktoren!). In den letzten Jahren in Deutschland Anstieg der Inzidenz (2012: ca. 5.000 Neuerkrankungen bei Männern, ca. 1500 bei Frauen)

5.1.2 Risikofaktoren

Adeno- und Plattenepithelkarzinome des Ösophagus als unabhängige Krankheitsbilder (u. a. jeweils eigene TNM-Klassifikation). Die Risikofaktoren variieren ebenfalls nach Histologie.

Histologieunabhängig:

- Alkohol und Nikotin (80–90 % beim Plattenepithel-Ca., deutlich geringer beim Adeno-Ca.)
- Radiatio
- Verätzungen (v. a. Basen)
- Ernährung (z. B. Nitrosamine, Betelnüsse, rotes Fleisch)

Plattenepithelkarzinome:

- Mangelerscheinungen (z. B. Zink, Selen, Ballaststoffe)
- Achalasie (16-fache Erhöhung des Risikos innerhalb von 25 Jahren)
- Atrophische Gastritis (2-fache Erhöhung des Risikos)
- Synchrone oder metachrone Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich
- Plummer-Vinson-Syndrom
- Tylosis palmaris et plantaris

Adenokarzinome:

- Barrett-Ösophagus (Risiko $0,8\%$ /Jahr, d. h. ca. 10–15 % der Patienten mit Barrett-Ösophagus entwickeln im Verlauf ein Karzinom)
- Adipositas

Erhöhtes Risiko für Plattenepithel-Ca. bei Afroamerikanern.

5.1.3 Anatomie des Ösophagus

Länge ca. 25 cm, im Gegensatz zu anderen Hohlorganen keine Serosa. Ausdehnung von HWK 6 (16 cm ab Zahnreihe [ZR]) bis BWK 11 (40–43 cm ab ZR).

Nach UICC-Klassifizierung werden 4 Abschnitte unterschieden:

- Zervikaler Ösophagus (HWK 6/7 [Krikoid] bis BWK 2/3 [Jugulum, ca. 18 cm ab ZR])
- Oberer thorakaler Ösophagus (BWK 2/3 bis BWK 4/5 [Carina, ca. 24 cm ab ZR])
- Mittlerer thorakaler Ösophagus (BWK 4/5 bis BWK 7/8 [Carina zur Kardie, ca. 32 cm])
- Unterer thorakaler Ösophagus (BWK 7/8 bis BWK 10/11 [Mageneingang, ca. 40 cm ab ZR])

Aufbau des Ösophagus aus 4 Schichten:

- Mukosa (Lamina propria, mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel)
- Submukosa,
- Muscularis propria
- Adventitia

Kein Serosaüberzug!

5.1.4 Metastasierung

Etwa 50 % der Patienten haben LK-Metastasen bei Erstdiagnose und 70 % bei Autopsie (Tumor < 5 cm: 50 % LK-Met.; Tumor > 5 cm: 90 % LK-Met.). 11 % der Patienten haben intramurale Metastasen, aufgrund longitudinal verlaufender Lymphbahnen und fehlender Serosa oft auch als distante Skip-Metastasen.

5.2 Histologie

Bisher (und nach wie vor in Asien) 85 % Plattenepithel-, 10 % Adeno-, 5 % undifferenzierte Karzinome. In den westlichen Ländern steigt die Inzidenz der Adenokarzinome rapide an (Manifestation v. a.

im unteren Drittel), mittlerweile wohl im Westen mehr Adenokarzinome als Plattenepithelkarzinome. Ursachen sind die zunehmende Prävalenz von Adipositas und Refluxerkrankungen als Risikofaktoren.

5.3 Staging

Das Staging der Ösophaguskarzinome setzt gemäß S3-Leitlinie (aktuelle Version Stand 09/2015) die ÖGD mit histologischer Sicherung und Endosonografie (Messung der Infiltrationstiefe) sowie eine CT Thorax/Abdomen (u. CT Hals bei zervikalen u. proximalen Tumoren) zur Festlegung des klinischen Stadiums voraus; zusätzlich wird ein Sono Abdomen empfohlen. Bei nodal positiven Tumoren (T2–4 N +) kann bei mäßiger Sensitivität/Spezifität eine PET/CT zur weiteren Diagnostik angeschlossen werden. Bei Kontakt des Tumors zum Bronchialsystem zusätzlich ggf. flexible Bronchoskopie.

5.3.1 Primärtumor

(TNM-Klassifikation, 8. Auflage, 2016)

Endosonografisches Staging:

- **Tis:** Carcinoma in situ.
- **T1:** Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa.
 - T1a: Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae.
 - T1b: Tumor infiltriert Submukosa.
- **T2:** Tumor infiltriert Muscularis propria.
- **T3:** Tumor infiltriert Adventitia.
- **T4:** Tumor infiltriert Nachbarstrukturen.
 - T4a: Tumor infiltriert Pleura, Perikard, V. azygos, Zwerchfell oder Peritoneum.
 - T4b: Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea.

5.3.2 Lymphknoten

- **N0:** keine regionären LK-Metastasen (für pN0 gemäß S3-Leitlinie Exstirpation von ≥ 7 LK notwendig)
- **N1:** Metastasen in 1–2 regionären Lymphknoten
- **N2:** Metastasen in 3–6 regionären Lymphknoten
- **N3:** Metastasen in ≥ 7 regionären Lymphknoten

CAVE

Regionäre LK

- Bei Primärtumor im zervikalen Ösophagus auch Befall von zervikalen und supraklavikulären LK.
- Bei intrathorakalem Primärtumor auch Befall von mediastinalen und perigastrischen LK.

5.3.3 Metastasen

- **M0:** Keine Fernmetastasen
- **M1:** Fernmetastasen

5.3.4 Stadien

Die klinische Stadieneinteilung erfolgt beim Ösophaguskarzinom in Abhängigkeit von der Histologie.

Plattenepithelkarzinome:

- **0:** Tis
- **I:** T1 N0–1 M0.
- **II:** T2 N0–1 M0, T3 N0 M0
- **III:** T3 N1 M0, T1–3 N2 M0
- **IVA:** T4a–4b N0–2, T1–4 N3 M0
- **IVB:** T1–4 N0–3 M1

Adenokarzinome:

- **0:** Tis
- **I:** T1 N0 M0
- **IIA:** T1 N1 M0
- **IIB:** T2 N0 M0
- **III:** T1 N2 M0, T2 N1–2 M0, T3–4a N0–2 M0
- **IVA:** T4b N0–2 M0, T1–4b N3 M0
- **IVB:** T1–4 N0–3 M1

Die Prognoseeinteilung der UICC berücksichtigt in den Stadien I und II beim Plattenepithelkarzinom neben der Stadieneinteilung zudem die Tumorlokalisierung (oben, mittig, unten) und das Grading (G1–3, GX), bei den Adenokarzinomen nur das Grading.

5.4 Therapie

5.4.1 Stadienadaptierte Therapieempfehlungen (S3-Leitlinie)

Die Therapie des Ösophaguskarzinoms ist histologieabhängig und sollte stadienadaptiert erfolgen:

Adenokarzinome:

- Operable Patienten (funktionelle Operabilität und onkologische Resektabilität):

- cT1 N0: endoskopische oder chirurgische Resektion (sekundäre Resektion bei L1, V1, G3, R1 oder tiefer Tumordinfiltration > 500 µm).
- cT2 N0: ggf. präoperative ChT gemäß S3-Leitlinie (aktueller Stand 09/2015), gefolgt von chirurgischer Resektion und ggf. postop. ChT. In der CROSS-Studie Überlebensvorteil für diese Patienten auch durch neoadj. kombinierte RChT (s. u.), allerdings keine Subgruppenanalyse für T2 N0 durchgeführt und Benefit geringer als für Plattenepithelkarzinome. Trotzdem kann in diesem Stadium, insb. im Hinblick auf zahlreiche negative ChT-Studien in dieser Situation auch die RChT sinnvoll sein.
- cT3–4 N0 oder T1–4 N + : präoperative ChT oder RChT, gefolgt von chirurgischer Resektion (bei präoperativer ChT auch postoperative ChT).
- Inoperable Patienten:
 - Definitive RChT

Plattenepithelkarzinome:

- Operable Patienten (funktionelle Operabilität und onkologische Resektabilität):
 - cT1 N0: endoskopische oder chirurgische Resektion
 - cT2 N0: ggf. präoperative RChT, gefolgt von chirurgischer Resektion
 - cT3–4 N0 oder T1–4 N + : präoperative RChT, gefolgt von chirurgischer Resektion (bei präoperativer ChT auch postoperative ChT); alternativ definitive RChT
- Inoperable Patienten:
 - Definitive RChT
 - Definitive RT bei fehlender ChT-Fähigkeit (schlechtere Prognose, 0 % 5-Jahres-Überleben in RTOG 85–01-Studie; Cooper et al., JAMA, 1999)

Palliative Therapieverfahren (insgesamt schlechte Prognose mit 2–6 Mon.):

- Brachytherapie im Afterloading-Verfahren (mehrere Sitzungen mit jeweils ca. 5 Gy auf 5 mm Gewebetiefe; z. B. Nicolay et al., Strahlenther Onkol, 2016)
- Stentimplantation (¹²⁵I-beschichtete Stents mit verbessertem Gesamtüberleben im Vergleich zu unbeschichteten Stents; Zhu et al., Lancet Oncol, 2014)

- Bougienuren (Dysphagie sistiert üblicherweise bei Lumendurchmessern > 15 mm)
- Sonstige ablativ Verfahren (z. B. Laser-basiert)

5.4.2 OP-Techniken

Etwa 40 % der Tumoren sind operabel. Mit Ausnahme von AEG-Tumoren regelhaft komplette Ösophagektomie (Skip Lesions!). OP-Zugang transhiatal, transthorakal (Ivor-Lewis-OP) oder als Mehrhöhleneingriff, in aller Regel mit Magen- oder Dünndarminterposition und ausgedehnter En-bloc-D3-Lymphadenektomie; zunehmend minimalinvasive OP-Möglichkeiten. Bisher keine klaren Daten bzgl. Überlegenheit einzelner Verfahren (vgl. Metaanalyse von; Hulscher et al, Ann Thorac Surg, 2001). 30-Tage-Mortalität 1–6 %, aber in der Literatur Komplikationsraten je nach OP-Verfahren zwischen 20 und 80 %.

CAVE

Nach S3-Leitlinie hat die OP beim zervikalen Ösophaguskarzinom keinen Stellenwert; hier sollte eine definitive RChT erfolgen.

5.5 Radiotherapie

5.5.1 Dosierung

Definitive Radio(chemo)therapie:

Dosierungsempfehlung 50 Gy in Kombination mit ChT, ggf. Dosisescalation mittels Boost auf den Tumor (**cave:** deutliche Erhöhung der Toxizität, aber in retrospektiven Analysen Benefit der Dosisescalation). Bei alleiniger RT in Abhängigkeit vom AZ des Patienten ggf. Dosen bis max 64 Gy anstreben. Dosisempfehlungen auf der Basis mehrerer randomisierter Studien:

- **RTOG 85–01** (Cooper et al., JAMA, 1999): 50 Gy (2 Gy ED) in Kombination mit Cisplatin/5-FU.
- **INT 0123** (Minsky et al., JCO, 2002): Dosisescalation von 50,4 Gy (1,8 Gy ED) auf 64,8 Gy in Kombination mit ChT ohne Einfluss auf Gesamtüberleben, aber deutliche Erhöhung der behandlungsassoziierten Todesfälle. Studie vorzeitig abgebrochen, wobei allerdings die Todesfälle im Hochdosisarm fast alle bereits vor dem Erreichen

von 50 Gy auftraten und daher der Zusammenhang mit der Dosisescalation nicht klar ist. Keine IMRT verwendet.

- **RTOG 92-07** (Gaspar et al., IJROBP, 1997): Eine Dosisescalation mittels Brachytherapie (15 Gy HDR oder 20 Gy LDR) über 50 Gy EBRT hinaus erhöhte die Rate an lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (26 %), insbesondere Fistelbildung, und behandlungsassoziierten Todesfällen (8 %).

Aktuelle Leitlinie

Empfehlung zur konkomitanten definitiven ChT

S3-Leitlinie (Stand 09/2015):

- Cisplatin/5-FU (1. Wahl bei unklarer Operabilität)
- FOLFOX (bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin)
- Carboplatin/Paclitaxel (Daten aus Phase II; Meerten, Abstract, 2010)
- Cisplatin/Paclitaxel (Daten aus RTOG 0436, in Kombination mit Cetuximab getestet; Suntharalingam, Abstract, 2014)

Präoperative Radiochemotherapie:

Dosierungsempfehlung 41,4–50,4 Gy je nach Protokoll und begleitender Systemtherapie auf der Basis prospektiver Studien (jeweils Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Resektion allein):

- **CROSS Trial** (Shapiro et al., Lancet Oncol, 2015; van Hagen et al., NEJM, 2012): präop. RChT mit 41,4 Gy (1,8 Gy ED) mit Carboplatin AUC2/Paclitaxel 50 mg/m² KOF
- **CALGB 9781** (Tepper et al., JCO, 2007): präop. RChT mit 50,4 Gy (1,8 Gy ED) mit Cisplatin 100 mg/m² KOF/5-FU 1.000 mg/m² KOF in Woche 1 und 5

Zahlreiche weitere frühere Studien verwendeten deutlich abweichende, oft hypofraktionierte Schemata, sind aber heute weitgehend obsolet. Eine alleinige präoperative RT soll nach aktueller S3-Leitlinie auf der Basis mehrerer Metaanalysen nicht durchgeführt werden.

Aktuelle Leitlinie

Empfehlung zur konkomitanten neoadjuvanten ChT

S3-Leitlinie (Stand 09/2015):

- Carboplatin/Paclitaxel (1. Wahl bei klarer Operabilität)
- Cisplatin/5-FU (1. Wahl bei unklarer Operabilität)
- FOLFOX (keine Daten, in Analogie zur definitiven RChT)

Palliative/Rezidivtherapie (Afterloading):

- Brachytherapie (Afterloading): Dosierung 3–5 × 5(–8) Gy auf 5 mm Gewebetiefe. Einzeldosen > 5 Gy mit höherem Risiko von therapieassoziierten Nebenwirkungen. Brachytherapie als Boost-Verfahren in Kombination mit EBRT seit RTOG 92-07 sehr kritisch zu sehen (Gaspar et al., IJROBP, 1997)
- Brachytherapie in Kombination mit Stentimplantation: Verbesserung der akuten Dysphagie im Vgl. zur alleinigen Brachytherapie, bei geringeren Einzeldosen zufriedenstellend verträglich (z. B. 8 × 3 Gy bei Amdal et al., Radiother Oncol, 2013)
- EBRT ggf. kurativ dosieren, ansonsten 30–39 Gy (3 Gy ED)
- Eher keine kombinierte RChT in der palliativen Situation, da gleichwertig hinsichtlich Dysphagie und Überleben im Vgl. zur alleinigen RT bei deutlich erhöhter Toxizität (TROG 03.01-Studie [Penniment et al., JCO Suppl., 2015])

CAVE

Bei manifester Fistelung wird allgemein die Unterbrechung/der Abbruch der RT empfohlen, auch wenn die Datenlage diesbezüglich nicht eindeutig ist; wenn Fistelung droht (Infiltration von Trachea, Bronchien), kleine Einzeldosen!

5.5.2 Zielvolumen

Frühere Konzepte schlugen aufgrund potenzieller Skip- und LK-Metastasen vor, die gesamte Ösophaguslänge initial mit ca. 36 Gy zu bestrahlen. Ob dies prognostisch vorteilhaft ist, ist nicht klar, daher heute weitgehend obsolet.

Heute fast ausschließliche RT mittels IMRT auf Basis von endoskopischer Clipmarkierung (direkt vor Planungs-CT bei Risiko der zügigen Dislokation), CT sowie ggf. MRT oder PET/CT. Konsensrichtlichen für die Zielvolumendefinition existieren für die neoadjuvante RT beim Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (Matzinger et al., Radiother Oncol, 2009) und mittlerweile auch für die IMRT (Wu et al., IJROBP, 2015).

- GTV: makroskopischer Tumor (endoskopische Clipmarkierung des oralen und aboralen Tumorrandes, ansonsten häufig in der Größe unterschätzt) und bildgebend suspekto/befallene LK
- CTV: GTV nach oral/aboral um 3–4 cm (entlang Ösophagusverlauf) erweitert, nach lateral äußere Ösophaguswand mit 1 cm Margin (0,5 cm in Herz und Leber, Aussparung von Knochen); bei distalen/AEG-Tumoren Einfassen der proximalen 2–4 cm der Magenmukosa
- Stellenwert der elektiven nodalen RT relativ unklar, trotzdem häufig verwendet; elektive RT des Lymphabflusses bei Tumoren des oberen Drittels inklusive zervikaler/supraklavikulärer LK-Stationen, bei Tumoren des unteren Drittels inklusive LK-Stationen zöliakal und entlang der kleinen Magenkurvatur
- PTV: CTV/äußere Ösophaguswand mit 0,5–1 cm Margin (bei distalen Tumoren ggf. mehr wegen höherer Beweglichkeit)

5.5.3 Lagerung

Heute fast ausschließlich Rückenlage, vor der Zeit der 3-D-Planung ggf. auch Bauchlage zur Optimierung des Abstands zwischen Ösophagus und Rückenmark (bis zu 2 cm). Arme je nach Lokalisation bei tiefen Karzinomen über Kopf (Wingstep) oder bei hoch sitzenden Karzinomen seitlich, ggf. mit Masken-/Schulterfixierung.

5.6 Ergebnisse

Die Prognose des Ösophaguskarzinoms hat sich in den letzten Jahren gebessert, trotzdem insgesamt unbefriedigend. Das 5-Jahres-Überleben ist bei definitiver Radiochemotherapie nach den Daten der RTOG 85–01-Studie (Cooper et al., JAMA, 1999) bei 26 % (im anschließenden nicht randomisierten

Fortgang allerdings deutlich schlechter!). Das mediane Gesamtüberleben operabler Patienten in der CROSS-Studie betrug histologieabhängig 49 Monate bei Adeno- und 82 Monate bei Plattenepithelkarzinomen.

Vergleichende Daten zwischen OP und definitiver RT existieren bisher nur für das Plattenepithelkarzinom. Hier zeigte sich bei gutem Ansprechen auf die präop. RChT mit 46 Gy (teilweise auch Split Course jeweils 15 Gy verwendet) kein Unterschied im Überleben zwischen OP und Dosisaufsättigung mit weiteren 20 Gy (Bedenne et al., JCO, 2007).

5.6.1 Operation

Früher betrug die Mortalität 30 %, die Resektionsrate 40 %, das 5-JÜ < 5 % über alle Stadien.

Heutige 30-Tages-Mortalität 1–6 %, Resektionsraten 80–100 %.

Histologieabhängig 5-Jahres-Überleben nach optimaler trimodaler Behandlung bei fast 50 Monaten, bei alleiniger OP bei nur etwa 30 Monaten (Shapiro et al., Lancet Oncol, 2015).

5.6.2 Primäre Radiochemotherapie

CAVE

Bei wahrscheinlicher Konversion vom neoadjuvanten auf ein definitives RChT-Schema (z. B. bei persistierender Inoperabilität, idealerweise zu vermeiden) sollte gegen Ende der Therapie ein Zwischenstaging mittels CT/MRT erfolgen, um nahtlos eine definitive Behandlung mit entsprechender Dosisescalation planen zu können.

Die alleinige RT hat insgesamt eine schlechte Prognose (5-Jahres-Überleben 0–5 %), die hinter der der alleinigen OP liegen dürfte; sie kann vorwiegend bei Kontraindikationen gegen die Systemtherapie zum Einsatz kommen. Auf der Basis der RTOG 85–01-Studie ist daher heute die Kombination aus RT und ChT der Standard in der nicht operativen Primärtherapie:

- **RTOG 85–01** (Cooper et al., JAMA, 1999): RT mit 50 Gy (2 Gy ED) in Kombination mit Cisplatin 75 mg/m² KOF und 5-FU 1.000 mg/m² KOF (insgesamt 4 Zyklen) war der alleinigen RT mit 64 Gy bzgl. Gesamtüberleben hochsignifikant überlegen. 5-Jahres-Überleben nach Radiochemotherapie bei 26 %, nach alleiniger RT bei 0 %.

Keine tumorbedingten Todesfälle mehr nach 5 J. 8-Jahres-Überleben 22 %. Grad-4-Toxizität bei 8 %, Mortalität 2 % in randomisierter Studie. Keine Mortalität und geringere Grad-4-Toxizität in angeschlossener Beobachtungsstudie. Allerdings konnten nur 50 % der laut Protokoll geplanten 2 post-RT ChT-Zyklen appliziert werden.

Eine Dosisescalation mittels EBRT (Minsky et al., JCO, 2002) oder Brachytherapie (Gaspar et al., IJROBP, 1997) zeigte in Kombination mit ChT keinen zusätzlichen Vorteil (> Kap. 5.5.1).

Standard in der konkomitanten Chemotherapie war bisher eine Kombination aus Cisplatin und 5-FU (in Deutschland häufig modifiziert: Cisplatin 20 mg/m² KOF und 5-FU 1.000 mg/m² KOF d1–5 und d28–32). Cisplatin kann ggf. auch durch je einmal 10 mg/m² Mitomycin C in Woche 1 und 5 ersetzt werden.

Aufgrund der spezifischen Nebenwirkungen der Cisplatin-basierten ChT können aber auch alternative Regimes zum Einsatz kommen:

- **PRODIGE5/ACCORD17** (Conroy et al., Lancet Oncol, 2014): Cisplatin-basierte (Cisplatin/5-FU) und Oxaliplatin-basierte (FOLFOX) Regimes sind hinsichtlich progressionsfreiem Überleben gleichwertig bei jeweils substanzspezifisch erhöhten Nebenwirkungen.

50 % der Patienten sterben am lokalen Tumor, 50 % an Fernmetastasen.

5.6.3 Präoperative Radiochemotherapie

In älteren randomisierten Studien kein signifikanter Benefit, möglicherweise aufgrund abweichender Fraktionierungsschemata und hoher Einzeldosen.

In neueren Studien wurden signifikante Vorteile der präoperativen normofraktionierten RChT im Vgl. zur alleinigen Resektion gezeigt. Nach der Publikation der CROSS-Studie bildet eine RChT mit wöchentlicher Gabe von Carboplatin (AUC2) und Paclitaxel (50 mg/m² KOF) heute weitestgehend das Standardprotokoll der neoadjuvanten Behandlung:

- **CROSS-Studie** (Shapiro et al., Lancet Oncol, 2015; van Hagen et al., NEJM, 2012): präop. RChT mit 41,4 Gy (1,8 Gy ED) mit Carboplatin/Paclitaxel vor Resektion verbesserte unabhängig von der Histologie das Gesamtüberleben im

Vergleich zur Resektion allein. Allerdings profitierten Patienten mit Plattenepithelkarzinomen durch eine Vervierfachung des medianen Gesamtüberlebens auf 82 Monate am meisten von der Therapie. Bei Patienten mit Adenokarzinomen führte die neoadjuvante Therapie immer noch zu einer Verdoppelung der Überlebenszeit auf 49 Monate. Bei 49 % der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen konnte nach neoadjuvanter Therapie eine komplette Remission (ypT0 N0) im Gegensatz zu nur 23 % bei Adenokarzinomen beobachtet werden.

Alternativ, beispielsweise bei Kontraindikationen zur Systemtherapie mit Carboplatin/Paclitaxel, sind auch andere evidenzbasierte ChT-Protokolle mit nachgewiesenem Benefit verfügbar, z. B.:

- **CALGB 9781** (Tepper et al., JCO, 2007): präop. RChT mit 50,4 Gy (1,8 Gy ED) mit Cisplatin/5-FU vor Resektion verbesserte das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen Resektion.

Die alleinige neoadjuvante Bestrahlung kommt heute nicht mehr regelhaft zum Einsatz. Mehrere ältere Studien und eine Metaanalyse (Arnott et al., IJROBP, 2003) zeigten keine signifikanten Vorteile, basieren aber zum großen Teil auf der Verwendung alternativer Fraktionierungsschemata und hoher Einzeldosen.

5.6.4 Präoperative Chemotherapie

Die perioperative ChT mit Epirubicin, Cisplatin, 5-FU wird beim Adenokarzinom in Analogie zum Magenkarzinom häufig verwendet und stellt nach S3-Leitlinie eine allgemein akzeptierte Alternative dar. In einer großen Metaanalyse zeigte sich das Gesamtüberleben bei Adenokarzinomen sowohl durch präop. RChT als auch durch periop. ChT verbessert; kein Unterschied im Benefit zwischen den Modalitäten (Sjoquist et al., Lancet Oncol, 2011). Die perioperative ChT verbesserte im MAGIC Trial das 5-Jahres-Überleben im Vgl. zur alleinigen OP um 15 % (Cunningham et al., NEJM, 2006).

Die Induktions-ChT wurde in Kombination mit primärer RChT oder neoadjuvanter RChT und OP getestet, ohne einen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen dem RT- und dem OP-Arm zu zeigen. Das Ansprechen auf die Induktion war hier prognostisch günstig für beide Studienarme (Stahl et al., JCO, 2006).

5.6.5 Postoperative Radiotherapie

Bei inkompletter Resektion bessere Lokalkontrolle durch adjuvante/additive RT, aber bisher keine Studie mit nachgewiesenem Überlebensvorteil. Bei Adenokarzinomen möglicherweise adjuvante Therapie analog zu den Daten beim Magenkarzinom sinnvoll (MacDonald et al., NEJM, 2001). Nach Leitlinienempfehlung individuelle Entscheidung zur postoperativen Nachbestrahlung auf der Basis eines Tumorkonferenz-Beschlusses (bei R1 eher zu diskutieren als bei R2).

In einer älteren retrospektiven Analyse verlängerte die postoperative RChT mit 50 Gy das mediane Überleben für nodal positive Patienten (vorwiegend N1) von 14 auf 48 Monate (Yamamoto et al., IJROBP, 1997), daher ggf. zu diskutieren.

INFO

Quintessenz

Gegebenenfalls postoperative Therapie bei R+ auf der Basis eines Tumorkonferenz-Beschlusses. Beim distalen Adenokarzinom des Ösophagus möglicherweise adjuvante Therapie analog Magenkarzinom.

5.6.6 Palliation

Bei 80 % der Patienten mit Dysphagie guter Effekt durch eine lokale Radiotherapie, bei gutem AZ ggf. auch als RChT. Bei 70 % der Patienten wird die Dysphagie für etwa 7 Monate reduziert (bei 20 % für 3 Jahre).

Bei schlechten AZ und Dysphagie besteht die Möglichkeit der

- Stentimplantation und/oder
- Brachytherapie.

In einer randomisierten Studie war die Dysphagie zwar nach Stentimplantation schneller gebessert, die Langzeitergebnisse waren jedoch nach Brachytherapie besser (Holm, Lancet, 2004). In einer weiteren Studie verbesserten mit ¹²⁵J-beschichtete Stents im Vergleich zu unbeschichteten Stents im palliativen Setting das Gesamtüberleben (Zhu et al., Lancet Oncol, 2014).

Die Ansprechraten auf palliative platinbasierte ChT im metastasierten Stadium liegen bei 30–60 %. Nach Leitlinienempfehlung (Stand 09/2015) soll in der Erstlinienbehandlung eine Therapie mit

Cisplatin oder Oxaliplatin sowie 5-FU zum Einsatz kommen. Allerdings ist ein lebensverlängernder Effekt der palliativen ChT auf das Plattenepithelkarzinom nicht gesichert. Gegebenenfalls kann auch in Abhängigkeit vom HER2-Status des Ösophaguskarzinoms eine Therapie mit Trastuzumab in Kombination mit ChT durchgeführt werden (Verbesserung des Gesamtüberlebens um 2 Monate im ToGA Trial; Bang et al., Lancet, 2010).

5.6.7 Voraussetzungen für Radiochemotherapie

- Zufriedenstellender AZ, z.B. ab Karnofsky-Index > 60 %, WHO Performance Status I–II
- Lebenserwartung mind. 6 Mon.
- Alter max. 70–75 J. (relativ)
- Keine signifikante Funktionseinschränkung von Lunge, Herz oder Niere

5.7 Nebenwirkungen/Aufklärung

Toleranzdosen: TD5/5 60 Gy, wenn 1/3 des Ösophagus bestrahlt wird, 55 Gy, wenn der ganze Ösophagus bestrahlt wird. Hohes Risiko von Fisteln oder Stenosen bei RChT mit höheren Dosen. Therapie der Ösophagitis mit systemischer Analgesie, Lokalanästhetika, ggf. parenterale oder gastrale Ernährung (PEG-Sonde). Bei der häufig beobachteten Candidiasis antimykotische Therapie.

CAVE

Herz: Perikarditis mit möglicher konsekutiver Panzerherzbildung ab 40 Gy auf gesamtes Herz, ab 45 Gy Myokardfibrose. Idealerweise 50 % der Ventrikel mit < 25 Gy, mittlere Herzdosis möglichst niedrig (z.B. analog der Daten vom Mamma-Ca. < 5 Gy, allerdings nicht immer machbar).

Lunge: V_{20Gy} < 30 % (< 20 % symptomatische Pneumonitis)

Bei Perforation/Fistelung des Ösophagus Behandlung abbrechen.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol 2007;25:1160–8.

- Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGES/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:305–14.
- Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group, *JAMA* 1999;281:1623-1627. 2000.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11–20.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725–30.
- Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. 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* 2002;20:1167–74.
- Shapiro J, van Lanschot JJB, ulshof MC, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1090–8.
- Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:681–92.
- van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJB. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074–84.

6.1 Allgemeines

Vorkommen

Altersgipfel: 50–70 Jahre. *Inzidenz:* $6/10^5$ (fallend, durch Abnahme des intestinalen Typs, *Inzidenz 1930:* $30/10^5$; seit Einführung des Kühlschranks und Abnahme der Pökellung von Fleisch sinkend).

Risikofaktoren

- Nitrate (Nitrosaminbildung)
- Asbest
- Fett
- Alkohol
- Nikotin
- Hypochlorhydrie
- Gastroösophagealer Reflux (nur gesichert für proximalen Typ)
- Perniziöse Anämie
- Narbenkarzinom (auch nach Ulkus-OP, Ulkuserkrankung selbst kein erhöhtes Risiko)
- Chronische Gastritis (*Helicobacter pylori*, relatives Risiko 3–6)
- Genetische Prädisposition (z. B. Peutz-Jeghers-Syndrom, Lynch-Syndrom, FAP, BRCA1/2-Mutation, Li-Fraumeni-Syndrom)
- Blutgruppe A

Metastasierung

30 % Lebermetastasen bei Erstdiagnose.

Lymphatische Drainage hauptsächlich entlang der Arterien ins Zöliakalsystem.

3 LK-Kompartimente:

- Große + kleine Kurvatur/lienale
- Truncus coeliacus/hepatoduodenal (etwa in Höhe BWK 12),
- (gelten als Fernmetastasen): paraaortal, parakaval, mesenterial (ca. in Höhe LWK1–3)

Diagnose

Keine zuverlässigen Tumormarker, gelegentlich CEA, CA 19–9 und CA 72–4 erhöht.

6.2 Histologie

Nach Lauren:

- Intestinaler Typ (Adenokarzinom)
- Diffuser Typ (Siegelringzellkarzinom, szirrhöses Karzinom)

Allgemein: distale Karzinome besser differenziert, proximale schlechter.

2–6 % NHL (assoziiert mit *Helicobacter pylori*, meist vom MALT-Typ, meist niedrigmaligne, späterer Übergang in hochmaligne Histologie möglich).

6.3 Staging

Primärtumor

UICC, AJCC, 6. Auflage 2002

- **Tis:** intraepithelialer Tumor ohne Invasion der Lamina propria
- **T1:** Infiltration von Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa (18 % LK+)
 - T1a: Infiltration von Lamina propria oder Muscularis mucosae
 - T1b: Infiltration der Submukosa
- **T2:** Infiltration von Muscularis propria
- **T3:** Infiltration der Subserosa
- **T4:** Perforation der Serosa oder Infiltration von benachbarten Strukturen
 - T4a: Perforation der Serosa
 - T4b: Infiltration von benachbarten Strukturen

Intramurale Ausbreitung in Duodenum oder Ösophagus wird ebenfalls nach der höchsten Eindringtiefe klassifiziert, darüber hinaus kein Höherstaging.

Ausbreitung im Ligamentum gastrocolicum oder Ligamentum gastrohepaticum ohne Perforation des viszeralen Peritoneums wird als T3 klassifiziert.

Lymphknoten

- **N0: keine regionären LK-Metastasen** (für pN0 müssen nach S3-Leitlinie mind. 16 LK reseziert worden sein)
- **N1:** Metastasen in 1–2 regionären LK
- **N2:** Metastasen in 3–6 regionären LK
- **N3:** Metastasen in ≥ 7 regionären LK
 - N3a: Metastasen in 7–15 regionären LK
 - N3b: Metastasen in ≥ 16 regionären LK

Fernmetastasen

- **M0: keine Fernmetastasen**
- **M1:** Fernmetastasen

Fernmetastasen schließen peritoneale Aussaat und positive Peritonealzytologie mit ein, sofern sie nicht per continuitatem entstanden sind

Stadien

- **0:** Tis.
- **I:** T1–2 N0 M0
- **IIA:** T1–2 N1–3 M0
- **IIB:** T3–4a N0 M0
- **III:** T3–4a N0–3 M0
- **IV:** T4b N0–3 M0, T1–4 N0–3 M1

INFO

Neuroendokrine Tumoren: Gastrinom

Therapie: OP.

Adjuvante Therapie: keine gesichert, RT + 5-FU kann für R1 und N+ erwogen werden.

6.4 Therapie

Die Chirurgie stellt die einzige kurative Behandlungsoption beim Magenkarzinom dar, in aller Regel in Form einer kompletten oder partiellen Gastrektomie (65 % sind operabel, davon ca. 75 % R0-operabel [Siewert, Abstract, 1998]). Parallel sollte nach Vorgaben der S3-Leitlinie (aktuell in Überarbeitung; letzter Stand 02/2012) mindestens eine Zweifeld-LK-Dissektion (LK-Dissektion an großer

und kleiner Kurvatur sowie an Truncus coeliacus, Milzarterie und Milzhilus) durchgeführt werden. Zusätzlich erfordert eine Tumorlokalisation an der großen Kurvatur häufig Splenektomie und Omentektomie. Bisher war unklar, in welchem Umfang eine elektive LK-Resektion durchgeführt werden soll. Trotz der Empfehlung zur D2-Resektion konnte in mehreren randomisierten Studien kein Überlebensvorteil für die ausgedehnte D2-im Vergleich zur D1-Resektion gezeigt werden (z. B. Hartgrink et al., JCO, 2004; Cuschieri et al., Br J Cancer, 1999). Möglicher Vorteil für bestimmte Subgruppen (vgl. Siewert, Ann Surg, 1998).

Bei funktioneller Inoperabilität kann bei lokal begrenzten Tumoren in Analogie zum Ösophaguskarzinom eine definitive Radiochemotherapie durchgeführt werden; allerdings gibt es hierfür keine klare Evidenz.

Adjuvante Therapie

Postoperative Radiotherapie: Heute weitgehend obsolet. In älteren Studien kein Benefit der alleinigen Strahlentherapie bzgl. Überleben, aber Reduktion der lokalen Rezidive durch RT.

Postoperative Radiochemotherapie: Aufgrund mehrerer Phase-III-Studien zunehmend in den Hintergrund gedrängt, aber möglicherweise für bestimmte Subgruppen vorteilhaft.

- **INT0116 (Macdonald et al., NEJM, 2001):** Evaluation einer adjuvanten RChT (45 Gy) mit 5 Zyklen 5-FU/Leucovorin bei Patienten mit Magenkarzinom (80 %) oder AEG-Tumoren (20 %) ab Stadium I. Signifikante Verbesserung des mittleren Gesamtüberlebens von 27 auf 36 Monate durch adjuvante RChT (kein Benefit für Patienten mit diffuser Histologie). Persistenter Vorteil bzgl. lokaler Kontrolle und Gesamtüberleben auch im längeren Verlauf (Smalley, JCO, 2012). Allerdings mehrere Einschränkungen: Insgesamt erhielten nur 10 % der Patienten eine adäquate D2-Resektion, > 50 % sogar eine D0-Resektion; daher im Kontrollarm hohe Rezidivraten. Aufgrund von Toxizitäten konnte die RChT nur in 64 % protokollgemäß appliziert werden. Daher heute Empfehlung am ehesten nur bei Patienten ohne D2-Resektion.
- **ARTIST Trial (Park et al., JCO, 2015):** Nach D2-Resektion konnte hier kein Vorteil der Hinzunahme

me einer RT zur adjuvanten ChT mit 6 Zyklen Capecitabin gesehen werden. In der Subgruppenanalyse allerdings Hinweise auf Vorteile bei Patienten mit intestinalem Subtyp und bei nodal positiven Tumoren. Der ARTIST-II Trial evaluiert aktuell einen möglichen Vorteil der adjuvanten RChT bei N+.

Andere Studien konnten einen Überlebensvorteil der adjuvanten RChT im Vergleich zur alleinigen OP auch nach D2-Resektion zeigen (z. B. Kim et al., IJROBP, 2005). Trotzdem ist nach deutscher S3-Leitlinie die adjuvante RChT nach R0- und D2-Resektion kein Standard. Überlebensdaten der randomisierten CRITICS-Studie zum Vergleich der adjuvanten RChT mit der alleinigen ChT in dieser Situation zeigten bisher keinen Unterschied (Cats et al., 2011). Bei D0/D1-Resektion oder in Hochrisikosituationen (z. B. bei > 25 % befallenen LK) kann eine postop. RChT trotzdem sinnvoll sein, wenn präoperativ keine ChT begonnen wurde.

Perioperative Chemotherapie: Nach Publikation des MAGIC Trial mittlerweile am weitesten verbreitetes adjuvantes Therapieverfahren. Nach Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie kann bei sonografisch gesichertem uT2-Stadium und soll bei uT3/T4-Stadium eine solche Therapie durchgeführt werden.

- **MAGIC Trial (Cunningham et al., NEJM, 2006):** Patienten mit Magenkarzinomen im Stadium II/III profitierten signifikant von der perioperativen ChT mit 6 Zyklen Epirubicin, Cisplatin und 5-FU (jeweils 3 Zyklen prä- und postop.) hinsichtlich 5-Jahres-Überleben (36 vs. 23 %). Im insgesamt heterogenen Kollektiv signifikante Verbesserung hinsichtlich Downstaging und R0-Resektionen. Damit gute Evidenz für die alleinige ChT in der Adjuvanz. Allerdings konnten in der Studie nur 40 % der Patienten protokollgemäß behandelt werden. Es lässt sich aus dieser Studie keine direkte Überlegenheit der alleinigen ChT gegenüber der adjuvanten RChT ableiten.

Vergleichbare Daten werden aus der französischen ACCORD07-Studie erwartet (bisher noch unpubliziert).

Neoadjuvante Therapie

Insbesondere bei Tumoren des gastroösophagealen Übergangs indiziert. Bei AEG Typ Siewert I–II soll

eine neoadjuvante Behandlung analog der Daten beim Ösophaguskarzinom erfolgen, beim Typ Siewert III kann ebenfalls nach NCCN-Guideline eine neoadjuvante RChT erfolgen. Beim reinen Magenkarzinom nach S3-Leitlinie keine Indikation zur neoadjuvanten RChT.

Aktuelle Leitlinie

S3-Leitlinie (Stand 02/2012) und NCCN-Guideline (Stand 03/2016):

Trotz der positiven Ergebnisse der MAGIC-Studie wird allgemein konzediert, dass Höchststadiokopatienten darüber hinaus von einer adjuvanten RChT profitieren dürften. Daher nach aktuellen NCCN-Guideline (aktueller Stand 03/2016) und deutscher S3-Leitlinie (aktueller Stand 02/2012) Indikation zur adjuvanten RChT nach R1/R2-Resektion ohne Möglichkeit der Nachresektion. Nach Subgruppenanalyse des ARTIST Trial ggf. auch Vorteil für N+.

Metastasiertes Karzinom

Vor Beginn einer Systemtherapie Empfehlung zur Her2-Bestimmung, um Einsatz von Trastuzumab zu evaluieren.

Standardtherapie nach S3-Leitlinie ist eine Kombinationsbehandlung mit platinhaltigen Substanzen (Cisplatin, alternativ Oxaliplatin) und 5-FU/Capecitabin. Die Hinzunahme von Docetaxel (DCF) hat bei jüngeren Patienten zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens geführt, ist aber mit höheren Toxizitäten verbunden. Cisplatin kann alternativ gegen Irinotecan ausgetauscht werden. Bisher kein klarer Stellenwert von Targeted Agents oder Immuntherapien (nach S3-Leitlinie soll insbesondere keine Behandlung mit EGFR- oder VEGFR-Inhibitoren außerhalb von Studien erfolgen).

6.5 Radiotherapie

EORTC-Konsensusrichtlinien für die Zielvolumendefinition nur für die neoadjuvante RT beim Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (Matzinger et al., *Radiother Oncol*, 2009), Orientierung daher häufig an der INT0116-Studie (> Kap. 6.4).

Zur Zielvolumendefinition ist aufgrund der stark variablen Anatomie eine präoperative CT-Bildgebung des Magens sinnvoll, um postoperativ Informationen über Tumorlage/-bett zu erhalten.

- Kein GTV aufgrund der am ehesten adjuvanten Situation
- Restmagen möglichst leer; Resektionsränder mit 2 cm Sicherheitssaum; Einfassen des ehemaligen Tumorbettes (präop. CT) und der regionären LK-Stationen auf Basis der Empfehlungen der JROSG (JGCA 2011)
- PTV: CTV mit 0,5–1 cm Margin, ggf. mehr.

Dosierung je nach Lage der Risikostrukturen 45–50,4 Gy (nach Vorgaben der NCCN-Guideline), zusätzlich ggf. Boost auf Restbefund bei inkompletter Resektion. Palliative RT (z. B. hämostyptisch) mit 30–36 Gy (3 Gy ED).

CAVE

Dosisvorgaben für Risikoorgane (orientiert an QUANTEC-Vorgaben und NCCN-Guideline):

- Leber (60 % < 30 Gy, mittlere Dosis < 25 Gy)
- Nieren (mind. $\frac{2}{3}$ einer Niere < 20 Gy)
- Herz ($\frac{1}{3}$ < 40 Gy, idealerweise minimale Belastung der Ventrikel, insbesondere bei zeitnaher Verwendung von Anthrazyklinen)
- Rückenmark (max. 45 Gy)

Kaum gastrische Spätnebenwirkungen bis 50 Gy, darüber ansteigend, 5–15 % Nebenwirkungen bei 60 Gy.

6.6 Ergebnisse

Insgesamt in den letzten Jahren zunehmend verbesserte Prognose, aber immer noch insgesamt schlecht mit 5–15 % 5-Jahres-Überleben: Im Magic Trial 36 % 5-Jahres-Überleben nichtmetastasierter Patienten durch OP und perioperative ChT (Prognose verschlechtert sich deutlich mit zunehmender Infiltrationstiefe, was in der neuen TNM- u. UICC-Klassifikation von 2017 stärker berücksichtigt wurde): beim Frühkarzinom (T1 N0) > 85 %, bei N+ nur noch ca. 20 %.

30–60 % lokale/lokoregionäre Rezidive (davon 50 % inkl. lokaler Peritonealkarzinose), bis 40 % Fernmetastasen.

IORT bisher nicht aussagekräftig evaluiert. Ergebnisse der großen Studien: s. o.

6.7 Neue Trends

In den letzten Jahren zahlreiche Studien vorwiegend mit dem Ziel, die ChT bei metastasierten Patienten zu verbessern. Neben der Einführung von Docetaxel-haltigen Regimes (> Kap. 6.4) zunehmende Evaluation von Targeted Agents und Immuntherapeutika. Gute Daten für Trastuzumab bei Her2-überexprimierenden Karzinomen im ToGA Trial (Bang et al., Lancet, 2010); dagegen EGFR-Inhibitoren in mehreren Phase-III-Studien ohne Benefit. Kein Vorteil durch VEGFR-Inhibitoren wie Bevacizumab (vgl. AVAGAST Trial; Ohtsu, JCO, 2011). Aktuell Evaluation von PD1-/PD-L1-Inhibitoren sowie PARP-Inhibitoren; für beide Ansätze positive Daten aus Phase-II-Studien.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial, Lancet Oncol, 2018.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355:11–20.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001;345:725–30.
- Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z, et al. EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. Radiother Oncol 2009;92:164–75.
- Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. J Clin Oncol 2015;33:3130–36.

7.1 Allgemeines

7.1.1 Vorkommen

Kolorektale Karzinome sind weltweit die dritthäufigsten Tumoren (10⁶ Neuerkrankungen jährlich) und mittlerweile die zweithäufigste Krebstodesursache für beide Geschlechter.

Altersgipfel: Etwa 70 Jahre (90 % älter als 50 Jahre). **Inzidenz:** Variiert etwa 10-fach zwischen USA/Westeuropa (ca. 50/100.000 Einwohner) und Südostasien (5–7/100.000 Einwohner; Risikofaktoren!). Männer sind häufiger betroffen (Geschlechterverhältnis 60 : 40). Mortalität in den letzten 20 Jahren stetig fallend.

7.1.2 Risikofaktoren

Unterscheidung zwischen genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren. Zahlreiche genetische Syndrome sind bekannt, davon die meisten autosomal-dominant vererblich und zu Chromosomeninstabilität oder Mikrosatelliteninstabilität führend. Anteil genetischer Syndrome an der Gesamtzahl von kolorektalen Karzinomen > 5%. Chromosomen- und Mikrosatelliteninstabilität spielen aber auch bei sporadischen Karzinomen eine ursächliche Rolle.

Erbliche Risikofaktoren:

- **Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP, chromosomale Instabilität):** 1 % der kolorektalen Karzinome durch FAP. Ausgelöst durch Mutation im APC-Gen (Chromosom 5q, unterschiedliche Schwere je nach Mutation). 1/3 der FAP sind sporadisch, 2/3 sind autosomal-dominant vererbt (50 % Risiko, wenn erstgradig Verwandter erkrankt ist). **Inzidenz insgesamt:** 1 : 10⁴. Beginn mit multiplen Polypen im Kolon im Durchschnittsalter von 16 Jahren, Entstehung eines kolorektalen Karzinoms in 90 % der Fälle bis zum 45. Lebensjahr. Existiert auch als attenuierte Form mit verzögertem Verlauf.

- **Gardner-Syndrom:** phänotypische Variante der FAP mit Epidermoidzysten und Osteomen.
- **Turcot-Syndrom:** phänotypische Variante der FAP mit Mutation im APC-Gen oder durch Mutationen von hMLH1 und hPSC2 (vgl. HNPCC) verursacht.

- **Peutz-Jeghers-Syndrom:** Krebsassoziierte Phakomatose mit multiplen Polypen im Dün- und Dickdarm. Hohes Risiko für Krebsentstehung (Magen-, Darm-, Keimzelltumoren); durch Mutation der STK11 (Chromosom 19) verursacht.
- **Lynch-Syndrom:** autosomal-dominantes Krebs-syndrom (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, HNPCC), für ca. 3 % aller kolorektalen Karzinome verantwortlich, zusätzlich hohes Risiko für Ovarial-, Magen-, Nieren-, Hirntumoren. Rechte Kolonseite bevorzugt betroffen. Ursächlich Defekt der DNA-Mismatch-Reparatur (Mutationen in hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS2, dadurch Mikrosatelliteninstabilität), häufig durch Keimbahnmutation eines Allels und somatische Mutation des zweiten bedingt. Mittleres Alter bei Erkrankung 48 Jahre, aber bessere Prognose als bei spontanen kolorektalen Karzinomen (andere Entität?).

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen:

- **Colitis ulcerosa:** Risikoerhöhung um Faktor 5–15 bei Pancolitis, bei linksseitig begrenzter Colitis um Faktor 3. Möglicherweise zusätzliche Risikoerhöhung durch parallel vorliegende primär sklerosierende Cholangitis. Latenz von Erstdiagnose bis Tumorentstehung 8–15 Jahre.
- **Morbus Crohn:** unklarere Datenlage, aber möglicherweise der Colitis ulcerosa vergleichbare Erhöhung des relativen Risikos für kolorektale Karzinome bei Pancolitis.

Umwelteinflüsse:

- **Ernährungsgewohnheiten:** Rotes Fleisch, ballaststoffarme Diät (Schätzung der

WHO: ca. 50 % der kolorektalen Karzinome durch diätetische Maßnahmen wie ballaststoff- und vitaminreiche Ernährung vermeidbar).

- **Rauchen**
- **Alkohol**
- **Adipositas**

Entstehung spontaner kolorektaler Karzinome über Adenom-Karzinom-Sequenz (vgl. Vogelstein, NEJM, 1988). Zugrunde liegende Mechanismen können Mutationen verschiedener Gene und damit verbundenen „Loss of Heterozygosity“ sein.

7.1.3 Chemoprävention

Bisher keine generelle Empfehlung zur chemopräventiven Behandlung. Verschiedene Medikamente (nichtsteroidale Antirheumatika, postmenopausale Hormonsubstitution, ggf. auch Statine, Antioxidanzien, Angiotensin-II-Inhibitoren, Bisphosphonate) konnten jedoch in Beobachtungsstudien eine geringe bis mäßige Reduktion der Entstehung kolorektaler Karzinome in der Allgemeinbevölkerung zeigen.

7.1.4 Lokalisation

70 % der kolorektalen Karzinome im Kolon (davon 60 % Sigma und Zökum), 30 % im Rektum. Das Rektum beginnt etwa auf Höhe von S3, ca. 16–20 cm ab ano (ab dort kein Mesenterium mehr). Peritoneale Umschlagfalte – ca. 11–15 cm ab ano – stellt die Schwelle für die Änderung des Metastasierungsmusters dar (oberhalb weniger lokoregionäre Rezidive, mehr systemische/peritoneale Metastasen). Einteilung nach UICC (gemessen ab Anokutanlinie) in Karzinome des unteren (< 6 cm), mittleren (6–12 cm) und oberen (12–16 cm) Rektumdrittels.

7.1.5 Screening

Für das kolorektale Karzinom existieren gute Daten zum Stellenwert der Früherkennung. Prinzipiell wird diese für die asymptomatische Allgemeinbevölkerung ab dem 50. Lebensjahr empfohlen; eine Altersbegrenzung existiert nicht. Empfohlen sind nach Ausgangsuntersuchung Koloskopien (obligat mit digital-rektaler Untersuchung) in 10-jährigen Abständen (aufgrund der erwiesenen Kosteneffektivität von den Krankenkassen übernommen); die

Anwendung von Stuhltests auf okkultes Blut erübrigt sich dadurch und sollte nur bei Ablehnung der Spiegelung jährlich durchgeführt werden. Für Personen mit familiärer Belastung gelten strengere Empfehlungen. Alternative Verfahren wie CT-/MRT-Kolonografien, Kapselendoskopien und genanalytische Testssind keine indizierten Methoden zum Screening.

7.2 Histologie

Weit überwiegend Karzinome, davon 90 % Adenokarzinome. Klassifikation der kolorektalen Karzinome nach WHO-Kriterien (Adenokarzinome, adenosquamöse Karzinome, Spindelzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome, undifferenzierte Karzinome). In seltenen Fällen andere Histologien wie neuroendokrine oder mesenchymale Tumoren; Hamartome oder Lymphome sind sehr selten.

Vierstufiges, nicht einheitlich verwendetes Grading (G1–4); schlechtere Prognose für muzinöse und Siegelringkarzinome (G3) und Nichtadenokarzinome (G4, z. B. medulläre und undifferenzierte Karzinome).

Darüber hinaus mesenteriale Tumorknoten, lymphovaskuläre (L1), vaskuläre (V1) und perineurale (Pn1) Infiltration prognostisch ungünstig. Im Gegensatz dazu pathologische Komplettremission nach neoadjuvanter Therapie (pCR, ypT0 N0 M0) als prognostisch günstige Konstellation diskutiert, obwohl der Stellenwert nicht eindeutig ist (vgl. Habr-Gama et al., 2005).

7.3 Staging

7.3.1 UICC (8. Auflage, 2017)

Primärtumor

- **Tis:** Tumor in situ (Lamina propria infiltriert)
- **T1:** Submukosa infiltriert
- **T2:** Muscularis propria infiltriert
- **T3:** Subserosa infiltriert oder nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe infiltriert
- **T4:** Serosa durchbrochen oder Nachbarorgane infiltriert
 - T4a: viszerales Peritoneum perforiert
 - T4b: andere Organe direkt infiltriert

Lymphknotenmetastasen

- **N0:** keine LK-Metastasen (pN0 erst bei Entfernung von mind. 12 LK!)
- **N1:** 1–3 perikolische bzw. perirektale LK-Metastasen
 - N1a: Metastase in einem regionären LK
 - N1b: Metastasen in 2–3 regionären LK
 - N1c: Tumorknötchen/Satelliten im subserösen oder im nicht peritonealisierten perikolischen oder perirektalen Fettgewebe ohne LK-Metastasen
- **N2:** > 3 perikolische bzw. perirektale LK-Metastasen
 - N2a: Metastasen in 4–6 regionären LK
 - N2b: Metastasen in ≥ 7 regionären LK

Fernmetastasen

- **M0:** keine Fernmetastasen
- **M1:** Fernmetastasen
 - M1a: Metastasen auf 1 Organ beschränkt
 - M1b: Metastasen in > 1 Organ
 - M1c: Metastasen im Peritoneum mit/ohne Organmetastasen

7.3.2 Klinische Stadien nach UICC/ AJCC 2017

Die klinischen Stadien des kolorektalen Karzinoms zeigt > [Tab. 7.1](#).

Tab. 7.1 Klinische Stadien des kolorektalen Karzinoms

Stadium	Tumor	LK	Metastasen
0	Tis	N0	M0
I	T1,2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1,2	N1a	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T1,2	N2b	M0
	T2,3	N2a	M0
	T3,4a	N1	M0
IIIC	T3,4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1,2	M0
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
IVB	Jedes T	Jedes N	M1b
IVC	Jedes T	Jedes N	M1c

Metastasierung

- Kolonkarzinom metastasiert häufiger als Rektumkarzinom.
- Geringe Tendenz zur intramuralen Ausbreitung.
- Topik des LK-Befalls:
 - Mittleres und oberes Rektumdrittel: Nodi lymphatici rectales superiores, dann Nodi lymphatici mesenterii inferiores, LK an V. portae, paraaortale LK
 - Unteres Rektumdrittel: Nodi lymphatici rectales superiores et inferiores, d. h. auch Nodi lymphatici iliaci communes und LK an V. cava inferior (trifft auch für Analkanal zu, zusätzlich Nodi lymphatici inguinales superficiales)
- LK-Risiko: Insgesamt haben 30 % der Patienten pos. LK bei Erstdiagnose.
 - Bei T1 10 %.
 - Bei T2 mit tiefer Infiltration der Muscularis propria 35 %.
 - Bei T3 45 %.
 - T1/T2 mit schlechter differenzierten Tumoren oder L1/V1: 30–50 % (in diesem Fall radikale onkologische OP, > [Kap. 7.4](#)). Neben LK-Metastasen auch Risiko der diskontinuierlichen Tumorzellausbreitung im Mesorektum (dabei werden Manifestationen > 3 mm mit Anmutung eines LK als LK-Metastasen bezeichnet, ansonsten wird von einer Veneninfiltration ausgegangen).
- Bei < 5 % synchron M1 bei Erstdiagnose, insgesamt metastasieren ca. 30 % im Verlauf.
- Polypen beherbergen zu 5 % ein Karzinom. Bei Polyp < 1 cm: 1 %, bei Polyp > 2 cm: 40 %. Bei Polypen > 1 cm Karzinomentwicklungsrisiko über die Zeit: nach 5 J. 5 %, nach 10 J. 10 %, nach 15 J. 35 %.
- ¼ der Patienten mit Karzinom haben auch benigne Adenome. Synchrones Zweitkarzinom bei 2–5 % der Patienten.

7.4 Therapie

Die Therapie des kolorektalen Karzinoms erfolgt stadienadaptiert; prinzipiell Unterscheidung im therapeutischen Vorgehen zwischen Kolonkarzinomen und Rektumkarzinomen.

Prinzipiell operative Entfernung des makroskopisch erkennbaren Tumors mit ausreichend Sicherheitsabstand und Mitnahme des Mesokolons/-rektums (totale mesokolische/mesorektale Exzision – TME; MacFarlane, Ryall u. Heald, Lancet, 1993). Empfehlungen zu Sicherheitssäumen variieren nach Tumorage und neoadjuvanter Therapie. Lokale oder endoskopische Resektionsverfahren ohne Nachresektion nur bei pT1-Tumoren sinnvoll.

Die Lokalrezidivrate beim Kolonkarzinom hängt auch von der Lokalisation ab; sie ist im Bereich von Colon ascendens und descendens höher als in den mobilen Anteilen (Sigmoid und Transvers).

Die Relevanz eines tumorfreien zirkumferenziellen Resektionsrandes (Circumferential Resection Margin – CRM) wurde in mehreren Studien gezeigt. Die genaue Breite des CRM ist kontrovers, sollte wahrscheinlich aber > 1–2 mm betragen.

7.4.1 Kolonkarzinom

Operative Verfahren

Großzügige **operative Standardverfahren:** Hemikolektomie, erweiterte Hemikolektomie bei Flexuratumoren (da 25–40 % LK-Befall in benachbarter Zone), subtotale Kolektomie. Mitnahme des Mesokolons.

Chemotherapie

Beim Kolonkarzinom im Stadium II kann eine adjuvante fluorpyrimidinhaltige ChT (idealerweise oral mit Capecitabin) diskutiert werden, obwohl der absolute Nutzen nur zwischen 2 und 5 % liegt. Mehrere große Studien und Metaanalysen konnten nur eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, nicht jedoch des Gesamtüberlebens zeigen (z.B. Quasar Collaborative et al. 2007). Bisher wurde kein Benefit für Oxaliplatin-haltige Regimes nachgewiesen. Indikation zur adjuvanten ChT im Stadium II v.a. bei zusätzlichen Risikofaktoren (T4-Stadium, intraop. Tumoreinriss, OP als Notfalleingriff, insuffiziente LK-Dissektion < 12 LK).

Im Stadium III ist eine adjuvante ChT grundsätzlich indiziert. Mehrere Metaanalysen zeigten einen Überlebensvorteil der adjuvanten ChT bei N+, z.B. die Metaanalyse von Gill et al. (Gill et al., JCO, 2004). ChT möglichst Oxaliplatin-basiert (FOLFOX), da

dadurch eine Verbesserung des Überlebens um ca. 4 % gegenüber alleiniger fluorpyrimidinhaltiger ChT gezeigt wurde (de Gramont et al., ASCO, 2007). Bei Kontraindikationen gegen Oxaliplatin alternativ Capecitabin (Twelves et al., NEJM, 2005).

Aktuelle Leitlinie

Leitlinienempfehlung:

- Stadium II: ggf. adjuvante ChT (v. a. bei Risikofaktoren) – fluorpyrimidinhaltig
- Stadium III: adjuvante ChT – FOLFOX

Radiochemotherapie und RT

Die RT und RChT haben in der neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms keinen Stellenwert. In älteren retrospektiven Analysen gute Daten für die lokale Kontrolle von T4-Tumoren nach adjuvanter RT (bei Adhärenz an Umgebungsstrukturen), aber keine aussagekräftigen Phase-III-Daten vorhanden, kein Benefit durch die Hinzunahme der RT zur adjuvanten ChT in der RTOG 92–03-Studie, aber geringe Power (Martenson et al., JCO, 2004).

In der Rezidiv- oder metastasierten Situation Entscheidung zur RT oder RChT im individuellen Konzept.

7.3.2 Karzinoid

Allgemeines

Tumor der neuroendokrinen APUD-Zellen. Gliederung nach sezerniertem Hormon:

- Insulinom
- Glukagonom
- VIPom (vasoaktives intestinales Polypeptid): Verner-Morrison-Syndrom
- Gastrinom: Zollinger-Ellison-Syndrom
- Appendix-Karzinoid (Serotonin): typisches Karzinoidsyndrom

Vorkommen

Inzidenz: 0,5–1/10⁵. Keine Geschlechtsunterschiede. Typisches Karzinoidsyndrom (Flush, Diarrhö, anfallsweise Atemnot) nur in 10 % der Fälle, jedoch einzelne Symptome des Karzinoidsyndroms bei > 50 % der Fälle; in 50 % Rechtsherzkomplikationen.

Lokalisation

90 % im GI-Trakt (und Pankreas), 10 % an anderen Lokalisationen (Lunge, Thymus). Häufigste GI-Lokalisationen Appendix (40 %) und Jejunum/Ileum (30 %), ca. 15 % im Rektum lokalisiert.

Pulmonale Manifestation

Sehr selten (< 10 % aller Karzinoide), gemäß neuer WHO-Klassifikation Einteilung in **typische** (90 %) und **atypische** (10 %) Karzinoide. Typische Karzinoide bilden selten Fernmetastasen, daher gute Prognose (90–100 % 5-JÜ), atypische metastasieren häufig und haben nur 25–70 % 5-JÜ.

Diagnostik

- **Bluttests auf Chromogranin A und Hormonmetabolite** (z. B. 24-h-Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure bei Appendix-Karzinoid)
- **Somatostatinrezeptor-Szintigrafie:** Karzinoide verfügen zu über 80 % über Somatostatinrezeptoren, die auch vom synthetischen Analogon Octreotid besetzt werden. Daher Nachweis von Karzinoidmanifestationen mit hoher Sensitivität und Spezifität durch radioaktiv markiertes Octreotid. Alternativ ^{131}Jod -Metajodobenzylguanidin (MIBG)-Szintigrafie. Möglichkeit der entsprechenden PET/CT-Bildgebungen.

Therapie

- **Appendix:** Appendektomie für Tumor < 1 cm (kaum LK-Befall), ansonsten Hemikolektomie mit LK-Resektion.
- **Magen und Duodenum:** Lokale Exzision für Tumor < 1 cm, ansonsten onkologische OP wie für Karzinom.
- **Dünndarm:** Dünndarmresektion mit Mesenterium (LK-Resektion).
- **Rektum:** Tumor < 1 cm lokal ablativ Verfahren (kaum LK-Befall), bei Tumor > 1 cm onkologische OP wie für Rektumkarzinom inklusive LK-Resektion. Resektion solitärer Lebermetastasen.
- **Lunge:** Operative Therapie wie für andere Lungentumoren (inklusive mediastinaler LK-Resektion). Für typische Karzinoide Resektion auch bei N+ wahrscheinlich ausreichend (< 10 % Risiko

für Entwicklung von Fernmetastasen). Gegebenenfalls adjuvante RT (analog NSCLC bei N2) oder ChT, z. B. mit Cisplatin/Etoposid (analog SCLC); Benefit adjuvanter Behandlungen sowohl für typische als auch atypische Karzinoide in Studien ist nicht gesichert.

- **Palliation:** Somatostatinanaloga (Octreotid) bei Vorliegen von Metastasen bzw. bei systemischer Symptomatik. Alternativ Therapieversuch mit alpha-Interferon oder Serotoninantagonisten (z. B. Methysergid). ChT mit schlechten Ansprechraten. Insgesamt schlechte Prognose im metastasierten Zustand.

7.4.3 Rektumkarzinom

Operative Verfahren

Anteriore Rektumresektion: kann durchgeführt werden, wenn Tumor ausreichend proximal (ca. > 2 cm) der Linea dentata lokalisiert ist. Vorteil des häufig möglichen Kontinenterhalts.

Abdominoperineale Rektumresektion: Inkontinenz-OP bei Invasion des Sphinkters, Sphinkterschwäche, Lokalisation innerhalb 5 cm von der Linea dentata bei schlechter Differenzierung. Distaler Sicherheitsabstand 1–2 cm für G1/G2, ggf. mehr für schlecht differenzierte Karzinome. Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie kann ein aboraler Sicherheitsabstand von 0,5 cm akzeptiert werden.

Obligate **Exzision des Mesorektems** (totale mesorektale Exstirpation [TME] mit besserer Prognose; McFarlane, Ryall u. Heald, Lancet, 1993) mit horizontaler Durchtrennung des Mesorektems (kein „Coning“) und ohne Beschädigung bei Tumoren des oberen Drittels bis 5 cm distal des makroskopischen Tumorrandes, bei Tumoren des mittleren und unteren Drittels bis zum Beckenboden; Schonung des Plexus hypogastricus superior, der Nn. hypogastrici und der Plexus hypogastrici inferiores.

Exzision **von mind. 12 LK**, (S3-Leitlinie); N0-Patienten mit insuffizienter LK-Dissektion mit schlechterer Prognose (Tepper et al., JCO, 2001).

Bei hereditären Syndromen (FAP, HNPCC) subtotale Kolektomie mit ileorektaler Anastomose.

Karzinom im Adenom: keine weitere Therapie nötig, wenn > 2 mm im Gesunden entfernt, Grading < G3 und keine L1-Situation vorliegt, da dann < 3 %

LK-Metastasierungsrisiko. In allen anderen Fällen onkologische Nachresektion.

T1: Lokale Exzision u. U. ausreichend, wenn Tumor < 4 cm und < 8 cm ab ano, gut differenziert und mobil ist. Endosonografisch cN0 Voraussetzung. Gegebenenfalls Nachresektion bei Risikofaktoren (schlechte Differenzierung, L1, V1).

7.5 Radiotherapie

7.5.1 Indikation

Rezidive beim Rektumkarzinom treten überwiegend lokal auf. In der älteren Minnesota Reoperation Series zeigten 46 % der Patienten lokoregionäre und nur 8 % distante Rezidive (Gunderson u. Sosin, Cancer, 1974). Daher Fokus vieler Studien zum Einsatz perioperativer Therapien auf optimaler Lokaltherapie. Durch Hinzunahme neoadjuvanter Verfahren Senkung der Lokalrezidive um 5–18 %; bei maximaler Lokaltherapie beispielsweise in der Dutch Colorectal Cancer Group Study Rezidivraten von insgesamt nur 6 % (Kapiteijn et al., NEJM, 2001). Dadurch auch Verbesserung des Gesamtüberlebens erreichbar (z. B. 8 % absoluter Benefit im Swedish Rectal Cancer Trial; Folkesson et al., JCO, 2005).

Nach aktueller S3-Leitlinie erfolgt die Therapie des Rektumkarzinoms stadienadaptiert: Bei Patienten in UICC-Stadium II (T3–4 N0) oder III (T1–4 N+) sollte zur Reduktion lokaler Rezidive regelhaft eine neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie durchgeführt werden (Ausnahme: Tumoren des oberen Rektumdrittels, hier ggf. Behandlung analog zum Kolonkarzinom). Details zur Leitlinienempfehlung und den einzelnen Verfahren sind im Folgenden angegeben.

7.5.2 Arten der Radiotherapie

Alleinige Radiotherapie

Die alleinige Radiotherapie ist nach aktuellen Daten in kurativer Intention nicht mehr indiziert. Früher bei tief sitzenden kleineren Tumoren und niedriger Risikokonstellation gelegentlich als Brachytherapie durchgeführt.

Bei fehlenden sonstigen Therapieoptionen (schlechter AZ, keine OP- oder Chemotherapiefähigkeit) kann bei symptomatischen Tumoren (Blutung, Stenose etc.)

eine alleinige Radiotherapie in palliativer Intention diskutiert werden. Eine lokale Kontrolle kann bei fortgeschrittenen Tumoren durch alleinige RT mit 50 Gy nur in ca. 5–10 % erreicht werden.

Präoperative Radiotherapie

Präoperative Radiotherapie heute in aller Regel als Kurzzeitschema (5×5 Gy) auf der Basis des Swedish Rectal Cancer Trial (Pahlman, NEJM, 1997), des Dutch Colorectal Cancer Group Trial (Kapiteijn et al., NEJM, 2001) und der polnischen Studie von Bujko et al. (Bujko et al., Br J Surg, 2006).

Keine Indikation zur alleinigen neoadjuvanten normofraktionierten RT. Ältere Kombinationsschemata (z. B. 1×5 Gy präop. und 45 Gy postop. analog der RTOG 8115-Studie sind heute obsolet.

Indikation zur Kurzzeitvorbestrahlung

Die präop. Kurzzeit-RT hat prinzipiell das Ziel, bei allen primär operablen Tumoren eine verbesserte lokale Kontrolle zu erreichen, v. a. durch Sterilisation vitaler Tumoranteile und versprengter Tumorzellen vor OP. Ein echtes Downsizing wird in aller Regel im Gegensatz zur präop. normofraktionierten Radiochemotherapie aber nicht erreicht (in seltenen Fällen beobachtete Volumenabnahme nach Kurzzeit-RT in aller Regel durch Verlust der tumorinfiltrierenden Lymphozyten bedingt). Eine OP sollte prinzipiell zeitnah nach Kurzzeit-RT erfolgen; die Verzögerung der OP resultiert zwar in um ca. 10 % verbesserten pCR-Raten, geht aber mit erhöhten Raten an schwerwiegenden radiogenen Toxizitäten einher.

In älteren Studien Verbesserung der Rezidivraten nach präop. Kurzzeit-RT im Vergleich zur normofraktionierten postop. RT (Uppsala Trial: Pahlman u. Glimelius, Ann Surg, 1990) oder im Vergleich zur alleinigen OP (Stockholm I- und II-Studien: Holm et al., Cancer, 1996) bei geringer Spättoxizität von Blase und Dünndarm.

Daher Untersuchung der präop. Kurzzeit-RT in mehreren großen randomisierten Studien:

- **Swedish Rectal Cancer Trial** (Swedish Rectal Cancer et al., 1997): neoadjuvante Kurzzeit-RT (5×5 Gy in 1 Wo.) vs. alleinige Operation, allerdings nicht als TME. Deutliche Senkung der Lokalrezidive durch Vorbestrahlung (27 % vs. 11 %),

dadurch deutlich verbessertes Gesamtüberleben nach 13 Jahren (38 % vs. 30 %; Folkesso et al., JCO, 2005). Der beobachtete Effekt war v.a. bei Tumoren des unteren Rektumdrittels zu beobachten. Patienten im Stadium I profitierten nicht von der neoadj. Kurzzeit-RT. Toxizität durch Vorbestrahlung leicht erhöht, aber insgesamt gute Lebensqualität.

- **Dutch Colorectal Cancer Group Trial (Kapiteijn et al., NEJM, 2001):** neoadjuvante Kurzzeit-RT (5 × 5 Gy in 1 Wo.) vs. alleinige Operation mittels TME, damit vergleichbares Design zum Swedish Rectal Cancer Trial. Ebenfalls deutliche Senkung der hier bereits durch TME geringeren Rezidivraten (11 % vs. 6 %). Im Stadium I kein klarer Benefit durch präop. Kurzzeit-RT (0,5 % vs. 1 %), kein Benefit für Tumoren des oberen Rektumdrittels durch Vorbestrahlung. Präop. Kurzzeit-RT mit höherer Spättoxizität bezüglich Stuhlinkontinenz und rektalen Blutabgängen, aber ebenfalls weiter akzeptable Lebensqualität (Peeters et al., Ann Surg, 2007). Ein Vorteil der Kurzzeit-RT für das Gesamtüberleben zeigte sich erst nach 10 Jahren für Patienten mit nodal positiven Tumoren (Stadium III) und negativem zirkumferenziellen Resektionsrand (CRM; Van Gijn et al., Lancet Oncol, 2011). Auf der Basis dieses Trial Überlegungen zur Behandlung von Tumoren des oberen Rektumdrittels analog der Kolonkarzinome.
- **MRC-CR07-Studie (Sebag-Montefiore et al., Lancet, 2009):** Überprüfung eines risikoadaptierten Vorgehens bei der neoadj./perioperativen Therapie. Randomisierung zwischen neoadj. Kurzzeit-RT mit TME und primärer TME mit ggf. adj. RChT mit 5-FU nur bei Patienten mit CRM < 1 mm. Reduktion der Lokalrezidivraten um absolut 6 % durch obligate neoadj. RT, dadurch auch Verbesserung im krankheitsfreien Überleben. Kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen beiden Armen. Damit prinzipielle Sinnhaftigkeit der neoadj. Kurzzeit-RT bei allen Patienten im Stadium II/III ohne Therapieanpassung auf der Basis bestimmter Risikofaktoren.

Bei den aktuellen Rezidivraten von ca. 5–10 % nach alleiniger TME müssen ca. 20 Patienten neoadj. bestrahlt werden, um ein Rezidiv zu verhindern. Aufgrund dieser hohen NNT (Number Needed to Treat) wird von chirurgischer Seite häufig gegen die neoadj. RT argumentiert. Beim gezeigten Überlebensvorteil der Vorbestrahlung für Patienten insbesondere in Stadium III sollte dies allerdings kein Argument sein.

Nach neoadj. Kurzzeit-RT sollte die Operation zeitnah (üblicherweise innerhalb 1 Wo.) erfolgen. In der Stockholm-III-Studie konnte allerdings eine sehr gute Verträglichkeit der neoadj. RT mit nach 4–8 Wo. verzögert erfolgender OP gezeigt werden; die Akuttoxizität war durch die Verzögerung erhöht, aber die postop. Morbidität signifikant reduziert (Erlandsson et al., Lancet Oncol, 2017). Damit ggf. auch verzögerte OP nach neoadj. Kurzzeit-RT sinnvoll.

Indikationen zur konventionell fraktionierten präoperativen Radiochemotherapie

Bei großen, tief infiltrierenden oder sphinkternahen Tumoren durch alleinige neoadj. (Kurzzeit-)RT kein Downstaging möglich (s. o.), daher historisch erhöhtes Risiko für inkomplette Resektionen oder Inkontinenz-OP mit dauerhafter Stomaanlage. Hier prinzipiell Indikation für neoadj. kombinierte Radiochemotherapie mit dem Ziel eines echten Downstagings. In einer polnischen Phase-III-Studie konnte im randomisierten Vergleich zwischen präop. Kurzzeit-RT und präop. RChT ein signifikant besseres Downsizing und damit verbunden bessere Raten an R0-Resektionen durch Hinzunahme der Chemotherapie gezeigt werden (Bujko et al., 2004).

Allerdings ist insbesondere die Rolle des Sphinktererhalts nach neoadj. Radiochemotherapie kontrovers. In älteren Studien v.a. bei kleineren Tumoren hohe Rate an Sphinktererhalt in Patienten, die primär nicht sphinktererhaltend operabel gewesen wären (z. B. im Lyon Trial). In der polnischen Phase-III-Studie (s. o.) konnte zwischen präop. Kurzzeit-RT und präop. RChT kein signifikanter Unterschied bzgl. Sphinktererhalt gezeigt werden. Alternativ kann heute Patienten mit kleinen Karzinomen des unteren Drittels eine intersphinkteräre Rektumresektion mit koloanaler Anastomose angeboten werden (Voraussetzung: suffiziente Sicherheitsabstände, Puborektalisschlinge nicht infiltriert).

INFO

Die perioperative RT kann eine suboptimale OP nicht kompensieren, aber bei optimaler Chirurgie das onkologische Outcome verbessern.

In verschiedenen Studien nach neoadj. kombinierter RChT im Resektionspräparat bis zu 20 % pathologische Komplettremissionen (pCR). Diese werden als prognostisch günstige Konstellation diskutiert, obwohl der Stellenwert noch nicht eindeutig geklärt ist (vgl. Habr-Gama et al., J Gastrointest Surg, 2005).

Mehrere große Phase-III-Studien haben Stellenwert und Design der neoadj. RChT untersucht:

- CAO/ARO/AIO-94-Studie (Sauer et al., 2004): Randomisierung zwischen neoadj. RChT mit 5-Fluorouracil (+ adj. 4 Zyklen 5-FU) vor TME vs. TME mit adj. RChT mit 5-FU. In dieser Studie signifikantes Downstaging und verbesserte lokale Kontrolle durch neoadj. RChT, aber kein signifikanter Unterschied im Überleben und den Metastasierungsraten. Im Gegensatz zum Dutch Trial (s. o.) profitieren alle Tumorlokalisationen von der neoadj. RChT. Im Vergleich zur adj. RChT geringere Rate an höhergradigen Spättoxizitäten durch die neoadj. Behandlung (27 vs. 40 %), aber gleiche Raten an Sphinktererhalt nach OP. In beiden Armen 10-Jahres-Überleben von ca. 60 % (Sauer et al., JCO, 2012), pCR-Rate von 8 % durch neoadjuvante RChT.
- CAO/ARO/AIO-04-Studie (Roedel et al., Lancet Oncol, 2012): Untersuchung zum Stellenwert einer intensivierten Systemtherapie bei der neoadj. RChT. Randomisierung zwischen neoadj. RChT mit 5-FU (analog CAO/ARO/AIO-94-Studie) mit 4 adj. Zyklen 5-FU und neoadj. RChT mit 5-FU und Oxaliplatin mit 8 adj. Zyklen Oxaliplatin/5-FU. Hinzunahme von Oxaliplatin verbesserte die pCR-Raten um ca. 5 % bei vergleichbarer °III/°IV-Toxizität. Im Langzeitverlauf auch Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens um ca. 5 % bei fehlendem Vorteil für das Gesamtüberleben durch Oxaliplatin (Roedel et al., Lancet Oncol, 2015). Der Zusatz von Oxaliplatin wurde auch in zwei anderen Studien im Hinblick auf den Surrogatparameter pCR untersucht. Während die amerikanischen NSABP R04-Studie keine verbesserten pCR-Raten zeigte, erhöhte Oxaliplatin in der ACCORD12-Studie die pCR um ca. 5 % (O'Connell et al., JCO, 2014; Gerard, JCO, 2010).
- Die amerikanische NSABP R04-Studie konnte durch Zusatz von Oxaliplatin keinen Unterschied in der pCR als Surrogatmarker für eine verbesserte Prognose zeigen, allerdings ist der Stellenwert der pCR hier umstritten (O'Connell, JCO, 2014).

- Rektum-III-Studie (Hofheinz et al., Lancet Oncol, 2012): Vergleich zwischen infusionalem 5-FU und oralem Capecitabin in der neoadj./adj. RChT des Rektumkarzinoms. Gesamtüberleben und lokale Kontrollraten in beiden Armen vergleichbar, aber weniger Fernmetastasen im Capecitabin-Arm (nur beschränkt verwertbar bei Nichtunterlegenheits-Design).

Nach aktueller S3-Leitlinie (aktueller Stand 06/2013) sollte bei neoadj. erfolgter RChT auch eine adj. ChT (üblicherweise mit 5-FU/Capecitabin) erfolgen. Allerdings zeigt die Langzeitanalyse der EORTC-22921-Studie (auf der diese Empfehlung basiert) im Vergleich zur engmaschigen Nachsorge keinen Vorteil mehr für die adj. Systemtherapie (Bosset et al., Lancet Oncol, 2014).

Die Applikation von 5-FU wird heute abweichend von der CAO/ARO/AIO-94-Studie häufig als kontinuierliche Infusion („O'Connell-Schema“, 225–300 mg/m² KOF/d) über eine Baxter-Pumpe appliziert; dadurch bessere Verträglichkeit (O'Connell et al., NEJM, 1994).

Der Zeitpunkt der Resektion nach neoadj. RChT liegt üblicherweise zwischen 4 und 8 Wochen. Ein längeres Intervall von 11 Wochen bis zur OP ging in der randomisierten GRECCAR-6-Studie bei erhöhter Toxizität mit keiner zusätzlichen Verbesserung der pCR-Raten einher (Lefevre et al., JCO, 2016).

INFO

Quintessenz

Bei allen Patienten im Stadium II/III (ggf. Ausnahme: Tumorlokalisation im oberen Drittel) sollte entweder eine neoadj. Kurzzeit-RT oder eine neoadj. RChT erfolgen. Die Wahl zwischen den Modalitäten sollte in Abhängigkeit von der Notwendigkeit eines adäquaten Downstagings erfolgen (cave: ggf. kein Unterschied in der Möglichkeit des operativen Sphinktererhalts). Ein risikoadaptiertes Vorgehen mit primärer OP und ggf. Nachbestrahlung sollte bei fehlendem Benefit und höherer Toxizität üblicherweise nicht gewählt werden.

Nach Kurzzeit-RT sollte die Operation zeitnah (üblicherweise innerhalb 1 Wo.) erfolgen, nach RChT wird üblicherweise bis zum Re-Staging (6–8 Wo.) vor OP gewartet. Die Dosis der neoadj. Kurzzeit-RT liegt auf der Basis von Studien üblicherweise bei 5 × 5 Gy innerhalb 1 Wo.; bei der neoadj. RChT werden Dosen zwischen 45 und 54 Gy (üblicherweise 50,4 Gy analog der CAO/ARO/AIO-94-Studie) appliziert.

Auch im Stadium IV existieren Ansätze zur neoadj. RChT, häufig sequenziell mit präoperativ 5×5 Gy, gefolgt von intensiver ChT (z. B. 6 Zyklen Capecitabin, Oxaliplatin, Bevacizumab). In Abhängigkeit vom Ansprechen ggf. OP aller verbliebenen Tumoreste mit potenziell kurativer Intention.

Postoperative Radiotherapie

Heute keine Empfehlung mehr zur alleinigen postop. Radiotherapie, ggf. mit Ausnahme nicht chemotherapiefähiger Patienten. Die postop. RT basiert auf historischen Studien vor Einführung der Kombinationstherapie; keine dieser Studien konnte allerdings einen Überlebensvorteil belegen (z. B. in der NSABP-R01-Studie); allerdings konnte eine Dosisabhängigkeit der Lokalrezidivraten gezeigt werden.

Postoperative Radiochemotherapie

Indikation zur adj. Radiochemotherapie bei allen Patienten im Stadium II/III, die keine neoadj. RChT erhalten haben, sowie allen Patienten mit inkompletter Resektion. Häufigste Indikation sind kleinere Tumoren (T1/2), bei denen intra-/postop. noch LK-Metastasen diagnostiziert wurden. Außer der schlechteren Lokalkontrolle bei erhöhter Toxizität durch die Adjuvanz sind neoadj. und postop. RChT bzgl. Überlebensraten gleichwertig.

Die postop. RChT sollte in Anlehnung an die CAO/ARO/AIO-94-Studie mit 5-FU oder Capecitabin erfolgen; in der NCCTG-86-47-51-Studie war hierbei die kontinuierliche Applikation von 5-FU der Bolusgabe hinsichtlich Gesamtüberleben überlegen; weniger Knochenmarktoxizität bei höheren Diarrhö-Raten (O'Connell, NEJM, 1994). Das früher konkomitant applizierte CCNU ist nach Publikation dieser Studie obsolet.

Die Bestrahlungsdosis sollte höher liegen als in der neoadj. Situation und > 54 Gy betragen (in der CAO/ARO/AIO-94-Studie $50,4$ Gy im Grundplan und weitere $5,4$ Gy Boost-RT); allerdings mit ansteigender Dosis deutliche Zunahme der Toxizität.

Primäre Radiochemotherapie

Die primäre Radiochemotherapie stellt kein etabliertes Behandlungsverfahren beim Rektumkarzinom dar. Allerdings wird immer wieder aufgrund der

üblicherweise beobachteten pCR-Raten von 15–20% (in einigen Arbeiten bis fast 40%) nach neoadj. RChT die Möglichkeit einer definitiven nicht operativen Therapie diskutiert. In einer prospektiven Observationsstudie wurde nach RChT mit 60 Gy in ca. 70% der Patienten eine klinische Komplettremission beobachtet; diese wurden im weiteren Verlauf ohne OP engmaschig nachgesorgt; es traten 16% Lokalrezidive bei im Vgl. zur OP gutem Kontinenterhalt und mit akzeptabler Spättoxizität auf (Appelt et al., Lancet Oncol, 2015). In einer weiteren Observationsstudie wurden 38% Lokalrezidive ohne OP bei signifikant besserem kolostomiefreiem Überleben beschrieben; der überwiegende Teil der nicht operierten Patienten konnte bei Rezidivdiagnose mittels Salvage-Therapie behandelt werden. Randomisierte Studien liegen zur Evaluation einer primären RChT bisher nicht vor.

Empfehlungen für die interdisziplinäre Therapie

MERKE

Zusammenfassung der aktuellen Therapieempfehlung

Die Therapie des Rektumkarzinoms erfolgt stadienadaptiert:

- UICC-Stadium I: alleinige OP (keine perioperative Therapie indiziert)
- UICC-Stadien II/III: neoadj. Radio- oder Radiochemotherapie
 - Ausnahme: bei Tumoren des oberen Drittels ggf. auch perioperative Therapie (analog Colon-Ca).
 - Ausnahme: T1/2-Tumoren mit präop. fraglichem LK-Befall (cNx) ggf. auch primäre OP mit adj. RChT (falls pN+).
 - Wenn Downsizing angestrebt wird, präop. Radiochemotherapie.
 - Wenn präop. Radiochemotherapie gegeben wurde, ist ebenfalls adj. ChT indiziert (unabhängig vom Stadium).
- UICC-Stadien II/III ohne neoadj. Therapie: adj. Radiochemotherapie
- Sonderfälle:
 - Bei R1-Resektion immer adj. Radiochemotherapie
 - Bei intraop. Tumoreinriss immer adj. Radiochemotherapie
 - Kein Stellenwert der adj. alleinigen Radiotherapie beim Rektumkarzinom (außer bei fehlender Chemotherapiefähigkeit)
- Radiochemotherapie und adj. Chemotherapie beim Rektumkarzinom mittels 5-FU (mit oder ohne Folsäure) bzw. Capecitabin

7.5.3 Metastasiertes kolorektales Karzinom

Durch multimodale Behandlungsoptionen unter Hinzunahme von zielgerichteten Therapien und komplexen Therapieschemata ist das mediane Überleben beim metastasierten CRC in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich angestiegen. Hierbei ist die Einleitung einer frühzeitigen Systemtherapie dem Therapiebeginn erst bei Symptomatik hinsichtlich Lebensqualität und Überleben überlegen.

Hinzunahme von lokal ablativen Verfahren (OP, SBRT, RFA etc.) insbesondere bei (pulmonaler/hepatischer) Oligometastasierung ggf. sinnvoll. Bei primärer Inoperabilität der Metastasen kann nach Einleitung der Systemtherapie regelmäßig die OP-Indikation reevaluiert werden. Eine Resektion des Primärtumors im Stadium IV ist v. a. bei Symptomen (Stenosierung, Blutung) indiziert.

Basis der ChT im metastasierten Stadium bildet 5-FU mit initialen Ansprechraten von ca. 50 %; in prospektiven Studien zeigte das orale Capecitabin geringgradig höhere Ansprechraten bei ansonsten vergleichbaren klinischen Parametern (Hoff, JCO, 2001); damit ist – auch nach S3-Leitlinienempfehlung – Capecitabin vorzuziehen. Bei Infusionsschemata mit 5-FU 14-tägige Applikation („de Gramont-Schema“) dem AIO-Schema vorzuziehen, da für die Patienten weniger belastend. Hinzunahme von Oxaliplatin oder Irinotecan verbessert Gesamtüberleben im Vgl. zur Monotherapie mit 5-FU; es existieren multiple Phase-III-Studie, die das genaue Timing von Oxaliplatin-(FOLFOX)- oder Irinotecan-(FOLFIRI)-haltigen Protokollen evaluierten. Im anglo-amerikanischen Raum wird FOLFOX üblicherweise als Erstlinientherapie verwendet, während Irinotecan-haltige Schemata für die Zweitlinie aufgehoben werden.

INFO

Das FOLFOX-Schema erfuhr im Verlauf multiple Modifikationen, um die Toxizität zu senken (Kombination Bolus/Infusion [FOLFOX 4 und 5] bzw. Reduktion der Oxaliplatin-Dosis [FOLFOX 2 und 3]) bzw. um die Applikation bei Maximierung der Dosisintensität zu vereinfachen (FOLFOX 6 und 7).

7.5.4 Leberfiliae

Leber als häufigste Metastasenlokalisation beim CRC, Vorkommen bei ca. 50 % der Patienten im Verlauf,

20 % synchron und 30 % metachron. Bei 35 % der Patienten Lebermetastasen bei Primärdiagnose.

Nach Empfehlung der S3-Leitlinie (Stand 08/2014) sollen komplett resektable Lebermetastasen primär operiert werden; dies trifft aber nur auf ca. 15–20 % der Patienten zu. Falls eine primäre OP nicht möglich ist, kann eine neoadj. ChT bei mäßigen Ergebnissen bzgl. sekundärer Resektabilität erwogen werden. Der Stellenwert einer adj. ChT nach Resektion ist noch relativ kontrovers; die entsprechenden Studien haben bisher keine adäquate Rekurtierung verzeichnen können. Allerdings sollte bei 70 % Rezidivrisiko eine adj. ChT mit dem Patienten diskutiert werden.

Bei Inoperabilität Versuch mit anderen lokal ablativen Verfahren, insb. SBRT oder RFA. Randomisierte Studien zu beiden Verfahren fehlen bisher. Der Einsatz von mittels Katheter applizierten radioaktiven Isotopen als „selektive interne Radiotherapie“ (SIRT) sollte nur bei Patienten zum Einsatz kommen, für die keine weiteren Therapieoptionen zur Verfügung stehen; allerdings konnte der FOX-FIRE Trial keinen Vorteil einer SIRT für das Überleben zeigen (Wasan et al., 2017).

7.5.5 Technik

Therapie früher häufig in Bauchlage, ggf. mit Lochbrett, um eine möglichst große Dünndarmschonung zu erreichen. Heute in vielen Zentren bei Einsatz von IMRT Bestrahlung in Rückenlage. Allerdings ist zumindest in Planungsstudien eine bessere Dünndarmschonung durch Bauchlage auch bei der IMRT gezeigt worden. Gegebenenfalls gefüllte Blase, um Darmanteile nach kranial zu verlagern. Die Verwendung von Tampons zur Vaginalschonung wird aktuell untersucht.

Zielvolumen

Für die Zielvolumendefinition beim Rektumkarzinom existieren verschiedene Guidelines, u. a. von der RTOG und einem europäischen Konsensus-Panel (Valentini, Radiother Oncol, 2016).

- GTV: Tumor und befallene LK
- CTV: GTV mit ausreichendem oralem/aboralem Sicherheitssaum (Ausdehnung in Abh. von neoadj. RChT) und regionärem Lymphabfluss: iliakal intern, ggf. iliakal extern (bei suspekten LK, bei

tief sitzenden oder infiltrierenden Tumoren), ggf. inguinal (bei suspekten LK, bei Infiltration von Analkanal/Sphinkter, bei Infiltration des unteren Vaginaldrittels)

- Kranial: üblicherweise Bifurkation der A. iliaca communis bds. (ca. L5/S1), bei LK-Befall ggf. höher (ca. 5 mm kranial des höchsten suspekten LK), dann mit ca. 7 mm Sicherheitsaum entlang der Iliakalgefäße. Die A. iliaca externa wird in ihrem distalen Anteil häufig nur mit eingefasst, wenn suspekten LK imponieren oder ein infiltrierendes Rektumkarzinom (T4) vorliegt. Bei T3 N0-Tumoren kann die kraniale Grenze bis zur Bifurkation in A. sigmoidea und A. rectalis superior gesenkt werden.
- Kaudal: Insertion des M. levator ani in die externen Sphinktermuskeln; Einfassen des perirektalen Fetts (nach abdominoperinealer Resektion Markierung der perinealen Narbe im Planungs-CT)
- Lateral: Sakroiliakgelenk, weiter kaudal Mm. obturatorii/piriformes
- Dorsal: Vorderwand des Os sacrum (Einfassen des gesamten Präsakralraums)
- Ventral: ca. 7 mm ventral der entsprechenden Gefäße, ggf. der befallenen LK, Berücksichtigung von Blasen-/Uterusmotilität
Die mesorektale Faszia sowie der Präsakralraum müssen als zentrale Rezidivlokalisationen immer im Zielvolumen eingefasst werden.
- PTV: abhängig vom Lagerungskonzept und dem Einsatz von IGRT-Verfahren ca. 5–10 mm um das CTV, um die beschriebenen interfraktionellen Variationen und Setup-Fehler auszugleichen (Cubillos Mesías, PLoS One, 2016)

Dosierung

- **Postoperativ:** GD > 54 Gy (in CAO/ARO/AIO-94-Studie 50,4 Gy im Grundplan + 5,4 Gy im Boost-Plan). ChT in verschiedenen Schemata möglich:
 - 5-FU 1.000 mg/m² KOF i. v. über 24 h an d 1–5 und d 29–33; im Anschluss 4 Bolusgaben d 1–5 alle 4 Wo. mit je 500 mg/m² KOF

- 5-FU 225 mg/m² KOF i. v. (ggf. 300 mg/m²) über 24 h kontinuierlich für die Dauer der RChT (Baxter-Pumpe), im Anschluss 4 Zyklen 5-FU (z. B. als Bolusgaben d 1–5 alle 4 Wo. mit je 500 mg/m² KOF)
- Capecitabin 825 mg/m² KOF p. o. alle 12 h für die Dauer der RChT; im Anschluss 5 Zyklen Capecitabin 1.250 mg/m² KOF p. o. (alle 12 h an d 1–14 und d 22–36)

Die 4 nachgeschalteten Zyklen ChT können auch als je 2 Zyklen vor und 2 Zyklen (3 Zyklen bei Capecitabin) nach RChT appliziert werden.

- **Präoperativ:** GD 45–50,4 Gy (in CAO/ARO/AIO-94-Studie 50,4 Gy), OP 4–8 Wo. nach RChT. ChT in verschiedenen Schemata möglich:
 - 5-FU 1.000 mg/m² KOF i. v. über 24 h an d 1–5 und d 29–33; nach OP 4 Bolusgaben d 1–5 alle 4 Wo. mit je 500 mg/m² KOF.
 - 5-FU 225 mg/m² KOF i. v. (ggf. 300 mg/m²) über 24 h kontinuierlich für die Dauer der RChT (Baxter-Pumpe).
 - Capecitabin 825 mg/m² KOF p. o. alle 12 h für die Dauer der RChT.
 - Der Stellenwert von 5-FU/Oxaliplatin ist nach aktueller Studienlage in der Neoadjuvantz umstritten. Oxaliplatin-haltige konkomitante ChT kann bspw. nach Vorgaben der CAO/ARO/AIO-04-Studie appliziert werden.
- **Zum Stellenwert der intraoperativen Radiotherapie (IORT;** gewöhnlich in einer Dosierung von 10–25 Gy + 40–45 Gy anschließende EBRT durchgeführt) liegen weiterhin keine größeren randomisierten Studien vor. Allerdings kann die IORT als Boost bei R1-Resektion oder Close Margins in Erwägung gezogen werden und wird in der aktuellen NCCN-Guideline (letzte Version von 01/2015) für diese Indikationen sowie für T4-Tumoren oder Rezidive empfohlen. In einer Metaanalyse zeigte der Einsatz einer IORT einen signifikanten Vorteil für die lokale Kontrolle sowie das Gesamtüberleben (Mirnezami et al., Surg Oncol, 2013).

INFO

Bisher keine systematische Untersuchung, welches Schema in der jeweiligen präop. oder postop. Situation besser ist.

7.6 Ergebnisse

5-JÜ im Stadium I, II, III und IV ca. 95 %, 80 %, 50 % und 5 %.

Lokalrezidivrate insgesamt 20 %, bei wandüberschreitendem Wachstum oder N+ 20–70 %. 70 % der Patienten mit Lokalrezidiven haben Fernmetastasen.

Medianes Überleben bei Rektumrezidiv ca. 42 Monate, wenn mit kurativem Ansatz operabel. Nach palliativer OP oder konservativer Therapie beträgt es lediglich 17 Monate.

7.7 Neue Trends

7.7.1 Aktuelle Studien und neue Agenzien

Verschiedene Substanzklassen zur Behandlung des metastasierten CRC sind in klinischer Prüfung; hier haben sich in den letzten Jahren in klinischen Studien v.a. der VEGFR-Inhibitor Bevacizumab und der EGFR-Inhibitor Cetuximab als wirksam gezeigt.

- **Bevacizumab (Avastin®)**: Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Kombination von FOLFI-RI mit Bevacizumab im Vgl. zu FOLFIRI allein (Hurwitz, NEJM, 2004). In zwei europäischen Studien konnten diese Ergebnisse aber nicht bestätigt werden. Die Kombination aus Bevacizumab mit FOLFOX-Schemata ist relativ kontrovers; in der ECOG 3200-Studie konnte aber ein geringer Überlebensvorteil durch die Kombination gezeigt werden (Giantonio et al., JCO, 2007). Auch die Kombination von Bevacizumab mit Fluoropyrimidinen allein zeigte eine geringe Verbesserung des Gesamtüberlebens (Kabbavar et al., JCO, 2005).
- **Cetuximab (Erbix®)**: Monotherapie ist Best Supportive Care überlegen (Jonker, NEJM, 2007). In Kombination mit Irinotecan-haltigen Schemata konnte der Vorteil von Cetuximab in mehreren großen Studien gezeigt werden (BOND Trial: Cunningham et al., NEJM, 2004; EPIC Trial: Sobrero et al., JCO, 2008; CRYSTAL Trial: Van Cutsem et al., JCO, 2011). Die vorläufigen Daten von zwei CALGB-Studien zeigten einen Überlebensvorteil von Cetuximab in Kombination mit Oxaliplatin, während mehrere andere Studien keinen

Vorteil für Oxaliplatin/Cetuximab in der Erstlinienbehandlung zeigen konnten. Die endgültigen Ergebnisse mehrerer Studien stehen hier noch aus. Der alternative EGFR-Antagonist Panitumumab hat ebenfalls einen Vorteil in der Behandlung des metastasierten CRC gezeigt.

In zahlreichen Studien aktuell Evaluation von weiteren zielgerichteten Therapieansätzen, z. B. gegen die Tumorangio-genese (VEGF-Inhibition) mittels Afibercept oder Regorafenib; beide Substanzen haben in Deutschland bereits eine Zulassung für die Zweitlinien-therapie. Darüber hinaus laufen mehrere Studien mit dem Ziel, die Inhibition der Immun-Check-points (z. B. mittels PD-1-, PD-L1-Inhibition) zu evaluieren.

7.8 Nebenwirkungen/ Aufklärung

Akute Nebenwirkungen: Diarrhö (Therapie: Loperamid, in Ausnahmefällen Opium-Tinktur), Dünndarmstenosen (Risiko steigt bei Dosen > 45 Gy stark an), radiogene Proktitis (ab Dosen > 30 Gy).

Spätfolgen am Rektum nehmen massiv oberhalb von 60 Gy (TD 5/5 ganzes Rektum) bzw. 70 Gy (nur Rektumvorderwand) zu. Höhere Raten an anorektaler Dysfunktion und Inkontinenz durch neoadj. RChT vor TME.

Ebenso höheres Risiko von sexueller Dysfunktion, allerdings genauer Stellenwert von RT und OP-Technik umstritten.

TD 5/5 für Femurkopf-/Halsnekrosen 50 Gy, TD50/5 60 Gy.

7.9 Nachsorge

Alle 3–6 Monate klinische Untersuchung inklusive Sigmoidoskopie (alternativ Rektoskopie) für 3 Jahre, dann halbjährlich, nach S3-Leitlinie aber v. a. bei Patienten im Stadium II/III empfohlen, die keine periop. Behandlung erhalten haben.

Regelmäßige Leber-sonografie und ggf. CT Thorax. CEA-Kontrolle alle 6 Monate über mind. 2 Jahre bei initial CEA-pos. Patienten.

Komplette Koloskopie innerhalb von 6 Monaten nach Therapieabschluss (falls nicht präop. erfolgt), Wiederholung nach 1 Jahr, dann alle 5 Jahre (höhere

Frequenz bei erhöhtem Risiko oder bei multiplen Tumoren).

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014;15:184–90.
- Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004;72:15–24.
- Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:579–88.
- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal I, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638–46.
- Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016;34:3773–80.
- Rodel C, Graeven U, Fietkau R, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:979–89.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731–40.
- Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373:811–20.
- Swedish Rectal Cancer, Trial, Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980–7.
- van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12:575–82.

8.1 Allgemeines

8.1.1 Epidemiologie

Altersgipfel: 60 Jahre, verschiebt sich in jüngere Altersstufen. **Inzidenz:** $1,4-3/10^5$, ca. 5 % aller gastro-intestinalen Tumoren; in letzten 30 Jahren zunehmend insbesondere junge Frauen (siehe Risikofaktoren); Frauen : Männer 2 : 1

8.1.2 Risikofaktoren

- Rauchen (Risiko 50–100 % erhöht)
- Humane Papillomviren (HPV); ca. 85 % der neu-diagnostizierten Fälle (HPV 16, 18, 33)
- Z.n. Geschlechtskrankheiten oder anale und/oder genitale Warzen
- Stark fluktuierende Geschlechtspartner, rezeptiver Analverkehr/Homosexualität
- Vorausgegangenes Zervix-/Vulva-/Vaginalkarzinom
- Immunsuppression, HIV, AIDS
- Langfristige Einnahme von Kortikosteroiden
- Chronisch-entzündliche Reizung (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
- **Nicht** Hämorrhoiden und Fissuren (Ryan DP, N Engl J Med, 2000)

8.1.3 Anatomie des Anus

Der Anus ist 2,5–3 cm lang, reicht vom anorektalen Ring (Puborektalschlingen/Apex anosphinkteren Komplexes) bis zur perianalen Haut im Umkreis von 5 cm des Afters und wird in den Analkanal und den Analrand unterteilt.

- Analkanal: proximal vom Oberrand des anorektalen Rings bis zur intersphinkterischen Furche; unterteilt sich im Bereich der Linea dentata in einen proximalen und einen distalen Anteil mit entsprechender glandulärer/plattenepithelialer Differenzierung.

- Analrand: perianale Haut kaudal des Analkanals bis 5 cm zirkumferenziell um After.

Bei unklarem Entstehungsort: Klassifikation als Analkanalkarzinom.

8.1.4 Metastasierung

Distante Metastasierung in 5–10 %, im Verlauf 10–20 % (Ryan DP, N Engl J Med, 2000). LK-Metastasen abhängig von der Lage des Primarius und der Ausdehnung.

- Analkanal nach Lokalisation in Bezug zur Linea dentata:
 - Kranial: mesorektal + intern iliakal → pelvine LK-Metastasen 25–35 %
 - Kaudal: inguinal + extern iliakal → inguinale LK-Metastasen 10–20 %
- Analkanal nach Ausdehnung (Boman BM, Cancer, 1984; Frost DB; Cancer, 1984):
 - LK 5–8 % bei Tumor < 2 cm vs. 20 % bei Tumor > 4 cm
 - Bei tiefer Infiltration > 55 % LK

Analrand: Inzidenz von pelvinen Lk-Metastasen 5–8 % und **inguinal bis 30 %**.

8.2 Histologie

- **Analkanal:** (WHO-Klassifikation):
 - 75–80 % Plattenepithelkarzinome
 - 15–20 % Adenokarzinome (Rektumtyp, glandulär-muzinös, innerhalb Fisteln)
 - undifferenzierte Karzinome
 - kleinzellige Karzinome, darüber hinaus: Basaliome, selten Melanome
- **Analrand:** meist Plattenepithelkarzinome

8.3 Staging

Es besteht aktuell keine allgemeingültige S3-Leitlinie für das Analkarzinom, soll 07/2019 publiziert werden. Nur im Rahmen von HPV/HIV Leitlinien.

- Lokoregionär: körperliche Untersuchung und Inspektion inkl. DRU, Palpation LK inguinal, Proktoskopie + Endosonografie + Biopsie (Totalbiopsie nur bei Läsionen < 1 cm oder isolierten Schleimhautbefunden), gynäkologische Untersuchung (Vulva und Zervix)
- Distant: Thorax Becken (CT/MRT); alternativ FDG-PET/CT (insbes. bei T2-4 N0; jedes N+)

Die FDG-PET/CT führt bei bis zu 28 % der Patienten zu einer Änderung des Stagings (insbes. Metastasen ≤ 5 mm), im Zweifel/bei diskrepanten Befunden PET und CT Hohladel oder Exzisionsbiopsie anstreben.

8.3.1 Primärtumor

- **Tis:** Tumor in situ, (M. Bowen, HSIL*, AIN* °II + °III)
- **T1:** Tumor < 2 cm
- **T2:** Tumor 2–5 cm
- **T3:** Tumor > 5 cm,
- **T4:** Organinfiltration

HSIL – High Grad Squamous Intraepithelial Lesion,
AIN – anale intraepitheliale Neoplasie

CAVE

Infiltration Sphincter ani, perirektale Haut, rektale Wand, subkutanes Fettgewebe kein T4!

8.3.2 Lymphknoten

- N0: keine regionale Lymphknoten
- N1: regionale Lymphknoten
 - N1a: inguinal, mesorektal, und/oder iliakal intern
 - N1b: iliakal extern
 - N1c: iliakal extern und inguinal, mesorektal, und/oder iliakal intern

8.3.3 Klinische Stadien

- 0 Tis N0 M0
- I T1 N0 M0
- IIA T2 N0 M0
- IIB T3 N0 M0
- IIIA T1–2 N1 M0
- IIIB T4 N0 M0
- IIIC T3–4 N1 M0
- IV alle M1

8.4 Therapie

Nachdem sich in einer initial als neoadjuvant intendierten kombinierten Radio-/Chemotherapie (RChT) mit 30 Gy und ChT mit 5-FU und MMC dramatische Remissionen zeigten, waren nach systematischer Untersuchung 7 von 12 Patienten, die nach neoadjuvanter RCT einer abdomino-perinealen Resektion zugeführt wurden, histologisch tumorfrei. 86 % der mit RChT behandelten Patienten zeigten eine klinische Komplettremission (CR). Hieraus ergab sich der Paradigmenwechsel von einer primären Operation hin zu einer primären RChT. Obgleich niemals ein randomisierter Vergleich einer RChT gegen OP untersucht wurde, ist die **RChT** aufgrund der Organerhaltung mit 5FU und MMC die **Therapie der Wahl**.

Eine Indikation zur abdomino-perinealen Resektion (APR) besteht heute als Salvagestrategie bei **Residual-/Rezidivtumor, Inkontinenz** durch massivem Sphinkterbefall sowie relativ im Stadium I und G1. Bei massivem Sphinkterbefall empfiehlt sich – auch ohne klare Evidenz – eine Post-OP-RChT zur Senkung des hohen Rezidivrisikos.

Simultane RChT basiert überwiegend auf den Ergebnissen von 7 randomisierten Studien:

- **EORTC 22861** (Bartenlink H, JCO, 1997): T3–4 N0–3 und T1–2 N1–3; RT 45 Gy + 15–20 Gy Boost nach 6 Wo. bei Ansprechen $\pm$ ChT. Deutlicher Vorteil RChT vs. RT bzgl. Komplettremission (CR) 80 % vs. 54 %, nach 5 J. lokale Kontrolle (LC) 18 % und kolostomiefreiem Überleben (CFS) 32 % verbessert; Gesamtüberleben (OS) nicht signifikant (n.s.), vermutlich wegen Split-Course-Design der Studie (6 Wo. Pause). **Fazit:** RCT > RT.
- **EORTC 22953** (Bosset JF, Eur J Cancer, 2003): Phase II Studie mit T2–4 (Primarius > 4 cm) oder N0–3 im split-course mit RT 36 Gy über 4 Wo. + 2 Wo. Pause + 23,4 Gy über 17 d mit MMC/5FU (MMC 10 mg/m² d1 und d42 + 5FU 200 mg/m² als Dauerinfusion d1–26 + d43–60); complete response bei 90,7 %, nach 3 J. LC, CFS und OS 88 %, 81 % und 81 %; Grad 3 Toxizität kutan, Diarrhö und hämatologisch 28 %, 12 % und 2 %. **Fazit:** Bei RChT mit MMC und 5FU ist ein Split-Course-Design von 2 Wo. sicher.
- **UKCCCR/ACT I** (Northover J, Br J Cancer, 2010): alle Stadien außer T1 N0; RT 45 Gy + Boost 15 Gy EBRT/25 Gy HDR nach

6 Wo. bei Ansprechen $\pm$ ChT. Nach 12 J. persistierende Verbesserung der RChT über RT der LC 18 %, CFS ca. 10 %, krankheitsspezifischem Überleben (CSS) um 12,5 % und OS um 2,2 J., Spättoxizitäten n.s.; Auch hier **cave** aufgrund des Split-Course-Designs. **Fazit:** RCT > RT.

- **UKCCCR/ACT II** (James RD, Lancet Oncol, 2013): alle Stadien; RCT 50,4 Gy 5FU + MMC 12 mg/m² oder Cisplatin 60 mg/m² d1,29; 2. Randomisierung zur Erhaltungs-ChT 5FU + Cisplatin Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit 5FU/Cisplatin nach RChT mit 5FU/MMC oder Cisplatin; nach 5 J. keine Unterschiede in Ansprechraten, progressionsfreiem Überleben (PFS) und Toxizitäten. **Fazit:** Erhaltungstherapie vermutlich ohne Mehrwert.
- **RTOG 87-04** (Flam M, JCO, 1996): alle Stadien mit messbarem Tumor; RT 45–50,4 Gy 5FU $\pm$ MMC (im Falle eines schlechten Ansprechens Salvage RCT 9 Gy + CDDP) zusätzlicher Nutzen MMC zur RChT mit 5FU, nach 4 J. verbesserte Kolostomierate um 13 %, DFS und krankheitsfreies Überleben (DFS) um 18 %; OS gleich, hämatologische Toxizität (akut und spät) bei MMC erhöht. **Fazit:** MMC + 5FU bleibt Standard.
- **RTOG 98-11** (Ajani JA, JAMA, 2008): T2-4; RChT 45–59 Gy mit 5FU + MMC vs. 5FU/Cisplatin inklusive Induktion-ChT bei Cisplatin. RChT mit 5FU/MMC oder Cisplatin mit Induktions-ChT, RChT + MMC resultierte in niedrigerer Kolostomierate (10 % vs. 19 % bei Cisplatin), jedoch keine Unterschiede in DFS 10 % und OS 8 % nach 5 J.; erhöhte hämatologische Toxizität bei MMC. **Fazit:** MMC + 5FU bleibt Standard.
- **ACCORD 03** (Pfeiffert D, JCO, 2012): T1–4 N1–3; RChT 45 Gy + Boost 15 Gy vs. RChT 45 Gy + Boost 20–25 Gy. 2 $\times$ 2 Studie mit Frage nach dem Stellenwert der Induktions-ChT 5FU/Cisplatin und Dosiseskalation RT-Boost (15 vs. 20–25 Gy) bei RChT mit 5FU/Cisplatin; CFS in allen 4 Gruppen ca. 75 %. **Fazit:** keine Verbesserung durch Induktions-ChT oder Dosiseskalation.

MERKE

Die **simultane RChT** (risikoadaptiert 50,4–59 Gy) mit 5-FU/MMC – ohne Split Course – bleibt der Standard beim Analkarzinom.

Cave: Ein längerer Split Course führt zu Verschlechterung der lokalen Kontrolle und des CFS

Plattenepithelkarzinom des Analrandes (25 – 33 % aller Plattenepithelkarzinome des Anus):

Meist resektabel, dann Exzision analog Plattenepithelkarzinome der Haut > 0,5/ = 1 cm Sicherheitsabstand (europäisch/amerikanisch), ansonsten RChT wie Analkanalkarzinom. In der Erlangener Serie waren insbesondere große Analrandkarzinome prognostisch ungünstig, sodass diese aggressiv therapiert werden sollten, einschließlich eines differenzierten chirurgischen Vorgehens nach onkologischem Staging (Grabenbauer GG, Dis Colon Rectum, 2005).

Besondere histologische Subgruppen:

- **Adenokarzinom:** Operation analog tief sitzendem Rektumkarzinom, stadienabhängig auch mit entsprechender neoadjuvanter RChT des Rektums (T3/T4, N+), auch ohne gesicherte klinische Daten bei bekannter schlechter 5-JÜ nach alleiniger OP mit 17–40 % zu rechtfertigen (Joon DK, IJRBP, 1999). Analog zu der primären RChT bei Rektumkarzinom gibt es Hinweise auf recht gute Ergebnisse, so dass ein kontinenterhaltendes Vorgehen nicht ausgeschlossen ist (Joon DK, IJRBP, 1999; Belkacemi Y, IJRBP, 2003; Habr-Gama A, Dis Colon Rectum, 2013).
- **Basaliome:** lokale OP oder lokale RT, Dosierung entsprechend anderen Lokalisationen.
- **Kleinzelliges Karzinom:** Therapie entsprechend des SCLC/Bronchialkarzinom, bei lokaler Symptomatik in Kombination mit lokaler Bestrahlung.

8.4.1 Detaillierter Therapiealgorithmus

- **Oberflächliche T1-Tumoren** (keine Sphinkterinvasion) < 2 cm (auch kleine T2 sind manchmal operabel): Lokale Exzision oder lokale RT ohne ChT (60–65 Gy) möglich, da in diesem Fall < 5 % LK + . Dennoch RChT empfohlen, da Rezidivrisiko nicht eindeutig abzuschätzen ist.
- **Tumor > 2 cm**, (T2, T3, T4): RCT mit 5-FU/MMC (1. und 5. Wo.).
 - RT: 30–36 Gy auf klinisch neg. inguinale LK, 45 Gy auf Becken-LK, 50 Gy bis (max.) 60 Gy auf Primärtumor und klinisch oder PET-CT pos. LK (keine gesicherten Vorteile durch Lymphadenektomie).

- T2 N0: 45 – **50** – 54 Gy auf Primärtumor
- T3/4 N0: 50 – **54** – max. 60 Gy auf Primärtumor
- Ggf. OP des Residualtumors (PT und LK)
- Tx N+ 54 Gy auf Primärtumor
- **RTOG-Empfehlung:** mediale inguinale LK mit bestrahlen (nach Hughes LL, IROBP, 1989 reichen wohl 30,6 Gy), laterale LK nur bei gesichertem Befall.
 - **Auch vertretbar:** Leisten überhaupt nur bei Befall. Rezidivrisiko dann 10–20 %. Oder: Leisten nur bei Primärtumoren im Stadium T3/T4.
 - **Oder schließlich:** Leisten nur bei Abstand des Primärtumors zur Analöffnung < 1 cm und/oder pelvin N+.
- **Metastasiertes Karzinom:** Cisplatin ± 5-FU ist Standardtherapie, Kombination mit Bestrahlung weniger effektiv als bei Primärtumorbehandlung. Medianes Überleben 8–12 Mon.

8.4.2 Chemotherapie

- **RTOG:** Tag 1: MMC 10 mg/m² i.v. als Bolus (**cave:** Myelotoxizität, alternativ Cisplatin, maximal 20 mg Gesamtdosis). Tag 1–4(5): 5-FU 1.000 (750) mg/m² i.v. über 24 h (je nachdem, ob 4 oder 5 d). Wiederholung an d 28; ggf. MMC-Absolutedosis bei schlechtem AZ auf 15 mg beschränken.
- **UKCCCR:** Tag 1 MMC 12mg/m² i.v. als Bolus (**Cave:** Myelotoxizität, HUS, alternativ Cisplatin). Tag 1–4 (5): 5-FU 1000 (750) mg/m² i.v. über 24 h (je nachdem, ob 4 oder 5 d). Tag 28–32 (33): 5-FU 1000 mg/m² i.v. über 24 h.
- **EORTC:**
 - **22861:** Tag 1 + MMC 15 mg/m² i.v. als Bolus, d 1–5 und 29–33 5-FU 750 mg/m² i.v. über 24 h.
 - Alternativ mit 2 Wo. Split Course
- **22953:** Tag 1 MMC 10 mg/m² i.v. als Bolus, d 1–26 5-FU 200 mg/m² i.v. über 24 h, 16 d Pause, dann d 43 MMC 10 mg/m² i.v. als Bolus, d 43–60 5-FU 200 mg/m² i.v. über 24 h.
- **ACCORD:** 5FU 800 mg/m² d 1–4, d 29–32; 2. Randomisierung zu einer Induktions-ChT 5FU + Cisplatin

MERKE

Benefit durch continuous infusion von 5-FU nicht gesichert, aber z.B. durch (Rich, Radiother Oncol, 1993) und die EORTC 22953 (Bosset JF, Eur J Cancer, 2003) nahegelegt. Cisplatin/5-FU stellt wohl **keine** Alternative zu MMC/5-FU dar (Ajani JA, JAMA, 2008).

8.5 Radiotherapie

8.5.1 Technik und Lagerung

- **Frühere Konzepte:** initial Beckenfelder ap/pa oder 4-Felder-Box im Lochbrett
- Primärtumor, perirektale, niedrig iliakale LK bis 45 Gy, ED 1,8 Gy
- RT-Algorithmus für inguinale LK (ggf. mit zusätzlicher Aufsättigung via Elektronen)
 - Nicht bei oberflächlichen T1 ohne Sphinkterinfiltration
 - mediales Leistendrittel: **30,6–36,0 Gy bei pelvin N0**
 - ganze Leisten: **45 Gy bei pelvin N+**
 - 54 Gy bei manifestem Leistenbefall auf vergrößerte LK
- Obere Feldgrenze
 - N0 und tief sitzender Primarius → bis kaudaler Beginn der ISG-Fugen
 - N1 oder hoch sitzender Primarius → bis Promontorium
- **Anschließend Tumor-Boost** (Tumor + 2,5 cm Sicherheitsabstand)
 - GD **50** – 54 Gy (**T1/2**) bzw. **54** – 60 Gy (**T3/4, Tx N+**), ED 1,8 Gy via seitliche Gegenfelder oder 3er- bzw. 4er-Box (Primärtumor) oder direktes perineales Elektronenfeld oder intraluminale/interstitielle RT bis 1–2 × 5 Gy (HDR)/10–20 Gy (LDR)
- **Moderne Konzepte:** IMRT mit CT-gestützter, inverser 3D-Bestrahlungsplanung
 - RTOG 0529 (reduzierte genitale/gastrointestinale/kutane Toxizität)
 - Nachgewiesener Vorteil zur Dünndarmschonung in Bauchlage im Lochbrett (im Vgl. zu Rückenlage leicht instabilere Lagerung)

CAVE

Marginal Miss bei perigenitaler Tumorausdehnung (nicht nur bei T3–4), wenn Dose-Constrains der RTG 0529 zur

genitalen Schonung rigide umgesetzt werden (Koeck J, Radiat Oncol, 2016). Hier kann ein prätherapeutisches MRT und FDG/PET-CT zur Festlegung der ventralen Grenze des PTV helfen.

Mögliche Kombination: External Beam Boost bis 50–54 Gy, dann 1–2 × 5 Gy intraluminales HDR-Afterloading oder 10–20 Gy LDR-Afterloading.

8.5.2 Zielvolumendefinition

IMRT

- Konturierung OAR (Dünn-/Dickdarm, Femurköpfe, Genital, Blase)
- GTV-Konturierung des Primarius und befallener LK
- $CTV_{\text{Primarius}} = GTV_{\text{Primarius}} + 20 \text{ mm}$,
 $CTV_{N+} = GTV_{N+} + 10 \text{ mm}$
- $CTV_{\text{LK low-risk}}$ (bei T1–2 und /oder N0) = Gefäße + 7 mm (LK perirektal, inguinal, extern und intern iliakal inklusive der obturatorischen LK und präsakral bis Unterkante ISG)
- $CTV_{\text{LK high-risk}}$ bei T3–4 und/oder N+ = Gefäße + 7 mm (LK wie bei $CTV_{\text{LK low-risk}}$ + iliakal commun/Mesorektum) + CTV_{N+}
- $PTV = CTV_{\text{Primarius, LK low-risk/high-risk, N+}} + 5–10 \text{ mm}$ (je nach Lagerungsgenauigkeit)

Ggf. Bolus auf Tumoranteile, die nach außen vorragen, insbesondere Analrandkarzinome oder Hautinfiltrationen; Boost bei Analrandkarzinomen via Elektronenfeld mit Bolus anstreben

MERKE

- Simulation mit metallischem Marker am Anus oder Hautinfiltrationen, sonst Risiko des Marginal Miss!
- Bei HPV-assoziiertem Anal-Ca Evaluation einer VIN, ggf. Einschluss Vulva in das PTV.

8.6 Ergebnisse

- **Analkanal-Plattenepithelkarzinom:**
 - 50 % 5-JÜ und 60 % lokale Kontrolle bei alleiniger abdomino-perinealer Resektion (Boman BM, Cancer, 1984).
 - 80 % 5-JÜ bei T1/T2 bei primärer RChT.
 - 70 % 5-JÜ bei T3/T4 bei primärer RChT.
 - Anus-praeter-freies Überleben 57 % (T1–T3 78 %, T4 33 %).

- 60 % der kolostomiefrei Überlebenden sind voll kontinent, bei insgesamt 90 % ist das Ergebnis befriedigend (Grabenbauer GG, Dis Colon Rectum, 2005).
- Lymphknotenbefall insgesamt: 30 % N+. Elektive RT der inguinalen LK senkt die Rezidivrate von 21 % auf 10 % (Cummings BJ, IJROBP, 1991), pos. LK werden zu 57 % lokal kontrolliert.
- 30 % der Patienten sterben an Fernmetastasen, daher beträgt trotz 90 % lokaler Kontrolle das 5-Jahres-Gesamtüberleben nur 60 %. Bei M+ medianes Überleben 10 Mon.
- **Analrandkarzinom:** 80 % Heilungsrate
- **Kleinzelliges Karzinom:** extrem schlechte Prognose (hohe Metastasierungsrate)
- **Adenokarzinom:** Stadienabhängig ähnlich dem Rektumkarzinom
- **Prognosefaktoren:**
 - Für das Gesamtüberleben (OS) ist die lokale Kontrolle (LC) des Tumors entscheidend.
 - Die LC ist direkt mit Tumorgröße (> 5 cm), aber auch mit Geschlecht, N+, Ulzeration und HPV/p16-Status verknüpft.
 - Neben des HPV-Status ist die Überexpression von p16 als prognostischer Faktor zu differenzieren (Mai SK, IJROBP 2015).

Die STIKO hat 06/2018 nun eine generelle Empfehlung zur Impfung auch von Jungen zur Immunisierung gegen Hochrisiko-HPV-Stämme im Alter von 9–14 J. gegeben (AG HPV der Ständigen Impfkommission [STIKO], Epid Bull, 2018).

8.7 Nebenwirkungen/Aufklärung

CAVE

Die RChT des Analkarzinoms ist eine eingreifende Therapie und birgt auch heute noch ein – wenn auch geringes – Mortalitätsrisiko aufgrund der potenziellen Myelosuppression oder einer inapparenten DPD-Insuffizienz bei 5-FU haltiger Chemotherapie.

- Mortalität 1–3 % (Sepsis, kardial)
- Anorektale Dysfunktion
- Perianale/inguinale Dermatitis bis hin zu flächigen Epitheliolysen ggf. Superinfektion

- Dyspareunie (Trockenheit der Schleimhäute und vaginale Schrumpfung)
- Sterilität
- Hormonstörungen (Testikel- oder Ovarfunktion)
- Fistelgefahr bei T4
- Chemotherapie: HUS, Myelo- und Lungenfibrose, eingeschränkte Blutbildung, kardial

8.8 Nachsorge

3-monatliche Nachsorge für 3 J. (danach nur noch 1 % Rezidivrate), 6-monatige Nachsorge bis 5 J.; Lokalrezidiv häufiger als Fernmetastasen → Schnittbildgebung Thorax-Becken einmal jährlich empfohlen (ESMO und NCCN Guidelines).

- DRU, Proktoskopie mit Endosonografie und Palpation Leistenlymphknoten
- Lokale Regression noch nach 26 Wo. nach Start RChT (Glynne-Jones R, Lancet Oncol, 2017): 72 % der Patienten mit PR nach 11 Wo. zeigten nach 26 Wo. eine CR.
- Bei V.a. Persistenz/Rezidiv → PE, ggf. Salvage (**cave:** 10–15 % der PE falsch neg.)

Bei 50 % der Patienten kann durch eine abdominoperineale Resektion Salvage erreicht werden.

8.9 Besonderheiten

8.9.1 HIV-positive Patienten

Potenziell stärkere Mukositis. **Empfehlung:** Konventionelles Schema beginnen, ggf. entsprechend

der Reaktion modifizieren. Immunsupprimierte Patienten scheinen aggressivere Tumoren zu haben oder schlechter auf RChT anzusprechen (bei RChT im Gegensatz zur OP größere Rolle des Immunsystems? Mai SK, Onkologie, 2002).

M E R K E

Laufende Studien Phase II

Primäre RChT:

- RT mit Capecitabine/Oxaliplatin (NCT00093379)
- EORTC 3205 + AMC 045 mit RT Cetuximab bei k-ras-Wildtyp

Unresektable Rezidive/Metastasen:

- InterAACT Cisplatin/5FU vs. Carboplatin/Paclitaxel (NCT02051868)
- Single-Arm-Nivolumab
- KEYNOTE-028 mit Pembrolizumab bei PD-L1-positiven Plattenepithel-Ca

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

Muirhead R, Glynne-Jones R, Harrison M, et al. Initial Results from the Royal College of Radiologists' UK National Audit of Anal Cancer Radiotherapy 2015. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2017 Mar;29(3):188–97. doi: 10.1016/j.clon.2016.10.005. Epub 2016 Oct 31.

Wenz F (Hrsg.). Radiation Oncology. Springer International Verlag. ISBN 978-3-319-68470-3 (in Vorbereitung).

9.1 Allgemeines

9.1.1 Vorkommen

Altersgipfel: 70–76 Jahre. *Inzidenz:* 10–14/10, Inzidenz $\approx$ Mortalität, 5-JÜ insgesamt ca. 7–10% Männer : Frauen 3 : 2.

9.1.2 Risikofaktoren

- Rauchen (Raucher haben doppeltes Risiko).
- Exzessiver Alkoholkonsum.
- Chronische Pankreatitis.
- Diabetes mellitus.
- Adipositas.
- Leberzirrhose.
- Genetische Syndrome: Ataxia teleangiectasia, HNPCC, FAP, MEN I, Gardner-Syndrom, Von-Hippel-Lindau-Syndrom, BRCA 1 und 2, familiäres Pankreaskarzinom.
- Verwandte 1. Grades haben ein 4 $\times$ erhöhtes Risiko, selbst zu erkranken.

9.1.3 Lokalisation

Überwiegend Pankreaskopf (2/3 der Tumoren).

9.1.4 Metastasierung

Frühe Metastasierung und Peritonealkarzinose (85 % der Patienten haben manifeste Metastasen oder Mikrometastasen bei Diagnosestellung).

9.1.5 Tumormarker

CEA, CA 125, CA 19-9.

9.2 Histologie

90 % Adenokarzinome (Inselzelltumoren, Zystadenokarzinome).

9.3 Staging

Nach AJCC, 7. A. 2010.

9.3.1 Primärtumor

- **Tis:** Tumor in situ.
- **T1:** Tumor limitiert auf das Pankreas, größter Durchmesser < 2 cm.
- **T2:** Tumor limitiert auf das Pankreas, größter Durchmesser > 2 cm.
- **T3:** Tumor überschreitet das Pankreas, jedoch ohne die A. mesenterica superior oder den Truncus coeliacus zu infiltrieren.
- **T4:** Tumor infiltriert den Truncus coeliacus oder die A. mesenterica superior.

9.3.2 Lymphknoten

- **N0:** keine LK-Metastasen
- **N1:** regionale LK-Metastasen.

9.3.3 Stadien

- **0:** Tis
- **IA:** T1 N0; IB: T2 N0
- **IIA:** T3 N0; IIB T1–3 N1
- **III:** T4
- **IV:** alle M1

9.3.4 Einteilung nach Resektabilität

Einen Überblick über die Stadien des Pankreaskarzinoms gibt > [Tab. 9.1](#).

Aktuelle Leitlinie

Bei Feststellung einer Irresektabilität sollte eine Zweitmeinung in einem pankreaschirurgischen Referenzzentrum eingeholt werden.

Tab. 9.1 Einteilung der Resektabilität (modifiziert nach S3-Leitlinie)

Stadium	Beschreibung
Resektablel	Kein Kontakt zu den arteriellen Gefäßen
Borderline resektabel	• Infiltration der V. mesenterica superior o. Pfortader • Encasement der V. mesenterica superior o. Pfortader ohne gleichzeitiges Encasement der nahe gelegenen Arterien • Venöser Gefäßverschluss, jedoch Rekonstruktion möglich • Encasement der A. gastroduodenalis mit kurzstreckigem Kontakt zur A. hepatica, jedoch ohne Truncus coeliacus • Ummauerung der A. mesenterica superior bis max. 180°
Nicht resektabel	• Fernmetastasen • Weitreichendere Gefäßbeteiligungen

9.4 Therapie

9.4.1 Chirurgie

Nur 10 – 25 % sind primär resektabel.

Techniken:

- OP nach Whipple (Duodenopankreatektomie) oder Traverso-Longmire für Pankreaskopfkarzinome.
- Pankreaslinksresektion für Körper und Schwanz.
- Resektion von mind. 10 regionären LK.
- Keine Resektion beim intraoperativen Nachweis von Fernmetastasen.
- Eine laparoskopische Resektion wird derzeit nur innerhalb klinischer Studien empfohlen.

Insgesamt > 50 % Lokalrezidive, 5-JÜ selbst bei operablen Tumoren nur 5 – 20 %. Wenn inoperabel 2-JÜ von nur 3 %.

gleichwertige Alternativen für Patienten mit ECOG 0-2. Aktuelle Daten aus der **ESPAC-4** zeigen jedoch eine Überlegenheit von Gemcitabin + Capecitabin versus Gemcitabin mono, sodass dies vermutlich der neue Standard wird.

Palliativ: In der Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms ist das **FOLFIRINOX**-Regime Gemcitabin mono mit einem medianen Überleben von 11,1 vs. 6,8 Monaten deutlich überlegen ([Conroy, NEJM, 2011](#)). Aufgrund der deutlich höheren Toxizität eignet es sich jedoch nur für Patienten in gutem AZ (ECOG 0–1). Alternativ kann eine Kombination aus Gemcitabin und nab-Paclitaxel oder Gemcitabine und Erlotinib eingesetzt werden.

Bei BRCA1/2-Mutation scheinen PARP-Inhibitoren eine besondere Wirksamkeit zu haben.

INFO

Aus den hohen, teilweise ausschließlich lokalen Rezidiv-raten leitet sich die Indikation zur adjuvanten Therapie ab, aus der hohen Quote an primär inoperablen Patienten die Notwendigkeit einer effektiven neoadjuvanten (bzw. nicht operativen) Therapie beim fortgeschrittenen Karzinom. Alleinige haben R + -Resektionen ohne weitere Therapie eine schlechte Prognose und sind daher sinnlos.

9.4.2 Systemtherapie

Adjuvant: Eine Reihe von Studien hat den Wert einer adj. Chemotherapie nach Resektion eines Pankreaskarzinoms belegt. Auf Grundlage der **ESPAC-3**-Studie empfiehlt die deutsche Leitlinie (noch) Gemcitabin und 5-FU/Folinsäure für 6 Monate als

9.5 Radiotherapie

9.5.1 Resektablel/Borderline resektabel

Zum Stellenwert der Radiochemotherapie in der **neoadjuvanten Situation** existiert keine eindeutige Datenlage. Eine Metaanalyse kam zu dem Schluss, dass eine neoadj. Therapie bei primär resektablen Patienten vergleichbare Ergebnisse liefert wie eine adj. Chemotherapie ([Gillen, PLoS Med, 2010](#)). Eine deutsche Studie, die eine RChT gegen ChT verglich, wurde wegen langsamer Rekrutierung frühzeitig geschlossen und verfehlte ein statistisch signifikantes Ergebnis ([Golcher, Strahlenther Onkol, 2015](#)).

Neoadjuvante Therapien sollten daher nur in klinischen Studien angewandt werden (aktuell SWOG S1505 und ESPAC-5F).

9.5.2 Resektabel/adjuvant

Bereits 1985 veröffentlichte die GITSG eine Studie zur adjuvanten Therapie mit nur 22 Patienten. Es wurde eine reine Nachbeobachtung mit einer 5-FU-basierten Radiochemotherapie von 40 Gy (appliziert als Split-Course) und anschließender 24-monatiger Erhaltungskemotherapie verglichen. Sie zeigte einen deutlichen Überlebensvorteil zugunsten der adjuvanten Therapie (medianes OS 21 vs. 11 Monate). Aufgrund der geringen Patientenzahl und des Designs kann keine Aussage über den Beitrag der Radiotherapie getroffen werden.

Die **EORTC 40891**-Studie (Smeenk, Ann Surg, 2007) untersuchte ebenfalls eine adjuvante Radiotherapie mit 40 Gy appliziert als Split-Course und begleitend 5-FU, jedoch ohne eine Erhaltungskemotherapie. Die Studie schloss deutlich mehr Patienten ein ($n = 218$) und zeigte keinen Vorteil beim 2-Jahres-Überleben oder des lokoregionären rezidivfreien Überlebens. Die Autoren kamen daher zu dem Schluss, dass eine adjuvante Radiochemotherapie nicht gerechtfertigt ist.

Die **RTOG 9704**-Phase-III-Studie verglich zwei unterschiedliche Gemcitabin- und 5-FU-basierte Schemata im Rahmen einer adjuvanten Radiochemotherapie. Es zeigte sich ein Trend zugunsten des Gemcitabin-Arms, jedoch kein signifikanter Vorteil.

Die **ESPAC-1**-Studie (Neoptolemos, Lancet, 2001; Neoptolemos, NEJM, 2004) kam gar zu dem Schluss, dass eine zusätzliche Radiotherapie begleitend zu einer adjuvanten ChT mit 5-FU gar schädlich sein könnte, wurde jedoch methodisch heftig kritisiert. Eine Metaanalyse von 2013 kam schließlich zu dem Schluss, dass eine adjuvante RChT zu einem schlechteren Gesamtüberleben führt als eine alleinige ChT, wohingegen eine Auswertung aus der National Cancer Database einen deutlichen Überlebensvorteil zugunsten der RChT fand.

Die Datenlage zur RChT ist insgesamt dementsprechend sehr uneinheitlich, sodass voraussichtlich bis zum Vorliegen der Ergebnisse der **RTOG 0848** eine alleinige adjuvante Chemotherapie in Europa

als Standard angesehen werden muss. In den USA wird weiterhin die adjuvante Radiochemotherapie favorisiert.

INFO

Derzeit wird eine adjuvante RChT außerhalb klinischer Studien weder in der deutschen S3-Leitlinie noch in den Leitlinien der ESMO empfohlen. Dies steht im Kontrast zur Leitlinie der NCCN, die eine RChT weiterhin als Alternative zur alleinigen ChT aufführt.

9.5.3 Lokal fortgeschrittenes, inoperables Karzinom

Vor dem Hintergrund der raschen systemischen Ausbreitung ist die Rolle der Radiotherapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom ebenfalls nicht eindeutig geklärt:

- **Metaanalyse (Sultana, Br J Cancer, 2007):** 15 RChT analysiert → kombinierte Radiochemotherapie ist der alleinigen Radiotherapie überlegen, aber im Vergleich zur alleinigen palliativen Chemotherapie kein Überlebensvorteil, hat aber eine deutlich höhere Toxizität.
- **ECOG-4201 (Loehrer, JCO, 2011):** Gemcitabin-basierte RChT vs. Gemcitabin mono. Signifikant längeres Überleben für die RChT-Gruppe. Die Ergebnisse sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da die Studie weniger als $\frac{1}{4}$ der ursprünglich geplanten Patientenzahl rekrutierte und sich die Konfidenzintervalle beider Gruppen überlappten.
- **Französische FFCD-SFRO (Chauffert, Ann Oncol, 2008):** Gemcitabin mono vs. intensiviertes RChT-Schema (5-FU/Cis + Gemcitabin-Erhaltung). Vorzeitig abgebrochen da der RChT ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben und eine wesentlich höhere Toxizität aufwies.
- **LAP07 (Hammel, JAMA, 2016):** Gemcitabin vs. Gemcitabin/Erlotinib, dann zweite Randomisierung in RChT (54 Gy) und Capecitabin vs. Fortsetzung der initialen ChT. Kein Vorteil durch die Addition von Erlotinib. Im RChT-Arm signifikant bessere lokale Kontrolle, jedoch ohne Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Chemotherapie.
- **Harvard 2017 (de Geus, Cancer, 2017):** stereotaktische Radiotherapie (SBRT) des nicht operablen Pankreaskarzinoms: insgesamt sehr gute lokale

Kontrolle mit geringer Toxizität. Es fehlen allerdings große vergleichende Phase-III-Studien (s. auch Petrelli, IJROBP, 2017).

- **CONKO-007:** zunächst Induktionstherapie, dann Randomisierung in ChT vs. RChT; rekrutiert aktuell.

9.5.4 Technik

Bestrahlungstechnik

Intensitätsmodulierte Bestrahlungstechniken (IMRT) ermöglichen bei gleicher Wirksamkeit eine schonendere Behandlung mit deutlich reduzierter Akut- und Spättoxizität. Wenn möglich sollte daher eine IMRT einer 3-D-CRT vorgezogen werden (Binner, Radiother Oncol, 2015).

Aufgrund der starken Atembeweglichkeit der Oberbauchorgane von bis zu 2 cm erscheinen Atemanhaltetechniken zur weiteren Schonung der Risikoorgane ebenfalls sinnvoll. Dies gilt insbesondere beim Einsatz einer SBRT.

Eine klare Indikation zum Einsatz einer IORT außerhalb von klinischen Studien besteht derzeit nicht.

Zielvolumen

Für die **adjuvante Radiotherapie** empfiehlt es sich, auch zum Zwecke der zukünftigen Vergleichbarkeit, die für die RTOG 0848 entwickelten Konturierungsleitlinien anzuwenden (Goodman, IJROBP, 2012).

Generell soll in das CTV

- das Tumorbett,
- die chirurgischen Anastomosen,
- die Lymphknotenstationen –
 - perihepatisch,
 - coeliacal,
 - im Bereich des Leberhilus,
 - paraaortal und
 - um den Abgang der A. mesenterica superior – eingeschlossen werden.

Das CTV in der **neoadjuvanten Therapie** sollte

- die erweiterte Tumorregion,
- die für die Resektabilität ausschlaggebenden arteriellen Gefäße,
- die Lymphknotenstationen –
 - infrapylorisch,
 - im Lig. hepaoduodenale,
 - um den Truncus coeliacus,

- um die A. mesenterica superior sowie
- paraaortal und pankreatoduodenal – einschließen.

- Für Tumoren im Corpus und Schwanz empfiehlt es sich zudem, die A. splenica sowie den Milzhilus einzuschließen.

Dosierung

- Definitive Radiatio: 55 – 60 Gy in 1,8 – 2,5 Gy ED
- Adj./neoadj. Radiatio: 45 – 50 Gy in 1,8 – 2,5 Gy ED
- Einheitliche Empfehlungen für eine SBRT bestehen bisher nicht, es wurden Dosiskonzepte von 18 – 50 Gy in 1–8 Fraktionen beschrieben, jedoch häufig in Kombination mit einer Chemotherapie.

9.6 Nebenwirkungen/Aufklärung

Akute Nebenwirkungen umfassen insbesondere Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust und Gewichtsverlust.

Zu den relevantesten subakuten und späten Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen und Strikturen sowie Einschränkung der exokrinen Pankreasfunktion.

Bei hoher Dosisbelastung der Milz kann ggf. eine funktionelle Asplenie resultieren. Es empfiehlt sich daher vor Beginn der Therapie eine Impfung gegen Pneumokokken, Meningokokken, Haemophilus influenzae sowie ggf. die saisonale Influenzaimpfung durchzuführen.

LITERATUR

- Bittner MI, Grosu AL, Brunner TB. Comparison of toxicity after IMRT and 3D-conformal radiotherapy for patients with pancreatic cancer – a systematic review. Radiother Oncol 2015;114(1):117–21.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364(19):1817–25.
- Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. PLoS Med 2010;7(4):e1000267.
- Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. Strahlenther Onkol 2015;191(1):7–16.

- Goodman KA, Regine WF, Dawson LA, et al. Radiation Therapy Oncology Group consensus panel guidelines for the delineation of the clinical target volume in the postoperative treatment of pancreatic head cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):901–8.
- Kooby DA, Gillespie TW, Liu Y, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival after pancreatic cancer resection: an appraisal of data from the national cancer data base. *Ann Surg Oncol* 2013;20(11):3634–42.
- Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1095–103.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(10):1073–81.
- Petrelli F, Comito T, Ghidini A, Torri V, Scorsetti M, Baroni S. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis of 19 Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(2):313–22.
- Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer* 2007;96(8):1183–90.

Synonym: hepatozelluläres Karzinom (HCC).

Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums

10.1 Allgemeines

10.1.1 Vorkommen

Altersgipfel: 60 Jahre. *Inzidenz:* Im Westen: $2/10^5$, in Asien: $20/10^5$. Männer : Frauen 2 : 1.

10.1.2 Risikofaktoren

- Leberzirrhose
- Hepatitis B und C
- Hämochromatose

10.1.3 Lokalisation

Nur 5–30 % sind bei Diagnose lokalisiert, der Rest ist multifokal.

10.2 Histologie

Diffus (90 %), nodulär (10 %, öfter multifokal).

Besondere Entität: fibrolamelläres Karzinom, bei jüngeren Patienten in nichtzirrhotischer Leber.

CAVE

Die Diagnose wird i. d. R. rein bildmorphologisch gestellt, Biopsien sind nur bei unklaren Befunden indiziert!

10.3 Staging

10.3.1 Primärtumor

- **T1:** solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion
- **T2:** solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren ≤ 5 cm
- **T3:** multiple Tumoren > 5 cm in größter Ausdehnung oder Tumoren mit Befall eines größeren Astes der V. portae oder der Vv. hepaticae
- **T4:** Tumor(en) mit direkter Invasion von Nachbarorganen, ausgenommen Gallenblase oder

10.3.2 Lymphknoten

N0: keine LK-Metastasen, wenn ≥ 3 LK untersucht sind

N1: regionäre LK-Metastasen

Für die Beurteilung der Operabilität hat sich darüber hinaus die Barcelona-Klassifikation bewährt, in die auch die Leberfunktion eingeht.

10.4 Therapie

Kurative Verfahren: Innerhalb der „Mailand-Kriterien“ (1 Herd < 5 cm, max. 3 Herde < 3 cm, keine makrovaskuläre Invasion) und gleichzeitig bestehender Zirrhose sollte prinzipiell eine Lebertransplantation angestrebt werden. Die 5-Jahresüberlebensraten betragen nach Transplantation bis zu 70 %. Bei Patienten mit CHILD-A- oder CHILD-B-Zirrhose und geringer portaler Hypertension mit 1–3 Tumoren < 5 cm soll eine Radiofrequenzablation (RFA) oder Resektion erfolgen, wobei bei Tumoren von 3–5 cm vor einer RFA eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) erfolgen soll. Die TACE kommt darüber hinaus als alleiniges Behandlungsverfahren in Betracht, wenn ein kuratives Verfahren nicht durchgeführt werden kann. Weitere lokalablativ Verfahren wie die perkutane Ethanolinjektion (PEI) werden gegenüber der RFA gegenwärtig als unterlegen betrachtet.

10.5 Systemtherapie

Als Erstliniensystemtherapie des HCC ist derzeit der Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib etabliert. Eine Empfehlung zur Zweitlinientherapie außerhalb klinischer Studien existiert in der aktuellen S3-Leitlinie nicht. Mit Regorafenib wurde jedoch ein weiterer

TKI zugelassen sowie in den USA mit Nivolumab ein erster PD-1-Antikörper.

10.6 Radiotherapie

Obwohl das HCC ein strahlensensitiver Tumor ist, ist die Radiatio gegenwärtig derzeit gemäß der deutschen S3-Leitlinie in keiner Situation ein Standardverfahren.

ABER: Die Datenlage zur SBRT mit Dosiskonzepten wie z. B. $5 \times 10 \text{ Gy}$, $5 \times 12 \text{ Gy}$, $9 \times 5 \text{ Gy}$ konsolidiert sich:

- **Randomisierte Phase-II-Studie (Nugent, ASCO, 2017):** SBRT ($9 \times 5 \text{ Gy}$) vs. TACE, gleiches Outcome hinsichtlich lokaler Kontrolle, weniger Tox bei SBRT.
- **Rim-Metaanalyse (Rim, Radiother Oncol, 2017):** SBRT vs. 3-D-CRT vs. SIRT. Therapieansprechen am besten bei SBRT (71 %), gefolgt von 3-D-CRT (51 %) und SIRT (33 %). Das Gesamtüberleben unterschied sich in dieser heterogenen Gruppe nicht signifikant.
- **(Wahl, JCO, 2016):** Fallserie RFA vs SBRT mit BED $\geq 100 \text{ Gy}$ ($\alpha/\beta = 10$). Lokalkontrolle nach 2 J. ähnlich (RFA 80 %, SBRT 84 %), aber $^{\circ}3 +$ -Komplikationen 11 % bei RFA vs. 5 % mit SBRT.
- Eine kürzlich veröffentlichte retrospektive Analyse der National Cancer Database (**Rajyaguru, JCO, 2018**) postulierte eine Überlegenheit der RFA gegenüber der SBRT hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Stadium I/II. Da bei dieser Analyse allerdings ein Selektionsbias naheliegt (SBRT wurde als Last-line-Option eingesetzt), muss das Ergebnis stark angezweifelt werden.
- Insbesondere bei Läsionen $\geq 5 \text{ cm}$ liefert die SBRT ($5 \times 10 \text{ Gy}$) in Kombination mit der TACE gute Langzeitergebnisse (**Su, BMC Cancer, 2016**).
- Die SBRT mit Photonen scheint insgesamt vergleichbare Resultate zu erbringen wie eine Therapie mit Partikeln.

Für die Planung einer Leber-SBRT ist in jedem Fall eine suffiziente kontrastmittelgestützte Schnittbildgebung unerlässlich, da die HCC-Herde im Nativ-CT kaum abgrenzbar sind. Idealerweise erfolgt die Radiatio als bildgestützte Radiotherapie (IGRT/CBCT oder ggf. mit sonografischem Tracking) mit

Atemanhaltetechnik, um die Sicherheitssäume gering und möglichst viel Leberparenchym schonen zu können (**Eccles, IJROBP, 2006**).

10.7 Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen betreffen insbesondere Fatigue, Übelkeit und eine transiente Transaminasenerhöhung. Eine gefürchtete subakute Nebenwirkung ist die **strahleninduzierte Lebererkrankung** (Radiation-induced Liver Disease, RILD). Diese ist insbesondere mit einer medianen Gesamtdosis auf das Leberparenchym von $\geq 30 \text{ Gy}$ assoziiert. Einige Autoren empfehlen, das Leberparenchym, welches $< 18 \text{ Gy}$ erhält, bei $> 800 \text{ cm}^2$ zu halten.

Ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten einer RILD ist die Hepatitis-B-Infektion. Bei Patienten mit **Hepatitis B oder C** sollte daher eine begleitende antivirale Therapie erwogen werden. Weitere Nebenwirkungen sind insbesondere abhängig von der Lage des Tumors und betreffen die angrenzenden Nachbarorgane.

LITERATUR

- Eccles C, Brock KK, Bissonnette JP, Hawkins M, Dawson LA. Reproducibility of liver position using active breathing coordinator for liver cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(3):751–9.
- Nugent FW, Gunturu K, Stuart KE, et al. A randomized phase II study of individualized stereotactic body radiation therapy (SBRT) versus transarterial chemoembolization (TACE) as a bridge to transplant in hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):e15677–e115677.
- Rajyaguru DJ, Borgert AJ, Smith AL, et al. Radiofrequency Ablation Versus Stereotactic Body Radiotherapy for Localized Hepatocellular Carcinoma in Nonsurgically Managed Patients: Analysis of the National Cancer Database. *J Clin Oncol* 2018. JCO2017753228.
- Rim CH, Kim CY, Yang DS, Yoon WS. Comparison of radiation therapy modalities for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: A meta-analysis and systematic review. *Radiother Oncol* 2017.
- Su TS, Lu HZ, Cheng T, et al. Long-term survival analysis in combined transarterial embolization and stereotactic body radiation therapy versus stereotactic body radiation monotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma $> 5 \text{ cm}$. *BMC Cancer* 2016;16(1):834.
- Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, et al. Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34(5):452–9.

Karzinome der Gallenwege

11.1 Allgemeines

11.1.1 Vorkommen

Altersgipfel: > 70. Lebensjahr. *Inzidenz:* ca. 2–3/100.000.

11.1.2 Risikofaktoren

Chronische Entzündungen der Gallenwege wie bei primär sklerosierender Cholangitis und Colitis ulcerosa oder durch Cholezystolithiasis.

Weiterer Risikofaktor: Nitrosamine.

11.2 Histologie

- Etwa 90 % Adenokarzinome
- Plattenepithelkarzinome, Zystadenokarzinome

11.3 Staging

11.3.1 Primärtumor

Die T-Stadien sind für Tumoren der Gallenblase und Tumoren der intra- sowie extrahepatischen Gallengänge jeweils unterschiedlich definiert.

Tumoren der Hepatikusgabel (Klatskin-Tumoren) werden zudem nach **Bismuth-Corlette** klassifiziert:

- **Typ I:** Tumoren unterhalb der Hepatikusgabel (auf den Ductus hepaticus communis beschränkt).
- **Typ II:** Tumoren auf Höhe der Hepatikusgabel, infiltrieren aber nicht den rechten oder linken Hauptstamm des Gallengangs.
- **Typ III:** Infiltration des rechten (a) bzw. des linken (b) Hauptgallengangs.
- **Typ IV:** Infiltration jenseits der Aufzweigung der Ductus hepaticus dexter oder sinister in die Segmentgallengänge.

Gallenblase

- **Tis:** Tumor in situ.
- **T1:** Tumor infiltriert Schleimhaut (1a) oder Muskulatur (1b).
- **T2:** Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe.
- **T3:** Tumor perforiert die Serosa (viszerales Peritoneum) und/oder infiltriert direkt die Leber und/oder ein(e) Nachbarorgan/-struktur
- **T4:** Tumor infiltriert Stamm der V. portae oder A. hepatica oder infiltriert 2 oder mehr Nachbarorgane/-strukturen.

Distale Gallengänge

- **Tis:** Tumor in situ.
- **T1:** Tumor ist auf Gallengang beschränkt.
- **T2:** Tumor infiltriert jenseits des Gallengangs.
- **T3:** Tumor infiltriert Leber, Gallenblase, Pankreas und/oder unilaterale Äste der V. portae oder der A. hepatica propria.
- **T4:** Tumor infiltriert die zöliakale Achse oder die A. mesenterica superior

11.3.2 Lymphknoten

- **N0:** keine regionären LK-Metastasen
- **N1:** regionäre LK-Metastasen

11.4 Therapie

11.4.1 Chirurgie

Für eine neoadjuvante Therapie existiert kein Standard. Ziel ist in jedem Falle eine R0-Resektion. Das chirurgische Vorgehen unterscheidet sich je nach Tumorsitz deutlich:

- **Gallenblase:** alleinige Cholezystektomie nur bei Tis/T1a. Ansonsten radikale Cholezystektomie mit Lymphadenektomie und Resektion der

Lebersegmente IVb/V oder des Gallenblasenbetts mit ca. 3 cm Randsaum.

- **Gallengang:** Bei Befall des distalen Drittels des Ductus choledochus wird die Whipple-OP durchgeführt, bei Befall des mittleren Drittels die Exzision mit biliodigestiver Anastomose. Letzteres ist der günstigste Fall mit 30 % Langzeit-Überleben. Bei Befall des proximalen Drittels partielle Hepatektomie, ggf. Lebertransplantation.

11.4.2 Adjuvante Therapie

Eine Vielzahl von Phase-II-Studien und retrospektiven Daten deuten auf einen Nutzen einer adjuvanten Therapie insbesondere bei $\geq$ pT2-, pN + - und R + -Situationen hin.

- Eine Metaanalyse von 2012 zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für adjuvante Chemo- sowie Radiochemotherapie insbesondere bei N + - und R + -Stadien, wobei der Nutzen einer Radiotherapie nur für R + zu bestehen scheint (**Horgan, JCO, 2012**).
- In der einarmigen Phase-II-Studie **SWOG S0809** erhielten Patienten der Stadien II–IVa adjuvant 4 Zyklen Gemcitabin/Capecitabin gefolgt von Capecitabin mono und einer begleitenden Radiotherapie (IMRT) mit 45 Gy Gesamtdosis auf die Lymphabflusswege und 54–59,4 Gy auf das Tumorbett (**Ben-Josef, JCO, 2015**). Das rezidivfreie Überleben nach 2 Jahren betrug 65 %; das mediane Gesamtüberleben betrug 35 Monate sowohl in R0- als auch R1-Situationen.
- **PRODIGE-12** (Edeline, ASCO, 2017): keine signifikante Verbesserung des tumorfreien Überlebens durch Gemcitabin/Oxaliplatin.
- **BILCAP** (nach Per-protocol-Auswertung): Capecitabin mono verbessert signifikant das Überleben (**Primrose, JCO, 2017**).

Aufgrund fehlender vergleichender Phase-III-Studien existiert derzeit aber kein einheitlicher Therapiestandard.

11.4.3 Palliative Therapie

Derzeit liegen keine vergleichenden Studien einer Chemotherapie versus Radiochemotherapie in der lokal fortgeschrittenen/inoperablen Situation vor. Mehrere Fallserien deuten auf eine gute lokale

Kontrolle und ausreichende Verträglichkeit einer Radiotherapie mit 46–60 Gy in Kombination mit 5-FU-basierter Chemotherapie hin (**Ghafoori, IJROBP, 2011**). Zunehmende Evidenz in Form von Fallserien besteht auch für eine SBRT (5–6 $\times$ 10–12 nGy) intra- und extrahepatischer Tumoren.

Auf Grundlage der ABC-02-Studie ist Cisplatin/Gemcitabin Standard-Erstlinienchemotherapie (**Valle, NEJM, 2010**). Eine klare Empfehlung für eine bevorzugte Zweitlinientherapie besteht derzeit nicht.

11.5 Radiotherapie

Das CTV sollte in der adjuvanten Situation das Tumorbett und die Lymphknotenstationen der Leberpforte, zöliakal und pankreatikoduodenal einschließen.

Je nach Bestrahlungstechnik sollten die PTV-Margins die Atembeweglichkeit der Organe berücksichtigen (siehe ITV-Konzepte). Übliche Gesamtdosen für die konventionell fraktionierte Therapie sind 45–60 Gy in 1,8–2,5 Gy ED.

Ein Standard für die SBRT ist nicht etabliert, jedoch scheint eine Gesamtdosis mit einer BED > 80–90 (z. B. 12 $\times$ 5 Gy o. 5–6 $\times$ 10 Gy; Tse, JCO, 2007) insbesondere für intrahepatische Läsionen mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert zu sein.

In Sonderfällen kann eine intraluminale Brachytherapie erwogen werden.

CAVE

Risikoor-gane: Duodenum/Dünndarm, die Leber sowie der Magen, die Nieren und das Myelon

11.6 Ergebnisse

- Primäre RChT: medianes Überleben 12–15 Mon.
- Postop. RChT: medianes Überleben 40 Mon.

11.7 Nebenwirkungen

- **Häufig/mild:** Fatigue, Übelkeit, transientser Anstieg der Transaminasen
- **Selten/kritisch:** duodenale Strikturen und Blutungen (insbesondere bei der SBRT erhöhtes Risiko)

LITERATUR

- Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(24):2617–22.
- Ghafoori AP, Nelson JW, Willett CG, et al. Radiotherapy in the treatment of patients with unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(3):654–9.
- Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1934–40.
- Primrose JN, Fox R, Palmer DH, et al. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35(15_suppl):4006.
- Valle JW, Borbath I, Khan SA, et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v28–37.

12.1 Allgemeines

12.1.1 Vorkommen

Altersgipfel: 70–75 Jahre. *Inzidenz:* Männer: 22/10⁵; Frauen: 10/10⁵. 2,5 % aller Krebsneuerkrankungen. Häufigster bösartiger Tumor der Niere (> 90 %). 1,5 % der Tumoren sind bilateral.

12.1.2 Risikofaktoren

- Rauchen (Risikoerhöhung 22–54 %, klare Dosis-Wirkungs-Beziehung bei starken Rauchern)
- Übergewicht (Risikoerhöhung 24–34 % pro Erhöhung des BMI um 5 kg/m², aber Adipositas-Paradoxon: geringeres Risiko für krebspezifischen Tod bei Adipositas)
- Erhöhter Blutdruck (Risikoreduktion durch adäquate Blutdruckkontrolle)
- Terminale Niereninsuffizienz
- Hereditäre Nierenzellkarzinome (ca. 4 %)

12.1.3 Diagnosestellung

Klassische Symptomtrias (heute nur noch selten): Makrohämaturie, abdomineller Tumor, Schmerzen.

In den meisten Fällen Zufallsbefund im Rahmen der Vorsorge (Sonografie) oder bei abdomineller Schnittbildgebung aufgrund anderer Beschwerden.

Standarddiagnostik: CT Abdomen (Leberkuppe bis Symphyse) mit nativer, früharterieller und venöser Phase; MRT bei V. a. auf Venen- oder Cavabeteiligung.

Biopsie (CT- oder ultraschallgesteuert) nur bei therapeutischer Konsequenz (bei ablativer Therapie, Active Surveillance oder vor Systemtherapie).

- Klarzelliges Nierenzellkarzinom (ca. 80 %)
- Papilläres Nierenzellkarzinom (10–15 %; Typ I und II; bessere Prognose im lokalisierten Stadium gegenüber klarzelligem Subtyp, metastasiert schlechtere Prognose)
- Chromophobes Nierenzellkarzinom (3–5 %; gute Prognose)
- Ductus-Bellini-Karzinom (um 1 %; auch Sammelrohrkarzinom, sehr schlechte Prognose)
Sarkomatoide und rhabdoide Differenzierung möglich (prognostisch ungünstig).

12.3 Staging

12.3.1 Primärtumor

- **T1:** Tumor ≤ 7 cm, auf Niere begrenzt
 - **a:** Tumor ≤ 4 cm
 - **b:** Tumor > 4 cm, aber ≤ 7 cm
- **T2:** Tumor > 7 cm, auf Niere begrenzt
 - **a:** ≤ 10 cm
 - **b:** > 10 cm
- **T3:** Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltriert das perirenale Fettgewebe innerhalb der Gerotafaszie
 - **a:** Tumorausdehnung in die Nierenvene, deren segmentale Äste oder Infiltration von perirenalem Fettgewebe
 - **b:** Einbruch in V. cava unterhalb des Zwerchfells
 - **c:** Einbruch in V. cava oberhalb des Zwerchfells
- **T4:** Infiltration über Gerota-Faszie hinaus, einschließlich Infiltration der Nebenniere per continuitatem

12.2 Histologie

Histologische Typisierung nach aktueller WHO-Klassifikation, Tumorgading nach WHO-ISUP-Grading (bei klarzelligem und papillärem Nierenzellkarzinomen):

12.3.2 Lymphknoten

- **N1:** solitäre regionäre LK (regionäre LK: perirenal und paraaortal)
- **N2:** multiple regionäre LK

Tab. 12.1 5-Jahres-Überlebensraten (Tumorregister München)

Stadium	Charakteristik	5-JÜ
I	T1 N0	97 %
II	T2 N0	87 %
III	T3 N0 oder T1/T2/T3 N1	69 %
IV	Alle T4, alle M1	14 %

12.3.3 Stadien

Etwa $\frac{3}{4}$ aller diagnostizierten Nierenzellkarzinome sind T1 und T2, ca. 2 % sind T4 (RKI, 2012). Stadien und 5-JÜ sind in > [Tab. 12.1](#) dargestellt.

12.4 Therapie

12.4.1 Primärtherapie

Chirurgische Resektion zur Kuration bei lokalisiertem Befund. Möglichst **Organerhalt** (Nephron-sparing Surgery) anstreben, auch bei größeren Tumoren (T2). Die offene Nierenteilresektion ist der Standard bei der organerhaltenden Operation, bei ausreichender Erfahrung kann der Eingriff auch minimalinvasiv erfolgen. Bei Nierenteilresektion sollte die Ischämiedauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Falls eine Nephrektomie erforderlich ist, laparoskopisches oder offenes Vorgehen.

Eine **adjuvante Lymphadenektomie** soll bei unauffälliger Bildgebung und unauffälligem intraoperativen Befund nicht erfolgen (Empfehlung nur zum lokalen Staging oder zur Kontrolle bei vergrößerten Lymphknoten).

Adrenalektomie nur bei auffälliger Bildgebung und/oder auffälligem intraoperativem Befund.

Bei **R1-Befund** nach organerhaltender Nierenteilresektion fraglich erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv. Allerdings nur systematische Verlaufsbeobachtung erforderlich, keine Nachoperation oder adjuvante Therapie.

Active Surveillance und fokale Therapie (Kryoablation, RFA, stereotaktisch-ablative RT etc.) nur bei Patienten mit hoher Komorbidität und/oder begrenzter Lebenserwartung bei kleinen Tumoren (< 4 cm). Zuvor biopsische Sicherung empfohlen.

Lokalrezidivraten nach Therapie: Nierenteilresektion 2,3 %, Kryoablation 4,6 %, RFA 11,7 % (Kunkle, J Urol, 2008).

Zur stereotaktisch-ablativen RT (meist 40 Gy in 5 Fraktionen) oder stereotaktischen Radiochirurgie (1 Sitzung) kleiner Nierentumoren bisher keine prospektiv randomisierten Studiendaten. Klinische Ergebnisse vergleichbar mit Kryoablation oder RFA ([Siva, BJU Int 2012](#)).

12.4.2 Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Therapie

Neoadjuvante Therapie: Durchführung einer neoadjuvanten antiangiogenetischen Therapie (Tyrosinkinase- oder mTOR-Inhibitoren) vor Primärtumorresektion nur im Rahmen von Studien. Einfluss auf die Volumenreduktion des Primärtumors oder eines Cava-Thrombus klinisch nicht relevant.

Adjuvante Therapie: Keine Indikation zur adjuvanten klassischen Immuntherapie (IFN- α , IL-2) oder Vakzinierungstherapie. Adjuvante antiangiogenetische Therapie (Tyrosinkinase und mTOR-Inhibitoren) nur im Rahmen von Studien.

12.4.3 Adjuvante Radiotherapie

Keine Indikation zur postoperativen Radiotherapie. Möglicherweise Senkung des Lokalrezidivrisikos, jedoch keine Verlängerung des Überlebens durch adjuvante Bestrahlung (Tunio, Ann Oncol, 2010).

Metastasierte Erkrankung

INFO

Bei synchron metastasierten Patienten mit gutem Performance-Status (ECOG 0–1) kann eine zytoreduktive Nephrektomie oder Nierentumorexzision durchgeführt werden. Sofortige Systemtherapie mit Sunitinib nach Ergebnissen der CARMENA-Studie nicht unterlegen. Spontane Komplettremissionen von Metastasen in historischen Fallberichten.

Bei metachroner Metastasierung Indikation zur Lokaltherapie solitärer Befunde. Bei kurativer Intention und Resektabilität kann eine Lokaltherapie auch unabhängig vom Organsystem erfolgen.

Bei Oligometastasierung und fehlender Resektabilität oder Inoperabilität des Patienten Indikation zur hoch dosierten perkutanen RT oder stereotaktischen RT/Radiochirurgie unter individueller Berücksichtigung von Morbidität und Überlebensvorteil überprüfen.

- **ChT:** Palliative zytostatische Chemotherapie ist keine valide Behandlungsoption beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom.
- **Immuntherapie:** keine Indikation zur Durchführung alleiniger Zytokintherapien mit subkutan verabreichtem IL-2 und/oder IFN (bei oligometastatischem Befall und gutem AZ hoch dosierte IL-2-Gabe weiterhin möglich) oder von Chemoimmuntherapien. Diese historischen Behandlungsoptionen wurden durch die Tyrosinkinase- und mTOR-Inhibitoren sowie die Checkpoint-Inhibitoren abgelöst.

Prognoseeinteilung (gutes, intermediäres und ungünstiges Risikoprofil) vor Systemtherapie erfolgt nach den IMDC-Kriterien (Performance-Status < 80 %, Intervall von Diagnose bis zur Systemtherapie < 1 Jahr, Hämoglobin unterhalb des Normwerts, Hyperkalzämie, Neutrophile oberhalb des Normwerts, Thrombozyten oberhalb des Normwerts).

Zielgerichtete Therapie

Erstlinie:

- **Ipilimumab/Nivolumab:** Kombination von zwei Checkpoint-Inhibitoren (CTLA-4-Inhibitor und PD-1-Inhibitor) mit Überlegenheit bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil gegenüber Sunitinib (med. Gesamtüberleben nicht erreicht vs. 26 Mon.; Motzer 2018)
- **Sunitinib:** Tyrosinkinase-Inhibitor zur Erstlinientherapie (gute und intermediäre Prognose); medianes progressionsfreies Überleben von 11 vs. 5 Mon. gegenüber IFN- α ; kein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (Motzer, J Clin Oncol, 2009)
- **Cabozantinib:** Tyrosinkinase-Inhibitor (zusätzlich MET und AXL) mit signifikanter Verlängerung des med. Gesamtüberlebens gegenüber Everolimus (21,4 vs. 18,7 Mon.; Choueiri 2017); Vorteil im med. progressionsfreien Überleben gegenüber Sunitinib in Phase II (8,2 vs. 5,6 Mon. Choueiri 2017)
- **Tivozanib:** Tyrosinkinase-Inhibitor; verlängertes med. progressionsfreies Überleben gegenüber Sorafenib (11,9 vs. 9,1 Mon.; Motzer 2013)
- **Pazopanib:** Tyrosinkinase-Inhibitor zur Erstlinientherapie (gute und intermediäre Prognose); medianes progressionsfreies Überleben von 9,2 vs. 4,2 Mon. gegenüber IFN- α ; kein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (Sternberg, J Clin Oncol, 2010)
- **Bevacizumab:** monoklonaler Antikörper gegen VEGF in Kombination mit IFN- α (gute und intermediäre Prognose); medianes progressionsfreies Überleben von 8,5 vs. 5,2 Mon. gegenüber IFN- α ; kein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (Rini, J Clin Oncol, 2008)
- **Temsirolimus:** intravenöser mTOR-Inhibitor (schlechte Prognose); medianes progressionsfreies Überleben von 10,9 vs. 7,3 Mon. gegenüber IFN- α ; kein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (Hudes, NEJM, 2007)

Zweitlinie:

- **Nivolumab:** Checkpoint-Inhibitor (PD-1-Rezeptor) mit signifikanter Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Everolimus (25,0 vs. 19,6 Mon.; Motzer, J Clin Oncol, 2015)
- **Cabozantinib:** Tyrosinkinase-Inhibitor (zusätzlich MET und AXL) mit signifikanter Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Everolimus (21,4 vs. 18,7 Mon.; Choueiri, NEJM, 2015)
- **Lenvatinib + Everolimus:** Tyrosinkinase-Inhibitor in Kombination mit Everolimus; medianes progressionsfreies Überleben von 14,6 vs. 5,5 Mon. gegenüber Everolimus allein; auch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (25,5 vs. 15,4 Mon., Motzer, Lancet Oncol, 2015)
- **Everolimus:** oraler mTOR-Inhibitor; medianes progressionsfreies Überleben von 4,9 vs. 1,9 Mon. gegenüber Placebo; kein signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben (Motzer, Cancer, 2010)
- **Axitinib:** Tyrosinkinase-Inhibitor; medianes progressionsfreies Überleben von 6,7 vs. 4,7 Mon. gegenüber Sorafenib; kein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (Motzer, Lancet Oncol, 2013)
- **Sorafenib:** Tyrosinkinase-Inhibitor; medianes progressionsfreies Überleben von 5,5 vs. 2,8 Mon. gegenüber Placebo; kein signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben (Escudier, NEJM, 2007)

MERKE

Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem klarzelligen Nierenzellkarzinom:

- **Intermediäres und ungünstiges Risikoprofil:**

Ipilimumab/Nivolumab, alternativ Cabozantinib, Sunitinib oder Pazopanib

- **Gutes Risikoprofil:** Sunitinib oder Pazopanib

Zweitlinientherapie mit Nivolumab, Cabozantinib oder andere VEGF-gerichtete Therapie (Lenvatinib in Kombination mit Everolimus, Axitinib oder Pazopanib, ggf. auch Everolimus oder Sorafenib etc.).

Radiotherapie

Erstlinie: keine Rolle der RT

Palliative RT: bei Patienten mit Hirn- und Knochenmetastasen, spinaler Kompression und anderen symptomatischen Metastasen.

Initial galt das NCC als „strahlenresistent“. Neue Daten weisen auf eine hohe Effektivität v. a. der SBRT hin, die auch das Potenzial einer Immunaktivierung hat (De Meerleer, Lancet Oncol, 2014).

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2017 Jan 26;376(4):354–66.

Posadas EM, Limvorasak S, Figlin RA. Targeted therapies for renal cell carcinoma. Nat Rev Nephrol 2017 Aug;13(8):496–511.

Siva S, Kothari G, Muacevic A, et al. Radiotherapy for renal cell carcinoma: renaissance of an overlooked approach. Nat Rev Urol 2017 Sep;14(9):549–63.

Urothelkarzinom/ Harnblasenkarzinom

13.1 Allgemeines

13.1.1 Vorkommen

95 % der Urothelkarzinome finden sich in der Blase.

Altersgipfel: > 70 Jahre, sehr selten vor dem 45. Lebensjahr (< 1 %). **Inzidenz:** Männer: 18/10⁵; Frauen: 5/10⁵ (ohne pTa und CIS, Anteil ca. 70 %), 2–3 % aller malignen Tumoren, Mortalität 5,4 : 1, spiegelt den hohen Anteil an Frühstadien wider. Männer : Frauen 3 : 1 (höherer Tabakkonsum, höhere berufliche Exposition gegenüber Karzinogenen bei Männern).

13.1.2 Risikofaktoren

- Zigarettenrauchen (relatives Risiko 2–10)
- Aromatische Amine
- Berufliche Exposition gegenüber Azofarbstoffen (Freisetzung von aromatischen Aminen)
- Cyclophosphamid (Zytostatikum; relatives Risiko 9)
- Chlornaphazin (Medikament zur Therapie der Polyzythämie)
- Phenazetin (Aminophenol-Derivat zur Schmerzbehandlung und Fiebersenkung, relatives Risiko 2)
- Aristolochiasäure (chin. Medizin)
- Chronische Entzündungen
- Vorangegangene RT im kleinen Becken (relatives Risiko 2)
- Bilharziose (Plattenepithelkarzinom)

Keine validierten Empfehlungen zur Primär- oder Tertiärprävention des Harnblasenkarzinoms abgesehen von der Vermeidung einer Exposition gegenüber nachgewiesenen Harnblasenkarzinogenen.

Bisher keine generellen Zusammenhänge zwischen Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms und genetischer Prädisposition bekannt.

13.1.3 Lokalisation

Lokalisation meist im Bereich der Seiten- und der Hinterwand (70 %), aber auch im Trigonum (20 %). Insgesamt sind 30 % der Befunde multifokal.

Bei 75 % aller Patienten sind die Tumoren bei Diagnosestellung organbeschränkt, 19 % sind regional ausgebreitet.

13.1.4 Ausbreitung

Etwa 75–85 % sind auf die Mukosa (Ta, Tis) oder Submukosa (T1) begrenzt.

Ab T2 sind > 10 % der Patienten LK-pos., v. a. LK am N. obturatorius + iliakal (70 %), selten paravesikal + präsakral (15 %).

Etwa 3 % sind primär fernmetastasiert: Dann beträgt die 5-JÜ 5 % und das mediane Überleben 6–9 Monate.

13.1.5 Prognose

Prognostisch ungünstig:

- Hohes Tumorstadium
- Positiver Lymphknotenstatus
- Tumorlokalisation im Trigonum (mehr LK-Metastasen, schlechteres Überleben)
- Assoziiertes Cis
- R1-/R2-Resektion bzw. eingeschränkte Resektionsradikalität der TUR vor RT
- Lymphovaskuläre Invasion
- Hydronephrose
- Alter > 70 Jahre
- Reduzierter Karnofsky-Index (< 70 %)
- Niedriger Hb ungünstig für RT, daher korrigieren

13.2 Histologie

Tumorklassifikation nach der 2016 aktualisierten Fassung der WHO-Klassifikation von 2004.

- > 95 % Urothelkarzinome (*veraltet*: Übergangszellkarzinom = Transitionalzellkarzinom)
- < 5 % Plattenepithelkarzinome (geringfügig schlechtere Prognose, aber gleiche kurative Therapiestrategie wie bei Urothelkarzinom; Pat. aus

arabischen/afrikanischen Ländern [Bilharziose], DK/SPK-Dauerversorgung)

- < 1 % Adenokarzinome (schlechte Prognose, nur OP), Sonderform Urachuskarzinom (sehr selten), Sarkome (Therapie > Kap. 21).

13.3 Staging

Zystoskopische Biopsien unterschätzen das pathologische Staging in 30–50 % der Fälle (Cummings, Urol Clin North Am, 1992).

13.3.1 Primärtumor

- **Ta:** nicht muskelinvasives papilläres Karzinom
- **Tis:** Carcinoma in situ („flache Neoplasie“, hohes Progressionsrisiko)
- **T1:** Infiltration des subepithelialen Bindegewebes; 15 % LK pos.
- **T2:** muskelinvasiv
 - A: infiltriert obere Muskularis propria (innere Hälfte); 30 % LK pos.
 - B: infiltriert tiefe Muskularis propria (äußere Hälfte); > 40 % LK pos.
- **T3:** infiltriert perivesikales Fettgewebe; > 50 % LK pos.
 - A: mikroskopisch
 - B: makroskopisch
- **T4:** organinfiltrierend
 - A: Prostata, Samenblasen, Uterus oder Vagina
 - B: Becken- oder Abdominalwand

13.3.2 Lymphknoten

- **N0:** keine regionalen Lymphknotenmetastasen
- **N1:** Metastase in einem Lymphknoten des wirklichen Beckenbereichs (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten)
- **N2:** Metastase in mehreren Lymphknoten des wirklichen Beckenbereichs (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten)
- **N3:** Metastase in einem Lymphknoten an den Aa. iliacae communes

LK-Status ist prognostisch signifikant über alle Stadien: **N0** ca. 69 % 5-JÜ, **N +** ca. 30 % (N1 45 % 5-JÜ, N2–3 10 % 5-JÜ; Stein, JCO, 2001).

Paraaortale LK entsprechen M1.

13.3.3 Grading

Dreistufiges Gradingssystem G1–G3 (WHO, 1973) und Unterteilung in zwei histomorphologische Tumorgade **low-grade** und **high grade** (WHO 2004/2016).

13.4 Therapierichtlinien

Primär: immer Zystoskopie und PE, am ehesten als transurethrale Resektion der Harnblase (TUR-B). Bei muskelinvasivem Befund (mind. T2) CT Thorax/Abdomen/Becken mit CT-Urografie. Statt CT Becken kann auch MRT des Beckens erfolgen. Schädel-CT oder Knochenszintigrafie nur bei Symptomatik oder auffälligem diagnostischem Befund.

Bei nicht muskelinvasiven Tumoren **transurethrale Resektion der Tumoren (TUR-B)**, ggf. **Frühinstillation** (innerhalb 24 h nach TUR-B) oder **adjuvante Instillationsbehandlung** mit Chemoinstillation oder BCG-Instillation.

Bei refraktären Tumoren, High-risk- bzw. muskelinvasiven Befunden besteht die Indikation zur **radikalen Zystektomie** mit Resektion der gesamten Blase und der unmittelbaren Nachbarorgane (Mann: Prostata und Samenblasen; Frau: Uterus, Adnexe, Anteile der vorderen Vaginalwand).

Beidseitige **pelvine Lymphadenektomie** (mind. 10–16 LK) im Rahmen der radikalen Zystektomie verbessert das progressionsfreie, das tumorspezifische und das Gesamtüberleben. Extendierte pelvine Lymphadenektomie führt zu einer höheren Anzahl an Lymphknoten und auch Detektion von Lymphknotenmetastasen. Einfluss auf das krebspezifische Überleben bisher nicht abschließend geklärt.

In Abhängigkeit von der Lokalisation und Ausdehnung des Tumors kann bei der Frau auf die Resektion der vorderen Vaginalwand verzichtet werden, ggf. auch Belassen der Adnexe vor Menopause.

Eingriff i. d. R. offen, laparoskopische Ansätze möglich. Nerve-sparing in Analogie zur radikalen Prostatektomie möglich. Partielle Zystektomie bei Urachuskarzinom möglich, beim Urothelkarzinom nicht empfohlen.

Bei positivem urethralem Absetzungsrand besteht die Indikation zur **Urethrektomie**.

Positive LK schließen kurativen Ansatz nicht aus.

Gegebenenfalls **neoadjuvante** oder **adjuvante** (N+, T3/4) **Chemotherapie** (Cisplatin entscheidend!) bei Durchführung einer radikalen Zystektomie.

Grading spielt v. a. bei nichtinvasiven, weniger bei muskelinvasiven Tumoren eine Rolle.

Basierend auf den initialen Studien von Housset (Housset, JCO, 1993), Shipley (Shipley, JAMA, 1987) und Sauer (Sauer, IJROBP, 1990), in denen nach als präop. geplanter RChT mit Cisplatin/5-FU zu 100 % komplette Remissionen gesehen wurden, wurde die primäre RChT nach möglichst radikaler TUR als alternative Option zur Zystektomie etabliert (Review: Rödel, JCO, 2006).

13.4.1 Oberflächliche Manifestation

30–80 % der nicht muskelinvasiven („oberflächlichen“) Tumoren rezidivieren. Regelmäßige zystoskopische Kontrollen erforderlich.

Konzept der Frühinstillation eines Chemotherapeutikums (z. B. Mitomycin) nach TUR-B bei Low-risk-Tumoren (solitäre Tumoren, < 3 cm) zur Rezidivprophylaxe. Bei Intermediate-risk- und High-risk (T1, G3/High-grade, Cis etc.)-Tumoren Indikation zur längeren adjuvanten Instillationsbehandlung mit Chemotherapeutikum oder BCG (Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guérin) über 12–36 Monate. Nur BCG führt in randomisierten Studien zu einer geringeren Progressionsrate (Herr, JCO, 1995). Bei BCG-Versagen Indikation zur radikalen Zystektomie.

Low-risk: pTa, Low-grade (solitär, < 3 cm)

TUR, ggf. Frühinstillation und Nachsorge. Keine weitere adj. Chemotherapie-Instillation nach TUR-B und Frühinstillation.

Intermediate-risk: pTa, Low-grade (multifokal, > 3 cm, G2/high-grade etc.)

TUR und adj. Instillationsbehandlung: entweder eine Chemotherapie-Instillation oder eine Instillations-Therapie mit Bacille-Calmette-Guérin (BCG)

- Bei Rezidiv nach oder unter Chemotherapie-Instillation: BCG für mind. 12 Mon.

- Erhaltungstherapie nach Chemotherapie-Instillation kann Rezidivrisiko senken.

High-risk: T1 G3/High-grade, Cis, rezidivierend, aggressive Histologie

TUR und adj. Instillationsbehandlung mit BCG (wenn keine Frühzystektomie):

- Bei **Komplettremission** nach Induktionsphase **Erhaltungstherapie** für mind. 12 Mon., höchsten 36 Mon.
- **Frühzystektomie bei nicht muskelinvasivem Urothelkarzinom mit hohem Progressionsrisiko:**
 - **Strenge Empfehlung:** BCG-refraktäre Tumoren: Frührezidiv oder Tumorpersistenz
 - **Empfehlung:**
 - T1 G3/High-grade mit konkomitantem CIS in Blase oder prostaticher Harnröhre
 - Multiple und/oder große (> 3 cm) T1 G3/High-grade-Tumoren und/oder rezidivierend T1 G3/High-grade
 - Ungewöhnliche Histologien
 - Lymphovaskuläre Invasion

13.4.2 Muskelinvasion

T2, T3a, T4 ohne Metastasennachweis

Radikale Zystektomie mit Harnableitung (orthotope Neoblase, heterotoper katheterisierbarer Nabelpouch, Ileumconduit, Ureterocutaneostomie etc.).

Alternativ für alle cT2–4 cN0/Nx M0

Multimodale, primär organerhaltende Therapie mit kurativer Zielsetzung: TUR + RChT: Für Patienten sinnvoll, die sich nicht für eine radikale Zystektomie eignen oder nach Alternative zur radikalen Operation suchen. Beste Ergebnisse für Patienten mit cT2 N0 ohne Hydronephrosen oder Nachweis von Cis mit kompletter Tumorentfernung in der initialen TUR.

Etwa 4–6 Wochen nach Abschluss der RChT Salvage-Zystektomie bei invasivem Rest- oder Rezidivtumor.

13.4.3 Metastatische Erkrankung

Prinzipiell chemosensitiver Tumor. Cisplatin ist das aktivste Medikament, dennoch unter Monotherapie

nur 12 % Ansprechen. Standard-Erstlinienchemotherapie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (Gesamtansprechen ca. 36–71 %), alternativ Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin (MVAC) mit höherer Toxizität.

Unter Erstlinienchemotherapie regelmäßiges Staging alle 2–3 Zyklen. Carboplatin als Ersatz für Cisplatin nur bei Patienten, die für Cisplatin nicht geeignet sind. Falls keine platinbasierte Chemotherapie möglich ist, ggf. Monotherapie mit Gemcitabin oder Checkpoint-Inhibitoren (Atezolizumab und Pembrolizumab, PD-L1-Expression beachten).

In der Zweitlinie Chemotherapie mit Vinflunin oder Immuntherapie mit PD1-/PDL1-Inhibitoren Nivolumab, Atezolizumab oder Pembrolizumab.

13.4.4 Karzinom von Nierenbecken/Ureter

Max. 5 % der Urothelkarzinome.

Therapie:

- Low-risk-Tumoren: Uretersegmentresektion und Ureterneuimplantation, ggf. End-zu-End-Anastomose.
- High risk-Tumoren: Nephroureterektomie.
- Bisher Therapiestandard nach Nephroureterektomie ist die Nachsorge. Daten der Phase-III-Studie POUT zeigen potenziellen Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie; Langzeitergebnisse ausstehend.

13.5 Radiotherapie

13.5.1 Indikation

Blasentumor

Alleinige Radiotherapie vs. Zystektomie

Keine randomisierte Studie, die dieser Frage nachgeht, aber **4 randomisierte Studien** präop. RT + OP vs. alleinige RT (Sell [DAVECA], Scand J Urol Nephrol, 1991; Horwich, Eur J Cancer, 1995; Miller, Cancer, 1977; sowie unveröffentlichte Daten der National Bladder Cancer Group) und eine kontrollierte Studie (Bloom, Br J Urol, 1982), die Äquivalenz zeigten.

In einer Cochrane-Metaanalyse ist die alleinige RT (ggf. gefolgt von einer Salvage-Zystektomie) der Zystektomie hinsichtlich Gesamtüberleben unterlegen (Shelley, Cochrane Database Syst Rev, 2002).

Radiotherapie nach Zystektomie

Nach radikaler **Zystektomie** kein Benefit, **hohe Komplikationsrate** mit bis zu 30 % Dünndarmstenosen, wenn mehr als 50 Gy postop. appliziert wurden (Shipley, J Urol, 1985; Kantoff in: Holland, Bladder Cancer, 1997).

Die Situation stellt sich ähnlich wie bei den Bronchialkarzinomen dar: T2 GI–II haben auch ohne adj. Therapie eine gute Prognose, während Patienten mit T4 N+ primär an Fernmetastasen sterben und daher nicht von einer lokalen Therapie profitieren. Ein Benefit durch adj. Therapie kann daher nur für T2 GIII bzw. T3a/b N0 erwartet werden.

Potenzielle Indikation daher lediglich bei R1/R2 nach versuchter radikaler Zystektomie, wobei die Datenlage spärlich ist. **Keine postop. RT-Indikation bei N+.** Wenn RT durchgeführt wird, dann max. 40–45 Gy auf Neoblase, ggf. Boost bis zu 50–55 Gy auf makroskopischen Rest. Eventuell auch Vorteil für adj. RT bei T3-/T4-Tumoren in Bilharziose-Blase.

Radiochemotherapie nach TUR

Bis heute **keine randomisierten Daten zu TUR + RCT vs. Zystektomie**. Die einzige Studie hierzu (Selective Bladder Preservation Against Radical Excision-SPARE) wurde aufgrund mangelnder Rekrutierung geschlossen.

Allgemeine Therapieprinzipien:

- Die trimodale Therapie ist ein sehr aggressives Schema – und daher nur bei gutem AZ und geringer Komorbidität durchführbar (Mortalität der RCT bis 5 %, bei Zystektomie <2 %).
- Die Radikalität der TUR ist wichtigster prognostischer Faktor (5-JÜ: 80 % nach R0-TUR vs. 53 % nach R1-TUR in Erlanger Serie). Daher: kombiniertes Vorgehen bei unifokalen Tumoren bis zu cT3a sinnvoll. Ab cT3b und T4 sollte eine neoadj. Chemotherapie, gefolgt von einer Zystektomie, durchgeführt werden.
- Die RT sollte 4–6 Wo. nach TUR beginnen (je weniger radikal die TUR, desto früher).

Probleme/Kontraindikationen:

- Bei Hydronephrose deutlich schlechteres Outcome (MGH-Analyse).
- Nicht-Urothel-Histologien (Adeno!) sprechen schlechter auf RT an (hier eher Zystektomie, Arslan, Urol Ann, 2015)

- Bei Niereninsuffizienz Mito/FU statt Cisplatin.

Evidenz und Ergebnisse:

- **Randomisiert RT vs. RChT nach TUR-B:**
 - **BC2001** (James, NEJM, 2012): **RT vs. RChT**. Einschluss von **T2–T4a**.
RT: Erlaubte Fraktionierungen waren entweder $20 \times 2,75$ Gy (GD 55 Gy) oder 32×2 Gy (GD 64 Gy).
Chemo: 5-FU/Mitomycin C. Signifikant besseres lokales DFS mit RCT (67 vs. 54 % nach 2 J., $p = 0,03$). Trend zu verbessertem 5-Jahres-OS (48 vs. 35 %, $p = 0,16$). Trend zu Reduktion der Salvage-Zystektomie (11,4 vs. 16,8 % nach 2 J., $p = 0,07$). Toxizität nicht signifikant erhöht unter RCT.
 - **NCIC** (Coppin, JCO, 1996): **RT vs. RChT** (beides entweder definitiv oder neoadj.). Einschluss von **T2–T4**.
RT: 40 Gy in 2 Gy ED, dann entweder Zystektomie oder Boost bis 60 Gy.
Chemo: Cisplatin q2w. Signifikant verbesserte Lokalkontrolle, kein Effekt auf OS.
- **Nicht randomisiert RChT/RT nach TURB:**
 - **Erlangen 1** (Rödel, JCO, 2002): **RT/RChT nach TUR-B von High-risk T1, T2–T4**.
RT: Dosis 45 – 69,4 Gy (ED 1,8 – 2 Gy).
Chemo: Cisplatin mono, Carboplatin mono oder Cis/FU in w1 und w5. Complete Response (Re-Staging TUR-B) 72 % (RChT mit FU/Cis) versus 61 % (RT). Gutes Langzeitergebnis mit 5- und 10-Jahres-OS-Raten von 51 und 31 % – **damit vergleichbare Ergebnisse mit Zystektomie**, allerdings konnte bei 80 % aller Patienten die Blase erhalten bleiben.
 - **Erlangen 2** (Weiss, JCO, 2006): **RChT nach TUR-B von High-risk T1**.
RT: median 55,8 Gy (45 – 61,4 Gy) in 1,8 – 2 Gy ED.
Chemo: Cis/FU in w1 und w5. Complete Response in 88 %, krankheitsspezifisches ÜL nach 10-Jahren 73 %. Erneut **vergleichbare Ergebnisse mit Zystektomie**, auch hier konnte bei 80 % aller Patienten die Blase erhalten bleiben.
- **RTOG:** Metaanalyse von 6 Studien (Mak, J Clin Oncol, 2014) mit T2–T4a. 70 % Complete Response, 60 % 5-Jahres-Überleben.
- **Boston** (MGH; Efsthathiou, Eur Urol, 2012): Gepoolte Analyse von In-house-Studienpatienten

mit **T2–T4a**. 72 % Complete Response, 52 % 5-Jahres-Überleben, 35 % 10-Jahres-Überleben.

RT-Konzept:

Die Konzepte sind stark landes- und ortsspezifisch, z. B. RT bis 40 – 45 Gy mit Erfolgskontrolle und dann Boost bis 60 – 64 Gy (USA, D) oder „durchbestrahlen“ der gesamten Blase bis 64 Gy (UK).

ZV: Planungs-CT mit „komfortabel“ und reproduzierbar gefüllter Blase bei IGRT oder mit leerer Blase falls keine IGRT möglich. Zunächst **40 – 45 Gy** ($5 \times 1,8$ Gy/Wo.) auf die ganze Blase + Tumorausläufer (denn 20 – 30 % sind multifokal) + prostatiche Urethra + regionäre LK bis auf Höhe der Aortenbifurkation (obwohl kein sicherer Benefit, daher nicht bei internistischen Risikofaktoren wie Mehrfach-OP, Kolitis oder hohem Alter).

Nach 40 – 45 Gy **Zystoskopie und Re-Staging-TUR-B:**

- Falls CR in der Re-Staging-TUR-B: **1. Blasen-Boost** (ganze Blase + tumortragender Bezirk + prostatiche Urethra) bis **54 Gy** bei **R0**. Bei **R1/2** noch **2. Blasen-Boost** bis **60 – 64 Gy** anschließen (dann aber nicht auf die ganze Blase). **LK-Boost** auf makroskopisch vergrößerte regionäre LK bis 55 – 60 Gy (50 Gy sollten für mikroskopischen Befall reichen).
- Falls keine CR: Zystektomie

Konzept bei Uretertumoren (nur bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder R1/2) ist die RT des gesamten Ureters bis 45 Gy, dann Boost bis 50 – 54 Gy auf das Tumorbett sowie paraaortale und ipsilateral iliakale LK. Bei proximal und distal gelegenen Tumoren ggf. auch nur RT des entsprechenden Teilvolumens.

Vorteile durch hyperfraktionierte (v. a. in USA – dort bei vielen RTOG-Protokollen angewandt) oder normofraktionierte Dosiserhöhung sind nicht zweifelsfrei nachgewiesen; entsprechende Schemata sollten insbesondere zusammen mit ChT vermieden werden (Roedel, JCO, 2006).

M E R K E

Kombinierte TUR-B/RChT sinnvoll bei:

- Wunsch des Patienten nach Blasen-erhalt
- Guter AZ, gute Blasenfunktion und -kapazität
- Urothelhistologie
- Alle T2–T3a
- T1 mit Risikofaktor (T1 GIII, R1/R2 nach TUR, Rezidivtumor > 5 cm, assoziiertes CIS)

Simultane Chemotherapie:

Sollte prinzipiell bei kurativer Intention verabreicht werden. Wirksame Agenzien sind Cisplatin, Carboplatin, 5-FU und Mitomycin C.

- **Erlanger Schema:** Cisplatin $5 \times 25 \text{ mg/m}^2$ 30 min vor RT in Wo. 1 und 5, ED 1,8 Gy, GD 55,4–59,8 Gy. Kontrolle 6–8 Wo. nach Ende der RT, bei Residualtumor Zystektomie.

Alternativ: Carboplatin $5 \times 60–70 \text{ mg/m}^2$, Effektivität unklar.

Aktuelles Schema: Cisplatin $5 \times 20 \text{ mg/m}^2$ 30 min vor RT in Wo. 1 und 5, zusätzlich 5-FU 600 mg/m^2 als Continuous Infusion über 120 h in W. 1 und 5, ED 1,8 Gy, GD 55,4–59,8 Gy, damit bisher im Vergleich die besten Ergebnisse.

- **Bostoner Schema (RTOG):** Cisplatin 70 mg/m^2 alle 3 Wo., insgesamt 3-mal (hochemetogen). Kontrolle nach 40 Gy. Bei CR RT bis max. 64 Gy (inklusive Boost, hohe Dosis nur auf Teil der Blase), ansonsten Zystektomie. Wenn paraaortale LK im CT pos., diese bis 45 Gy mitbestrahlen.
- **James-Schema** (James, NEJM, 2012): FU (kontinuierlich $500 \text{ mg/m}^2/\text{d}$) in Wo. 1 und 3, kombiniert mit Mitomycin C (12 mg/m^2 Bolus an d 1).

13.6 Adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie

Neoadjuvante Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin vor Zystektomie führt zur einer Reduktion der Gesamtmortalität von ca. 14 % (95 % CI, 2–25 %) in einem medianen Follow-up von ca. 6,4 Jahren. Damit profitiert jeder 13. Patient. Sinnvoll ist ein Staging nach 2 Zyklen Chemotherapie, um bei fehlendem bildmorphologischem Ansprechen die Inoperabilität nicht zu riskieren. Die meisten Studien applizierten 3–4 Zyklen Chemotherapie. Aktuell laufen verschiedene Studien zum Einsatz der Checkpoint-Inhibitoren im neoadjuvanten Setting.

Eine **adjuvante** Chemotherapie kann bei Patienten mit $\geq \text{pT3}$ und/oder pN+ durchgeführt werden. Die adjuvanten Kombinationschemotherapie (3–4 Zyklen) soll Cisplatin-basiert sein. Die relative Risikoreduktion der Gesamtmortalität liegt bei 26 % bei einem medianen Follow-up von 2,5–5,75 Jahren. Es profitiert ca. jeder 9. Patient.

Die meisten Studien zur adjuvanten ChT hatten eine zu niedrige Power oder methodische Probleme (Sternberg 1996; ABCOC 2000). Die adjuvante ChT nach radikaler Zystektomie soll den Erfolg der lokalen Maßnahme konsolidieren. Randomisierte Phase-III-Prüfungen zeigen für bestimmte Subgruppen (N1) einen Vorteil der adjuvanten ChT. Aufgrund kleiner Fallzahlen wird der Stellenwert der adjuvanten ChT jedoch weiterhin kontrovers bewertet. Auch im adjuvanten Setting wird der Nutzen von Checkpoint-Inhibitoren untersucht. Bei Urothelkarzinomen des obereren Harntrakts und Z.n. Nephroureterektomie zeigen aktuelle Daten der Phase-III-Studie POUT einen potentiellen Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie mit Gem/Cis. Langzeitergebnisse ausstehend.

13.7 Nachsorge

Bei Blasenerhalt konsequent lebenslang zystoskopische Kontrollen, da im Gegensatz zum Rezidiv nach radikaler Zystektomie eine kurative Chance bei Rezidiv in der erhaltenen Blase besteht. Wichtig ist zudem die Abklärung des restlichen Harntrakts (CT-Urogramm, Urethroskopie), da auch dort Urothelkarzinome entstehen können.

Zystoskopie 6–8 Wochen, spätestens nach 12 Wochen nach RT mit Probeentnahme aus dem ehemaligen Resektionsgrund (außer wenn keine Therapiekonsequenz, wie z.B. bei inoperablen T4-Tumoren ohne wesentliche Response oder bei hohem Alter), dann vierteljährlich für 2 Jahre, dann halbjährlich.

Gegebenenfalls Entnahme einer Urinzytologie.

Bei fehlender kompletter histologischer Remission Indikation zur Salvage-Zystektomie.

Gegebenenfalls Durchführung einer adj. Instillationsbehandlung.

13.8 Besonderheiten

Bei Makrohämaturie Spülkatheter, damit keine Tamponade durch Koagel entsteht. Bei erhöhter Miktionsfrequenz Spasmolytika (**cave:** Restharn und HWI) und Schmerzmittel (Paracetamol, Novaminsulfon etc.).

Cisplatin wirkt supraadditiv, wenn es weniger als 24 h vor RT appliziert wird, wird aber noch Tage bis Wochen im Urin nachgewiesen.

Urothel zeigt langsamen Turnover; daher Akutreaktionen oft erst nach Ende der RT. Im Anschluss daran kommt dann eine zweite, chronische Welle der Nebenwirkungen (Fibrose, Fistelung, Kontraktur, Atrophie). Radiozystitis in 50 % der Fälle, chronische Zystitis in 5 %, zystektomiepflichtige Schrumpfblassse selten, gelegentlich als Kombinationsschaden mit ChT mit einer Inzidenz von ca. 2 %.

Pelvine LK: Da kein sicherer Benefit durch RT, sollten diese bei Begleiterkrankung (Morbus Crohn, Kolitis) nicht mitbestrahlt werden.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

Felsenstein KM, Theodorescu D. Precision medicine for urothelial bladder cancer: update on tumour

genomics and immunotherapy. *Nat Rev Urol* 2018 Feb;15(2):92–111.

Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002 Jul 15;20(14):3061–71.

Kozak KR, Hamidi M, Manning M, Moody JS. Bladder preservation for localized muscle-invasive bladder cancer: the survival impact of local utilization rates of definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Jun 1;83(2):e197–204.

Pos FJ, Hart G, Schneider C, Sminia P. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: What dose and fractionation schedule to choose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Mar 15;64(4):1168–73.

14.1 Hodentumoren

14.1.1 Allgemeines

Vorkommen

Altersgipfel: Nichtseminom 25 Jahre, Seminom 35 Jahre, häufigster Tumor bei Männern zwischen 20 und 40 Jahren. **Inzidenz:** Sehr variabel, $< 1-9,6/10^5$, am niedrigsten in asiatischen und afrikanischen Populationen, am höchsten in nordeuropäischen Populationen sowie in Chile (Chia et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010).

Risikofaktoren

- Malescensus testis.
- Kontralateraler Hodentumor.
- Hodentumor bei erstgradig Verwandten.
- Kryptorchismus (dann 5- bis 40-mal häufiger, auch 23 % Cis-Risiko für kontralateralen Hoden [meist diffus verteilt]).
- Testikuläre Feminisierung (allgemein besteht ein erhöhtes Risiko in High-FSH-Situationen).
- Extragonadale Keimzelltumoren (Rørth et al., Ann Oncol, 1992).
- Positive Familienanamnese (Holzik et al., Lancet Oncol, 2004).
- Peutz-Jeghers Syndrom (Wilson et al., Cancer, 1986).
- Die Rolle exogener Faktoren wie Diethylstilbestrol (DES) bei maternalen Exposition sowie die Rolle organischer Chlorverbindungen wird kontrovers diskutiert (McGlynn et al., JNCI, 2008; Strohsnitter et al., JNCI, 2001).

Ausbreitung

Lymphogene, paraaortale Metastasierung vom rechten Hoden ausgehend auch zu 20 % nach links, linksseitige Tumoren metastasieren selten nach rechts. Am häufigsten befallene Region zwischen BWK 11 und LWK 4 mit Schwerpunkt bei LWK1–3.

Linksseitige LK-Metastasen sitzen tendenziell höher (auch oberhalb der Nierengefäße). 5 % der Patienten haben eine Gynäkomastie (Hormone).

Diagnostik

Tumormarker

- **AFP** (α -Fetoprotein, aus Dottersackanteilen) bei 70 % der Nichtseminome, **nie** bei Seminom, (HWZ < 7 d)
- **β -hCG** (β -Untereinheit des humanen Choriongonadotropins) bei 65 % der Nichtseminome, bei 10 % der Seminome (Synzytiotrophoblastzellen), keine schlechtere Prognose der hCG-pos. Seminome. (HWZ < 3 d)

LDH bei 60 %, NSE bei 73 %, PLAP (plazentare alkalische Phosphatase) bei 76 % der Seminome erhöht.

Apparative Diagnostik

Bilaterale Sonografie der Hoden als Basisdiagnostik, CT Abdomen inklusive Becken sowie CT Thorax. Bei entsprechenden Symptomen zusätzlich Knochenszintigrafie oder MRT des Neurocraniums. Abklärung der Fertilität vor Therapiebeginn (Testosteron, LH, FSH, Samenanalyse, EAU-Leitlinien, Albers et al., www.uroweb.org/guidelines/testicular-cancer/#4). PET-CT aktuell nicht generell empfohlen (hohe Rate an falsch negativen Befunden; Huddart et al., JCO, 2007)

Prognostische Faktoren

LDH, HCG und AFP vor Behandlung, Lokalisation des Primärtumors (mediastinal vs. Testis und Retroperitoneum), Vorliegen nichtpulmonaler Metastasen.

Entsprechend dieser Faktoren Eingruppierung in Prognosegruppen **good, intermediate, poor**.

Dabei gilt u. a.: Alle Seminome sind Good Risk (Ausnahme: Patienten mit nichtpulmonalen viszerale Filiae: intermediäres Risiko), alle mediastinalen Nichtseminome sind Poor Risk.

14.1.2 Histologie

- Maligne Keimzelltumoren (97 %):
 - Seminom 35 %
 - Embryonales Karzinom: 20 %
 - Teratokarzinom (Mischung aus embryonalen Zellen + Teratom): 24 %
 - Teratom: 9 %
 - Chorionkarzinom
 - Dottersacktumoren (Yolk Sack)
 - Mischtumoren: 40 %.
- Stromatumoren (Leydig-Zell-Tumoren, Sertoli-Tumoren [benigne, werden operiert]): 1 %
- Lymphome: 2 %

CAVE

Mischtumoren aus Seminom und Nichtseminom werden entsprechend dem nichtseminomatösen Anteil klassifiziert und behandelt!

Nichtseminome zeigen eine häufigere Disseminierung in Retroperitoneum und Lunge.

Untergruppen der Seminome:

- Spermatozytäres (2,5 % der Tumoren, bei älteren Männern, eher günstiger)
- Klassisches (95 %)
- β -HCG-positives (synzytiotrophoblastische Riesenzellen)
- Anaplastisches (2 %, prognostisch nicht ungünstiger als klassisches)

14.1.3 Staging

Nach UICC 2017 8th Edition (Brierley et al., The TNM Classification of Malignant Tumours, 8th ed., 2017).

Royal Marsden Classification (RMC) und Lugano-Modifikation nicht mehr verwenden!

Primärtumor

- **pTis:** intratubuläre Neoplasie (carcinoma *in situ*)
- **pT1:** Tumor in Hoden und Nebenhoden ohne lymphovaskuläre Invasion. Infiltration der Tunica albuginea, aber nicht der Tunica vaginalis (die AJCC unterscheidet auf Basis des größten Durchmessers noch zwischen T1a [≤ 3 cm] und T1b [> 3 cm])

- **pT2:** wie T1 mit Invasion der Tunica vaginalis oder lymphovaskulärer Invasion
- **pT3:** Infiltration des Samenstrangs
- **pT4:** Infiltration des Skrotums

Lymphknoten (retroperitoneal)

- **pN1:** Lymphknotenkonglomerat, ≤ 2 cm in größter Ausdehnung, und ≤ 5 positive Lymphknoten, alle ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
- **pN2:** Lymphknotenkonglomerat > 2 cm und ≤ 5 cm in größter Ausdehnung, oder > 5 positive Lymphknoten, alle ≤ 5 cm in größter Ausdehnung, oder extranodale Tumorausbreitung
- **pN3:** Lymphknotenkonglomerat > 5 cm

Metastasen

- **M1a:** nichtregionäre LK- oder Lungenmetastasen
- **M1b:** andere Fernmetastasen

Serumtumormarker

S0–S3, je nach LDH, HCG und AFP.

Staging

UICC-Stadien

Vereinfachte Einteilung:

- **I:** auf Hoden beschränkt (T1–T4)
- **II:** retroperitoneale LK:
 - **Non-bulky Disease**
 - **A** = N1, S0–S1, **B** = N2, S0–S1
 - **Bulky Disease**
 - **C** = N3, S0–S1
- **III:** nichtregionäre LK, Fernmetastasen oder retroperitoneale LK mit S2 oder S3

Die klinischen Stadien I sowie IIA/IIB gelten als „frühe Stadien“.

Stadium I ist dabei durch ein negatives CT von Thorax und Abdomen sowie normale oder nach OP normalisierte AFP- und HCG-Werte definiert.

IGCCCG-Stadien

Bei metastasierter Erkrankung werden im Allgemeinen die Prognosegruppen der IGCCCG verwendet („good“ = gute Prognose, „intermediate“ = intermediäre Prognose, „poor“ = schlechte Prognose).

14.1.4 Therapie

Immer **inguinale** Orchiektomie (nie transskrotal, auch keine transskrotale Biopsie, da dies zur Eröffnung neuer Kompartimente führt). Resektion des Samenstrangs bis zum Retroperitoneum. Wegen Risiko der kontralateralen testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN) bei bestimmten Konstellationen intraoperative Biopsie des kontralateralen Hodens empfohlen (Details > [Kap. 14.1.5](#)).

Nichtseminom

Klinisches Stadium I mit oder ohne Risikofaktoren

20–30 % der Patienten weisen nach Orchiektomie retroperitoneale LK auf. Aktuell werden von der EAU folgende Optionen empfohlen:

- Allen Patienten des Stadiums I sollte eine Active Surveillance oder eine risikoadaptierte Therapie je nach Vorhandensein einer lymphovaskulären Invasion angeboten werden.
- IA: Active Surveillance anbieten; sofern Patienten nicht zuwarten möchten, sollte eine Chemotherapie mit BEP angeboten werden (ein Zyklus).
- IB: adjuvante Chemotherapie mit einem bis zwei Zyklen BEP. Falls Chemotherapie nicht gewünscht, ist die Active Surveillance eine Alternative.
- Eine RPLND (retroperitoneale Lymphknotendissektion) sollte nur selektierten Patienten mit Kontraindikationen gegen die Chemotherapie und bei Ablehnung einer Active Surveillance angeboten werden (EAU Guidelines, Albers et al., www.uroweb.org/guideline/testicular-cancer/#7)

Stadien IIA/IIB

- IIA/IIB mit Erhöhung der Tumormarker: 3(–4) Zyklen BEP
- IIA/B ohne Erhöhung der Tumormarker: RPLND oder Biopsie zum Ausschluss eines Tumormarker-negativen embryonalen Karzinoms. Falls dies nicht möglich ist, wird in der europäischen Leitlinie die Re-Evaluation nach 6 Wo. Active Surveillance empfohlen. Die US-Leitlinie (NCCN) empfiehlt beim Marker-negativen Stadium IIA als Alternative zur RPLND auch die Chemotherapie mit 3 Zyklen BEP oder 4 Zyklen EP (Empfehlung der Kategorie IIB). Weiterhin wird in der

US-Leitlinie im Stadium IIB auch bei der **Tumormarker-negativen** Erkrankung die primäre Chemotherapie bevorzugt (3 Zyklen BEP). Eine RPLND ist hier hoch selektierten Fällen vorbehalten.

Fortgeschrittene Stadien (ab Stadium IIC)

Genereller Standard: Chemotherapie mit BEP (91 % Remissionen), LK-Ektomie bei bildgebenden Residuen, und **nur – aber immer –** dann!

- **Good Risk:** 3(–4) Zyklen BEP (EAU Guidelines, Albers et al., www.uroweb.org/guideline/testicular-cancer/#7). 3 Zyklen sind für Good Risk äquivalent und weniger toxisch als 4 Zyklen (de Wit, JCO, 2001). 4 Zyklen E₅₀₀P sind wahrscheinlich äquivalent (basierend auf dem MSKCC-Vergleich von E₅₀₀P mit einem anderen bleomycinhaltigen Schema, Bosl, JCO, 1988), wenn dies auch kontrovers diskutiert wird: Denn wenn nur E₃₆₀P verwendet wird, ist BE₃₆₀P eindeutig überlegen (de Wit 1997) und weniger toxisch als 3 Zyklen BE₅₀₀P. Des Weiteren hat sich herausgestellt, dass 4-mal PE₃₆₀ sicher nicht genügen(!), denn das Indiana-Schema mit 3-mal BE₅₀₀P ist im randomisierten Vergleich besser als das europäische 4-mal BE₃₆₀P (Toner, Lancet, 2001). **Carboplatin ist Cisplatin unterlegen** (Bajorin [MSKCC], JCO, 1993; Horwich [EORTC], JCO, 1997), daher **Standardtherapie gegenwärtig 3 Zyklen BE₅₀₀P** oder bei Lungenproblemen Verzicht auf Bleomycin, dann **4 Zyklen PE₅₀₀**.
- **Intermediate Risk:** 4 Zyklen BEP sind besser als BVP (Williams [Indiana], NEJM, 1987), eine erhöhte Platindosis bringt keine Vorteile und konventionell dosiertes Ifosfamid/Cisplatin/Etoposid ist nicht besser als BEP, aber toxischer (Nichols, JCO, 1998). Daher Standardtherapie **4 Zyklen BEP**.
- **Poor Risk:** Der Standard nach gültigen NCCN-Leitlinien sind 4 Zyklen BED oder alternativ 4 Zyklen VIP in Patienten, die Bleomycin nicht vertragen. Die europäische Leitlinie (EAU) empfiehlt ein Assessment nach einem Zyklus BED mit einer evtl. Intensivierung der Therapie bei schlechtem Tumoransprechen.

LK-Ektomie nach ChT kann in etwa 20 % nervenschonend durchgeführt werden. Bei diesen Patienten wird dann zu 75 % die Ejakulation erhalten. Eine

LK-Ektomie sollte auch bei geringen Residuen (< 1 cm) angedacht werden, ansonsten besteht ein langfristiges Rezidivrisiko von rund 6–9 % (Kollmannsberger et al., JCO, 2010; Ehrlich et al., JCO, 2010).

Rezidive: Eine Zweitlinientherapie mit Cisplatin-basierter Kombinationschemotherapie führt in rund 50 % der rezidierten Patienten zu einer Langzeitremission (Miller et al., JCO, 1997). Abhängig von der Erstlinientherapie werden 4 Zyklen einer der folgenden Kombinationstherapien angewandt: VIP (Loehrer et al., Ann int med, 1988), VeIP (Loehrer et al., Ann int med, 1988) oder TIP (Kondagunta et al., JCO, 2005) sind Optionen. Auch für eine Kombination mit Gemcitabin (GIP; Fizazi et al., Ann Oncol, 2014) liegen Daten vor. Hochdosis-ChT-Protokolle stehen für Patienten zur Verfügung, die einen platinrefraktären Verlauf zeigen (d.h. ein Rezidiv innerhalb von 4 Wo. nach Primärtherapie).

Patienten mit einem Spätrezidiv (> 2 J. nach Erstlinientherapie) sollten, sofern möglich, eine chirurgische Resektion sämtlicher Herde erhalten. Sofern eine komplette Resektion nicht möglich ist, sollte eine Biopsie erfolgen. Die chirurgische Resektion kann auch sekundär nach Ansprechen auf eine Chemotherapie erfolgen. Im Falle unresektabler aber lokalisierter Rezidive kann eine stereotaktische oder eine konventionelle Radiotherapie, wenn möglich mit ablativen Dosen, erfolgen (Leitlinien, NCCN-Version 2.2017 sowie EAU 2015).

Seminom

Generelle Punkte

- Fertilitätsuntersuchung sowie Aufklärung über Kryokonservierung vor Radiotherapie.
- Viele Patienten weisen bereits vor Behandlung eine Oligo- oder Azoospermie auf.
- Anwendung einer Hodenkapsel bei Radiotherapie zum Schutz des kontralateralen Hodens (obligat bei Stadium II, generell aber auch im Stadium I empfohlen).

Stadium I

Risiko für retroperitoneale LK 15–20 %, für iliakale 2 %. Auch in sehr gut selektierten Niedrigrisikokollektiven ca. 5 % Rezidive (z. B. Aparicio, JCO, 2005).

Trotz der damit einhergehenden Rezidivrisiken ist die Letalität extrem gering, da eine Salvage-Therapie fast immer möglich ist. Die dänischen Daten (Mortensen et al., Eur Urol, 2014) zeigen, dass in einer Kohorte von 1.954 Patienten unter Active Surveillance rund 19 % der Patienten rezidivieren. Das krankheits-spezifische Überleben liegt dennoch nach 15 Jahren bei 99,3 %. In retrospektiven US-Studien konnten diese Daten bestätigt werden (Kollmannsberger 2015), bei 1.344 Patienten, die mittels Active Surveillance betreut wurden, trat kein krankheitsspezifischer Todesfall auf. Ein einzelner therapieassoziiierter Todesfall i. R. der Salvage-Therapie wurde beschrieben.

Aufgrund der sehr guten Prognose unter Active Surveillance sind sowohl die europäischen als auch die US-Leitlinienautoren sehr viel zurückhaltender mit einer Empfehlung zur Primärtherapie als noch vor wenigen Jahren.

- Die US-Leitlinie empfiehlt bei pT1- bis pT3-Tumoren die Active Surveillance als primäre Option. Alternativ **kann** eine Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 7, 1–2 Zyklen) **oder** eine Radiotherapie der paraaortalen Lymphabflusswege (bevorzugte Dosis: 20 Gy in 10 Fraktionen, 5/Wo.) erfolgen.
- Auch bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren (pT4), die jedoch noch unter die Kategorie des Stadiums IA/B fallen, ist die Active Surveillance neben der Chemotherapie und der Radiotherapie eine primäre Therapieoption.
- Die Active Surveillance setzt eine hinreichende Compliance vonseiten des Patienten und eine entsprechende apparative Ausstattung vonseiten der durchführenden Einrichtung voraus (neben der engmaschigen Anamnese und körperlichen Untersuchung: CT, initial stadienadaptiert alle 4–6 Mon., nach 3, 6 und 12 Mon., dann alle 6–12 Mon., nach 3 J. dann alle 12–24 Mon. bis mind. 5 J.). Die früher routinemäßig durchgeführte Röntgen-Thorax-Untersuchung sollte nur noch bei klinischer Indikation erfolgen.
- Die Europäische Leitlinie (EAU 2015) empfiehlt im Gegensatz zur US-Leitlinie aktuell nicht mehr die Radiotherapie als primäre Therapieoption, weiterhin wird von der EAU auch nur noch 1 Zyklus Chemotherapie als Alternative zur Active Surveillance empfohlen (Carboplatin AUC 7).
- In neueren Publikationen wird der Benefit eines Zyklus Carboplatin infrage gestellt, da diese

Therapie das Rückfallrisiko um nicht mehr als ca. 50 % in allen Subgruppen reduziert und v. a. das Risiko eines Zweitkeimzelltumors nicht reduziert wird. Weiterhin besteht auch nach Carboplatin aufgrund des typischen retroperitonealen Rezidivmusters die Notwendigkeit einer Abdomen-CT-Nachsorge. Einige Autoren empfehlen deshalb die Gabe eines Zyklus Carboplatin in der Primärsituation beim Seminom des Stadiums I generell nicht mehr (van de Wetering, JCO, 2018).

Bevorzugt der Patient eine Radiotherapie vor den anderen Optionen, so stellt die paraaortale Bestrahlung mit 20 Gy in 10 Fraktionen die primäre Option dar (Details > Kap. 15.1.5):

- **IIA, non-bulky (°A):** Standardtherapie retroperitoneale und ipsilateral iliakale LK-RT mit 30 Gy in 2 Gy ED; alternativ primäre ChT mit BED für 3 Zyklen (bei Kontraindikationen gegen Bleomycin und Ablehnung einer Radiotherapie auch 4 Zyklen EP möglich).
- **IIB non-bulky (bis ~ 3 cm) (°B):** primäre ChT mit 3 × BEP (4 × EP bei Kontraindikation gegen Bleomycin). Alternativ in selektierten Patienten (NCCN V-2.2017: < 3 cm): Radiotherapie der retroperitonealen und ipsilateral iliakalen LK mit 30 Gy und anschließendem Boost auf die vergrößerten LK mit 6 Gy (2 Gy ED).
- Eine prophylaktische mediastinale und supraklavikuläre RT ist sowohl bei Stadium IIA als auch bei Stadium IIB unnötig (Thomas, IJROBP, 1982).

Stadium IIC oder III (M1)

Standardtherapie ist die Chemotherapie:

- Gute Prognosegruppe: 3 × BEP oder 4 × EP (Kontraindikation gegen Bleomycin).
- Intermediäre Prognosegruppe: BEP × 4 oder VIP × 4 (Kontraindikation gegen Bleomycin); hiermit wird ein OS von rund 99 % bei den guten Risiken und 87 % bei den intermediären Risiken erzielt (Thibault et al. 2014).

Post-ChT-Resektion

Generell weder in den US- noch in den europäischen Leitlinien empfohlen. Wenn überhaupt, dann nur für Residuen > 3 cm, da dann 25 % Risiko eines vitalen Tumors in den Residuen (Herr [MSKCC], J Urol, 1997). Bei residuellen Befunden > 3 cm sollte eine

PET-CT erfolgen (De Santis et al., JCO, 2004). Im Falle eines positiven PET-CT sollte nach europäischer Leitlinie entweder eine erneute PET-CT nach 6 Wo. oder eine Biopsie durchgeführt werden (EAU-Leitlinie 2015). Bei Patienten mit persistierendem und steigendem hCG unter Erstlinien-ChT sollte eine sofortige Salvage-ChT erfolgen. Patienten mit bildmorphologischem Progress ohne hCG-Erhöhung sollten vor Salvage-ChT einer Re-Biopsie unterzogen werden.

Salvage

Generell sollten Patienten mit Rezidiven nach primärer Radiotherapie oder nach Chemotherapie bevorzugt in klinische Studien eingeschlossen werden. Bei Durchführung einer Therapie außerhalb klinischer Studien bestehen generell die folgenden Möglichkeiten:

Rezidiv nach Radiotherapie: Cisplatin-basierte ChT wie beim fortgeschrittenen Seminom (z. B. 3 × BEP).

Bei Seminomen und Nichtseminomen nach ChT als Salvage 4 × PEI oder 4 × VIP oder 4 × VeIP oder 4 × TIP (Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin), wobei mit TIP in einzelnen Gruppen > 50 % Ansprechen gefunden wurde. Kein sicherer Benefit durch Hochdosis-ChT.

Im Falle eines zweiten Rezidivs (d. h. nach First-Line und First-Salvage-Line) sind die Erfolgsaussichten mit konventioneller ChT gering. Hier sollte eine Hochdosis-ChT mit autologer Stammzelltransplantation versucht werden. Die Erfolgsaussichten bzgl. einer Heilung liegen bei rund 20–25 % (Oechsle et al., Oncology, 2010; EAU-Guidelines 2015)

Die gültigen US-amerikanischen Leitlinien (NC-CN 2.2017) empfehlen in dieser Situation neben der Hochdosis-ChT oder dem Einschluss in eine klinische Studie auch die Evaluation einer Salvage-Operation, falls dies machbar erscheint.

14.1.5 Radiotherapie

Indikation

Auf Basis der Deutschen Seminomstudie (Schmidberger u. Bamberg, Strahlenther Onkol, 1995; Souchon, Strahlenther Onkol, 2000; Classen, JCO, 2003 und Br J Cancer, 2004) und der MRC Trials (Jones, JCO, 2005; Oliver, Lancet, 2005) sowie der neuesten US-amerikanischen Registerstudie (Glaser et al.,

JCO, 2016), die eine Überlegenheit der paraaortalen Radiotherapie im Stadium IIA (5-JÜ 99 % vs. 93 %) und eine Gleichwertigkeit von Radiotherapie und Chemotherapie im Stadium IIB zeigt.

Seminom

Stadium I

Die **Active Surveillance** wird international inzwischen in den meisten Fällen als **primäre Therapieoption** favorisiert (> [Kap. 14.1.4](#))

Paraaortale RT: altes Konzept nach deutscher Seminomstudie Th11–L4, 26 Gy, 95–98 % Heilung. Auf dem Boden des MRC-TE18 Trials (s. u., [Jones, JCO, 2005](#)) aktuelles Konzept: Th11–L5(!), 20 Gy (Hodenkapsel notwendig). Da nur 2 % Rezidive ilial aufzutreten, kann man sich auf paraaortale RT beschränken.

- Die paraaortale Bestrahlung mit 20 Gy in 10 Fraktionen stellt die primäre Option dar. (Alternative: 25,5 Gy, 1,5 Gy ED). Das typische Radiotherapiefeld ist ein paraaortales ap/pa-Feld von der Unterkante BW 11 bis zur Unterkante LWK 5, laterale Feldgrenze Prozessus transversus.
- Eine IMRT bringt im Vergleich zur 3-D-basierten Radiotherapie aus aktueller Sicht keine Vorteile (Zilli et al., *Acta Oncol*, 2011; Hall et al., *Cancer*, 2003; NCCN-Leitlinie V-2.2017).
- Bei linksseitigen Tumoren wird von vielen Gruppen weiterhin empfohlen, den linken Nierenhilus mit ins Feld einzuschließen (Wilders, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012).

CAVE

- Falls der Patient vor Radiotherapie einer pelvinen Operation unterzogen wurde (z. B. Hernioplastik), so besteht das Risiko eines atypischen Lymphabflusses. In diesen Patienten besteht ein erhöhtes Risiko ipsilateraler ilialer sowie inguinaler LK-Metastasen ([McMahon et al., Radiology, 2010](#); [Jones et al., JCO, 2005](#)). Die NCCN-Leitlinie empfiehlt hier anstatt eines erweiterten Radiotherapiefeldes die Active Surveillance oder die primäre Chemotherapie. Wenn iliakale RT → UFG = Oberkante Azetabulum.
- Spätrezidive (meist kein verlässlicher Serummarker), mind. 5 J. Follow-up, Compliance, bei manifestem Rezidiv intensivere Therapie notwendig als bei prophylaktischer RT, daher Wait and See beim Seminom weitgehend verlassen.

Stadium II

Die Radiotherapie ist eine primäre Behandlungsoption im Stadium IIA und kann im Stadium IIB erfolgen (Details > [Kap. 14.1.4](#)). Das typische Bestrahlungsvolumen ist der „Hockystick“ oder „Dog-Leg“ von BWK 11 bis Pfannendach. Eine Hodenkapsel ist notwendig.

Dosierung:

- **IIA:** 30 Gy, Feldbreite an Querfortsätze angepasst (9,4 % Rezidive in der Royal-Marsden-Serie).
- **IIB:** 36 Gy, Feldbreite an Lymphome angepasst (18,2 % Rezidive in der Royal-Marsden-Serie). Ergebnisse bzgl. der Rezidive in der deutschen Seminomstudie etwas günstiger (IIA 5 % Rezidive, IIB 11 % Rezidive, Bamberg, *Eur J Cancer*, 1999).
Zwar lokoregionärer Benefit, aber hohe Toxizität von mediastinaler RT, deshalb keine generelle Empfehlung.
- Eine neuere Pilotstudie (Horwich et al., *Ann Oncol*, 2013) hat einen möglichen Stellenwert der neoadj. Therapie mit Carboplatin vor einer RT im Stadium IIA und IIB aufgezeigt. Diese Studie sollte jedoch nach Konsensus der ESMO ([Oldenburg et al., Ann Oncol, 2013](#)) zunächst mittels weiterer Studien validiert werden.
- **IIC:** Früher Indikation zur RT, allerdings 39 % Rezidive oder Metastasen bei alleiniger RT, daher mittlerweile wie in höheren Stadien Indikation zur ChT (Details > [Kap. 14.1.4](#)). Falls auf Patientenwunsch doch eine alleinige RT gewählt wird, sind sehr ausgedehnte Felder notwendig.

Stadien > IIC

Primäre ChT, Detail > [Kap. 14.1.4](#). Eine RT kann palliativ oder bei Hirnmetastasen in Ergänzung zur ChT erwogen werden.

Testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN)

< 1 % in der Normalbevölkerung, 0,5 % in der Bevölkerung mit gestörter Fertilität, 3 % bei Maldeszen-sus.

Generell beträgt die Inzidenz 5 % im kontralateralen Hoden bei Tumorpatienten sowie in kryptorchiden Hoden. Allerdings beträgt sie 20 % bei Tumoren aufgrund von Maldeszensus, 34 % bei Hodenvolumen < 12 ml und Patienten < 30–40 J., daher kann

bei dieser Konstellation eine Biopsie des kontralateralen Hodens bei Tumorpatienten erfolgen:

ESMO-Konsensus 2013 (Oldenburg et al. [ESMO] 2013): Risikokonstellation bei Atrophie oder jungem Alter (40 J.), insgesamt jedoch keine generelle Biopsie-Empfehlung.

EAU-Leitlinie (Albers 2015): Die Biopsie sollte bei erhöhtem Risiko angeboten werden (< 12 ml, Kryptorchismus oder schlechte Spermatogenese), keine Biopsie bei Patienten > 40 J. ohne Risikofaktoren.

NCCN-Leitlinie (2.2017): Eine Biopsie kann erfolgen bei suspektem Ultraschallbefund, kryptorchidem Hoden oder einer Atrophie.

Die TIN führt in 50 % nach 5 J. und zu 70 % nach 7 J. zu einem invasiven Karzinom.

Aktuelle Empfehlungen beinhalten neben der kurativen RT der TIN auch die Active Surveillance oder die Orchiektomie (Oldenburg et al., ESMO Konsensus, 2013).

In Fällen, in denen aufgrund des fortgeschrittenen Hodentumors eine mehrzyklische Cisplatinhaltige ChT appliziert wird, **kann** sich die kontralaterale TIN komplett zurückbilden. Es besteht jedoch weiterhin ein substanzielles Rezidivrisiko bzgl. eines malignen Tumors (Oldenburg et al., ESMO Konsensus, 2013).

Wird eine RT durchgeführt, so kann diese mit einer Dosis von 20 Gy erfolgen. In der Folge entsteht ein Sertoli-Cell-Only-Syndrom: Tumor + Keimzellen verschwinden, Sertoli-Zellen bleiben erhalten, Testosteron i.S. sinkt leicht, Gonadotropine i.S. steigen leicht. Bei 20 Gy ist bei 25 % der Patienten eine Hormonsubstitution nötig, daher Bestrebungen zur Dosisreduktion. Die dänische Studie [Petersen, JCO, 2002] hat gezeigt, dass die **Senkung der Dosis < 16 Gy mit Rezidiven** einhergeht. Mit der Dosisenkung war eigentlich beabsichtigt, die Testosteronproduktion besser zu schützen. Allerdings zeigte sich im Dosisbereich von 14–20 Gy keine Dosisabhängigkeit der Testosteronproduktion, sodass diese Motivation zur Dosisenkung hinfällig ist. Ähnliche vorläufige Ergebnisse zeigt die deutsche Studie (Rezidiv bei 16 Gy; Classen, JCO, 2002 u. Br J Cancer, 2003).

Nichtseminom

Häufig systemische Metastasen, daher hat die ChT die adj. paraaortale RT verdrängt, die zur Sanierung

auch höhere Dosen (ca. 40 Gy im Stadium I) benötigt als beim Seminom.

RT spielt gegenwärtig nur bei ZNS- oder Wirbelkörpermetastasen eine Rolle, dann parallel zur ChT.

Allerdings ist die Rolle der OP und RT bei **Hirnfällen** nicht geklärt, möglicherweise reicht ChT, möglicherweise ist Residuenresektion indiziert.

Technik

Feldobergrenze an Oberkante Th11 (beim Stadium I wird teilweise eine Feldverkleinerung empfohlen: Unterkante Th11 als obere Feldgrenze; Bruns et al. 2005; NCCN 02.2017). Die untere Feldgrenze des aktuellen Standards beinhaltet beim Stadium I den LWK 5 (NCCN 2.2017), deshalb sollte auch im Stadium I eine Hodenkapsel zum Einsatz kommen. Bei der früheren Technik mit der Radiotherapie bis einschließlich LWK 4 war die Hodenkapsel nicht zwingend erforderlich. Im Falle einer iliakalen Radiotherapie im Stadium IIA/B (Hockeystick, Dog-Leg) kommt es bei 83 % der Patienten zur irreversiblen Azoospermie (Hanson, Radiother Oncol, 1990), sofern keine Hodenkapsel angewandt wird.

Feldbreite: Entlang der Querfortsätze; der Einschluss des Nierenhilus der betroffenen Seite (ca. 10 cm Feldbreite, breiter am Nierenhilus) wird in den letzten Jahren kontrovers diskutiert (Dinniwell et al., IJROBP, 2009; McMahon et al., Radiology, 2010). Bei iliakaler RT Querfortsatz LWK 4 bis Pfannendacherker, kaudomedial Ausblockung von Blasen- und Darmanteilen, mediale Grenze daher von Querfortsatz LWK 4 bis ca. 1,5 cm ipsilateral paramedian auf Höhe Pfannendacherker.

Die Hodenkapsel sollte in Primärstrahlrichtung ca. 2–2,5 cm, zum Körper hin (da hier keine Primärstrahlung, sondern nur Streustrahlung) 1–1,5 cm Bleiäquivalent aufweisen.

14.1.6 Ergebnisse

Modell eines heilbaren Tumors, insgesamt 94 % Heilung:

- Stadium I: Krankheitsfreies Überleben (DFS) 97–99 %, 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate 99–100 %

- Stadien IIA/IIB: DFS 90–95 %, 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate 95–97 %
- Stadium IIC: 80 % Gesamtüberleben
- Stadien III/IV: 60–70 % Gesamtüberleben

14.1.7 Nebenwirkungen/Aufklärung

Nebenwirkungen der RT:

- **Gastrointestinale Nebenwirkungen:** 46 % Übelkeit, 8 % Erbrechen, 11 % erhöhte Stuhlfrequenz, 3 % Durchfall.
- **Spätkomplikationen:** 0–1 %.
- **Azoospermie:** Bei > 1 Gy fraktioniert inkomplette Erholung der Spermiogenese; bei > 1,5 Gy fraktioniert irreversible Azoospermie (irreversible Azoospermie nach Einmaldosis von 6 Gy, Hoden daher empfindlicher für fraktionierte als für Einzeit-RT). Mit Irreversibilität muss gerechnet werden, wenn sich 2 J. nach RT keine Spermien finden. Bei 1–1,5 Gy reversible Azoospermie. Mit Hodenkapsel beträgt die Hodendosis bei iliakaler RT 1,6 % der Gesamtdosis im Zentralstrahl. Bei iliakaler RT ohne Hodenkapsel dagegen 83 % Azoospermie. Bei paraaortaler RT keine Hodenkapsel notwendig, außerdem haben 50–60 % der Patienten schon vor RT eine verminderte Spermiogenese.
- **Sekundärtumor:** Risiko 2- bis 3-mal erhöht bei Patienten mit Seminom (auch ohne RT).

Nebenwirkungen der ChT:

Leydig-Zell-Insuffizienz/erhöhtes FSH bei 65 %, Raynaud-Phänomen/Hörschädigung/Polyneuropathie bei ca. 20 %. Leukämierisiko 0,5–2 %, abhängig von Etoposiddosis.

14.1.8 Besonderheiten

- Spätrezidive beim Seminom auch nach > 10 J. (lange Nachsorge notwendig). Generell beinhaltet die Nachsorge die tumorspezifische Anamnese, die klinische Untersuchung, die CT Abdomen/Becken sowie eine Röntgenuntersuchung des Thorax in unterschiedlichen Intervallen. Da die Intervalle stark risikoadaptiert durchgeführt werden sollten, werden hier keine Empfehlungen abgegeben. Details sind stadien- und therapieadaptiert in der US-Leitlinie (NCCN 2.2017) aufgeführt.

- Deutsche Seminomstudie: 2,8 % Rezidive im Stadium I (n = 491).
- MRC-TE18/EORTC Trial: 5-Jahres-Rezidivfreiheit bei 97 % (30 Gy) vs. 96,4 % (20 Gy).
- AFP kommt aus Dottersackanteilen, daher nicht in Seminomen, β -HCG aus Trophoblastenanteilen, daher auch bei Seminom möglich.
- Leydig-Zellen sind bei Kindern radiosensibler als bei Erwachsenen (umgekehrt wie beim Ovar).
- „Kein genetisches Risiko“ durch Seminom-RT.
- Bis auf das spermatozytäre Seminom entwickeln sich alle Keimzelltumoren des Hodens über die testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN).
- Prophylaxe in Risikosituation: bei Pendelhoden Orchidopexie vor dem 10. Lj. anstreben, sonst keine Risikoreduktion.
- Aktuelle Studien (Auszug):
 - NCT01593241 (SAKK 01/10): Therapiedeeskationsstudie mittels „Involved Node“-RT-Konzept nach neoadj. Therapie mit Carboplatin (IIA und IIB)
 - NCT02341989 (norwegische Studie): 1 $\times$ BEP vs. 1 $\times$ Carboplatin im Stadium I
 - NCT03158064 (MSKCC): Immuntherapie mit Durvalumab und Tremelimumab bei rezidierten und refraktären Keimzelltumoren
 - NCT02375204 (Alliance) Hochdosis-ChT mit Stammzelltransplantation vs. konventionelle ChT bei rezidivierter/refraktärer Erkrankung.

14.2 Peniskarzinom

14.2.1 Allgemeines

Vorkommen

Inzidenz: 1/10⁵ in Europa/USA, bis zu 1/10⁵ in Afrika. Assoziation mit HPV 16 und 18 in ca. 50 % der Fälle. Es handelt sich hier nicht um einen einfachen Hauttumor, sondern um eine Erkrankung mit hoher Metastasierungsrate in die inguinalen LK, ähnlich dem Vaginalkarzinom.

Lokalisation

Meist in der Glans oder der Vorhaut (zusammen 75%).

14.2.2 Staging

AJCC/UICC

Primärtumor

- **Ta:** nichtinvasives, verruköses Karzinom.
- **T1a:** Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe, ist nicht schlecht differenziert (d.h. keine G3–4-Tumoren) und zeigt keine lymphovaskuläre Invasion.
- **T1b:** Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe und ist schlecht differenziert (d.h. G3–4-Tumoren) oder zeigt lymphovaskuläre Invasion.
- **T2:** Tumor infiltriert Corpus spongiosum oder cavernosum.
- **T3:** Tumor infiltriert Urethra.
- **T4:** Tumor infiltriert Nachbarstrukturen, inklusive Os pubis, Skrotum oder Prostata.

Lymphknoten

- **N1:** Metastase in solitärem Leisten-LK
- **N2:** Metastasen in multiplen oder bilateralen Leisten-LK
- **N3:** extranodale Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen oder pelvine Lymphknoten (unilateral oder bilateral)

Relevante Änderungen i. R. der 8. Auflage des TNM-Stagings

- Ta wird erweitert mit nichtinvasiven lokalisierten Plattenepithelkarzinomen.
- T1b wird nun auch durch perineurale Invasion von T1a abgegrenzt.
- T2 beinhaltet nun nur noch die Invasion des Corpus spongiosum.
- T3 beinhaltet nun auch die Invasion des Corpus cavernosum.
- pN1 ist nun als Infiltration von ≤ 2 unilateralen inguinalen Lymphknoten definiert, es darf keine extranodale Ausbreitung vorliegen.
- pN2 ist nun als das Vorliegen von mind. 3 unilateralen Lymphknoten oder das Vorliegen bilateraler Metastasen definiert.

Alte Klassifikation (Jackson 1966)

- **Stadium I:** T1a, N0 M0
- **Stadium II:** T1b, T2, T3a, N0, M0
- **Stadium IIIa:** T1–3, N1, M0
- **Stadium IIIb:** T1–, N2, M0
- **Stadium IV:** T4 (alle N oder M) und/oder N3 (alle T, alle M) und/oder M1 (alle T, alle N)

14.2.3 Therapie

Stadium I:

- Die leitliniengerechte Standardtherapie ist die chirurgische Exzision oder ein alternatives chirurgisches Verfahren wie die Glansektomie oder die partielle Penektomie.
- Die RT kann bei Versagen der Operation oder als alternatives Verfahren im Rahmen peniserhaltender Ansätze erfolgen. Bei sehr oberflächlichen Tumoren (Tis, Ta oder T1a) kann die YAG-Laser-Therapie zum Einsatz kommen. Eine RT in so frühen Stadien ist i. d. R. nicht notwendig. Auch die Brachytherapie wird im Rahmen des letzten GEC-ESTRO-Konsensus nur bei rezidivierenden oberflächlichen Tumoren empfohlen (Crook et al., Brachytherapy, 2013).
- Die NCCN-Leitlinie gibt beim gering differenzierten-Stadium I (histologisch Grad III/IV) neben der RT (als EBRT oder als Brachytherapy, Kategorie 2B) auch schon die kombinierte RvHT als Option an (Kategorie 3; NCCN V2.2017). Insgesamt existieren hierfür jedoch nur wenige Daten, primär zu Cisplatin-basierten Kombinationstherapien (Cisplatin $\pm$ 5-FU; alternativ beispielsweise Mitomycin C in Kombination mit 5-FU; NCCN V2.2017, Penile Cancer; [van Poppel, Ann Oncol, 2013](#)).
- Erfolgt eine primäre EBRT, so empfiehlt sich eine Dosis von mind. 60 Gy bei T1-Tumoren, weiterhin sollte die RT-Dauer 45 d nicht überschreiten (Sarin et al., IJROBP, 1997; [van Poppel et al., Ann Oncol, 2013](#)). Konkret empfiehlt die NCCN-Leitlinie aktuell, eine Dosis von 65–70 Gy in konventioneller Fraktionierung anzustreben.
- Bei der EBRT des Penis kann es zu schweren Nebenwirkungen kommen, u. a. zu schmerzhaften Ulzerationen, teilweise mit Nekrosen, sowie Urethralstenosen. Die Inzidenz der

komplikationsbedingten Penektomie ist allerdings als gering einzuschätzen (0–5 %, Crook et al., J Urol, 2002; Sarin et al., IJROBP, 1997).

Stadium II:

- Partielle oder totale Penisamputation, alternativ primäre RT (insbesondere Brachytherapie, jedoch auch EBRT möglich). Die RChT wird auch hier als Option angesehen, ist jedoch insgesamt bei schlechter Datenlage eher nicht vor den anderen genannten Optionen zu bevorzugen (Kategorie 3 per NCCN V2.2017).
- Tumoren im Stadium T1b–T2 und einem max. Durchmesser < 4 cm stellen Kandidaten für eine primäre Brachytherapie dar (Crook et al., Brachytherapy, 2013).
- Läsionen, die auf die Glans penis begrenzt sind, eignen sich ebenfalls sehr gut für einen Ansatz mittels alleiniger Brachytherapie.
- Die Brachytherapie von Läsionen, die die Glans oder o. g. Größenangaben überschreiten, ist generell möglich. Das Nebenwirkungsrisiko und das Rezidivrisiko sind dann jedoch erhöht (Crook et al., Brachytherapy, 2013; Mazeron et al., IJROBP, 1984).
- Eine Kombination aus primärer Brachytherapie mit chirurgischer Evaluation der Leistenlymphknoten sollte erwogen werden.
- T3-Tumoren sind keine optimalen Kandidaten für eine Brachytherapie, insbesondere, wenn sie sich auf die Urethra ausdehnen. In selektierten Fällen ohne urethrale Infiltration kann jedoch auch hier eine Brachytherapie erfolgen.
- Wird eine EBRT durchgeführt, so gelten die bereits beim Stadium I erwähnten Dosierungen (65–70 Gy). Die Dosis sollte analog auch bei gleichzeitiger ChT angestrebt werden (NCCN 2.2017).

Stadium III:

- Phallectomie und Lymphadenektomie (einen Hoden schonen); bei fixierten Lymphknoten oder Lymphknotenpaketen kann vor der Dissektion eine neoadj. ChT erwogen werden (TIP, lt. NCCN 2.2017).
- Ergibt sich bei inguinaler LK-Dissektion eine N2–3-Situation, so sollte eine pelvine LK Dissektion ± adj. RChT oder ChT erwogen werden.
- Alternativ kann bei positiven inguinalen Lymphknoten (pN2–3) eine primäre RChT anstatt der

pelvinen Lymphknotendissektion erfolgen (Bewertung als Kategorie 2B in der NCCN-Leitlinie V2.2017)

- Bei vergrößerten pelvinen LK sollte eine Biopsie erfolgen, sofern technisch möglich. Bei positivem Befund sollte eine primäre Resektion erfolgen, bei inoperablem Befund wird die RChT empfohlen.

Stadium IV:

- Bei lokal unresektablen Stadium IV Patienten ohne Fernmetastasen kann eine primäre RChT als Kurationsversuch durchgeführt werden. Ansonsten ggf. chirurgische Palliation (sog. „Toilet Surgery“). Als primäre Chemotherapie wird TIP² oder als Alternative Cisplatin und 5-FU empfohlen (NCCN 2.2017).
- Eine konsolidierende Resektion inguinaler Lymphknoten kann bei residuellen Befunden nach RChT erfolgen (van Poppel et al., Ann Oncol, 2013)

Radiotherapie

Technik

Zunächst in allen Fällen Zirkumzision.

Generell gilt, dass die Brachytherapie in den Stadien T1/2 sowie in selektierten Patienten mit T3-Tumoren sehr gute Ergebnisse zeigt (Crook et al., World J Urol, 2009; Escande et al., IJROBP, 2017).

Die typischen Dosisverschreibungen bei Durchführung einer Brachytherapie liegen bei 60 Gy LDR bzw. PDR bei stündlicher Dosis von 0,5 Gy. Bezüglich der HDR sind beispielsweise 54 Gy in 18 Fraktionen (BID) beschrieben (Peters et al., Brachytherapy, 2011). Penisnekrosen wurden nach 43–45 Gy in 6 d beschrieben (3,5–3,75 Gy × 12). Bei Anwendung dieses Schemas sollte die $V_{125} < 40\%$ bleiben und die $V_{150} < 20\%$ (Crook et al., Brachytherapy, 2013).

Die Durchführung der Brachytherapie ist mittels eines sog. „Penisblocks“ auch ohne Vollnarkose möglich.

Wenn möglich sollte die Penisbrachytherapie in einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden (Crook et al., Brachytherapy, 2013).

Bei Tumoren mit einem Mindestdurchmesser von 4 cm kann die EBRT wie folgt umgesetzt werden: 45–50,4 Gy im Bereich des Penischaftes sowie der pelvinen und der inguinalen Lymphknoten.

Anschließend sollte die primäre Läsion mit 2 cm Margin bis zu einer Dosis von 60–70 Gy eskaliert werden. Dieses Konzept wird aktuell von der NCCN auch empfohlen, sofern eine kombinierte RChT durchgeführt wird. Eine Wachs- oder Kunststoff-moulage kann für die EBRT hergestellt werden.

Falls eine adj. RChT oder eine RT pelviner Lymphknoten durchgeführt wird, sollte das Tumorbett bzw. die Narbe bei positiven Schnittträgern mitbehandelt werden.

Der Wert einer adj. LK-RT ist umstritten, sollte jedoch bei Risikofaktoren erwogen werden. Bei Patienten, bei denen keine chirurgische Evaluation stattgefunden hat, sollte die RT der inguinalen LK nach neuesten Leitlinien bereits im Stadium T1–2 non-bulky (< 4 cm) erwogen werden (NCCN 2.2017). Diese Empfehlung leitet sich aus der Erfahrung ab, dass ca. 60 % der Patienten mit T2-Tumoren bereits inguinale LK-Metastasen haben (Pettaway et al., Tumors of the penis. In: Urology, 9, AJ Wein et al. [eds.] 2007). Weiterhin stellen die lymphovaskuläre oder die perineurale Invasion jeweils einen starken Risikofaktor dar (Ficarra et al., Urology, 2010; Velazquez et al., Am J Surg Pathol, 2008).

Falls in den fortgeschrittenen Stadien (ab T3 oder bei Risikofaktoren wie Kapselüberschreitung) keine oder nur eine unzureichende pelvine LK-Dissektion durchgeführt wurde, sollte eine RT der LK-Stationen erwogen werden.

Chemotherapie

Potenziell bei lokal fortgeschrittener und metastasierter Erkrankung.

Die bevorzugten Schemata sind gemäß aktueller NCCN-Leitlinie: TIP², als Alternative kann eine Kombination aus 5-FU mit Cisplatin gegeben werden.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR HODENKARZINOM

(Kollmannsberger et al. 2010; Ehrlich et al. 2010; Mortensen et al. 2014; Kollmannsberger et al. 2015; Thibault et al. 2014; Oechsle et al. 2010; Classen et al. 2004; Jones et al. 2005; Oliver et al. 2005; McMahon, Rofsky, and Pedrosa 2010; Oldenburg et al. 2013; Bruns et al. 2005) Bruns F, Bremer M, Meyer A, Karstens JH. Adjuvant radiotherapy in stage I seminoma: is there a role for further reduction of treatment volume? Acta Oncol 2005; 44:142–8.

Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al. u. Group German Testicular cancer study. Para-aortic irradiation for stage I testicular seminoma: results of a prospective study in 675 patients. A trial of the German testicular cancer study group (GTCSG). Br J Cancer 2004;90:2305–11.

Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SD, Foster RS, Einhorn LH. Long-term follow-up of Cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? J Clin Oncol 2010;28:531–6.

Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). J Clin Oncol 2005;23:1200–8.

Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A, Chi KN, Murray N, Moore C, Hayes-Lattin B, Nichols C. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. J Clin Oncol 2010;28:537–42.

Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. J Clin Oncol 2015;33:51–7.

McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. Radiology 2010;254:31–46.

Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. Eur Urol 2014;66:1172–8.

Oechsle K, Lorch A, Honecker F, et al. Patterns of relapse after chemotherapy in patients with high-risk non-seminomatous germ cell tumor. Oncology 2010;78:47–53.

Oldenburg J, Fossa SD, Nuver J, et al. u. ESMO Guidelines Working Group. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24(Suppl 6):vi125–132.

Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. Lancet 2005;366:293–300.

Thibault C, Fizazi K, Barrios D, et al. Compliance with guidelines and correlation with outcome in patients with advanced germ-cell tumours. Eur J Cancer 2014;50: 1284–90.

ONLINE-REFERENZEN HODENKARZINOM

NCCN Guideline, Testicular Cancer: www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx

EAU Guideline, Testicular Cancer: <http://uroweb.org/guideline/testicular-cancer>

WEITERFÜHRENDE LITERATUR PENISKARZINOM

(Crook et al. 2013; Van Poppel et al. 2013; Crook, Ma, and Grimard 2009; Escande et al. 2017; Petera et al. 2011)

Crook JM, Haie-Meder C, Demanes DJ, et al. American Brachytherapy Society-Groupe Européen de Curietherapie-European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABS-GEC-ESTRO) consensus statement for penile brachytherapy. *Brachytherapy* 2014;12:191–8.

Crook J, Ma C, Grimard L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. *World J Urol* 2009;27:189–96.

Escande A, Haie-Meder C, Mazon R, et al. Brachytherapy for Conservative Treatment of Invasive Penile Carcinoma: Prognostic Factors and Long-Term Analysis of Outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:563–70.

Petera J, Sirak I, Kasaova L, et al. High-dose rate brachytherapy in the treatment of penile carcinoma – first experience. *Brachytherapy* 2011;10:136–40.

Van Poppel H, Watkin NA, Osanto S, et al. Penile cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi115–124.

ONLINE-REFERENZEN PENISKARZINOM

NCCN Guidelines penile cancer: www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx

15.1 Allgemeines

15.1.1 Vorkommen

Altersgipfel: international 66 Jahre, in Deutschland 69 Jahre, **Inzidenz:** (klinisches Karzinom) 60–70/10⁵, Inzidenz bei Patienten < 50 Jahre Rarität, bei Patienten > 50 Jahre: 1/100, bei Patienten > 70 Jahre 1/8, besonders hoch bei Afroamerikanern, gering bei Asiaten.

In den USA und mittlerweile wohl auch in Deutschland zweithäufigste tumorbedingte Todesursache nach dem Bronchialkarzinom. Knapp 13.000 Todesfälle bei knapp 59.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. Mortalität liegt hinter der des Bronchialkarzinoms, vor der von Kolon- und Magenkarzinom. Es ist mit ca. 25 % aller diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste Tumorerkrankung des Mannes in Deutschland.

Inzidenz steigend (steigende Lebenserwartung, aber auch am Anfang der 1990er-Jahre deutliche Zunahme der festgestellten Karzinome durch Einführung des PSA-Tests).

Zusammenfassend gilt: 42 % der Männer bekommen ein Prostatakarzinom, 9,5 % aller Männer erkranken manifest daran, 2,9 % aller Männer sterben daran.

15.1.2 Spezielle Ausprägungen

- Latentes Prostatakarzinom: Autopsiebefund, 10 % im 50. Lebensjahr, 80 % im 80. Lebensjahr
- Okkultes Prostatakarzinom: Metastasen ohne Primärtumor
- Inzidenzielles Prostatakarzinom: T1, Zufallsbefund bei der transurethralen Resektion wegen benigner Prostatahyperplasie (BPH), klinisch stumm
- Klinisch manifestes Prostatakarzinom: T2–4

15.1.3 Risikofaktoren

- Alter.
- Hormoneller Einfluss → es gibt kein Prostatakarzinom bei Kastraten.
- Genetischer Einfluss bei 9–26 % der Patienten, bei Erkrankung von Vater oder/und Bruder 2- bzw. 5-fach erhöhtes Risiko. 9 % aller Prostatakarzinome (40 % der genetisch bedingten) sind durch erbliche Mutationen z. B. im HPC-Gen (Chromosom 1) bedingt. Bei Mutation von BRCA 1/2 (1–2 %) deutliche schlechtere Prognose (Castro, JCO, 2013).
- Einfluss von Vasektomie, Adipositas und BPH nicht sicher.

Migrationsstudien haben ergeben, dass 25 Jahre nach Migration eine teilweise, aber nicht völlige Angleichung des Erkrankungsrisikos der Migranten an die Umgebungsbevölkerung zu beobachten ist.

15.1.4 Anatomie

- Periphere Zone: 75 % des Gewebes
- Konische Zentralzone: 25 % des Gewebes
- Transitionszone: 5–10 % des Gewebes, meist Ursprung der benignen Hyperplasie
- Anteriore fibromuskuläre Zone

Unvollständige Kapsel. Posterior Denonvillier-Faszie, daher selten Rektuminfiltration (<10 % beim metastasierten Karzinom). Nach ventrokranal keine wesentliche Barriere, daher häufiger Harnblaseninfiltration (40 % beim metastasierten Karzinom).

70–95 % der Karzinome entwickeln sich aus peripherer Zone, bis zu 25 % aus Transitionszone, nur 5 % aus Zentralzone. 60–80 % der Tumoren sind multilokulär.

15.1.5 Vorsorge und Prophylaxe

Daten zweier großer randomisierter Screening-Studien (Europa: ECRP 21 % Reduktion der

Prostata-Ca-spezifischen Mortalität nach 13 Jahren [Schröder, Lancet, 2014]; USA: PLCO RR 1,09 [n.s.] aufgrund von hohem Hintergrund-PSA-Screening in der Kontrollgruppe [Andriole, JNCI, 2012]) lassen einen Überlebensgewinn durch PSA Screening ab dem 45. Lebensjahr (bei Risikofaktoren 5 Jahre früher) vermuten.

Die CAP-Studie (Martin, JAMA, 2018) ergab im Vereinigten Königreich bei ca. 400.000 randomisierten Männern (50–69 Jahre), dass eine einmalige PSA-Screening-Messung zwar die diagnostizierte Rate von Prostatakarzinomen erhöht (4,3 % vs. 3,6 %), jedoch keinen Einfluss auf das prostatakarzinomspezifische Überleben nach 10 Jahren hat (0,3 pro 1.000 Mannjahre vs. 0,31).

Intervall der PSA-Kontrollen:

- < 1 ng/ml alle 4 Jahre
- 1–2 ng/ml alle 2 Jahre
- > 2 ng/ml jedes Jahr

PE empfohlen bei kontrolliertem PSA > 4 ng/ml oder auffälligem Befund der DRU oder auffälligem PSA-Anstieg.

Die PE sollte unter transrektal-sonografischer Kontrolle mit 10–12 Zylindern unter Antibiotikenschutz erfolgen. Palpatorisch oder bildgebend auffällige Areale sollten zusätzlich gezielt biopsiert werden (s. u. MR-gestützte Fusionsbiopsie).

Eine erste Prophylaxestudie, der Prostate Cancer Prevention Trial (Thompson, NEJM, 2003), mit Finasterid brachte ein zwiespältiges Ergebnis: geringere Inzidenz an Karzinomen, aber größerer Anteil an höhergradigen Tumoren. Es existiert daher gegenwärtig keine akzeptierte Prophylaxe.

15.1.6 Diagnostik und Stadieneinteilung

Die DRU und die transrektale Sonografie stellen die Basis für die weitere Diagnostik dar. Elastografie und KM-gestützte Sonografie haben sich bisher nicht durchgesetzt.

Die multiparametrische MRT (Diffusion, Perfusion) kann vor allem bei negativer PE und als Basis für die MRT-US-Fusionsbiopsie oder zur Bestrahlungsplanung eingesetzt werden.

- Vor oder 4–6 Wochen nach Biopsie durchführen.
- Lokalbefund: Maßgeblich für Darstellung der zonalen Architektur ist die T2-Wichtung; darin

periphere Zone hell, Tumor dunkel. Nachweisgrenze: 3–7 mm.

- Das Staging ist lediglich in 50–60 % der Fälle bei Verwendung der Körperspule korrekt, mit Endorektalspule bei 1,5T oder Hochfeld-MRT (3T) lassen sich bis zu 80 % korrektes Staging erreichen.
- Sensitivität für Kapselüberschreitung ca. 80 %.
- Sensitivität für Samenblaseninfiltration 90 %, Spezifität 90 %.
- LK-Staging: CT und MR haben wegen häufiger Mikrometastasierung bei Verwendung eines Cutoff > 1,5 cm bzw. bei Vorliegen des Merkmals „kleinere asymmetrisch gruppierte LK“ nur eine Sensitivität von 54 %.
- MRT mit magnetischen Nanopartikeln ergaben in einer Arbeit eine Sensitivität und Spezifität von > 90 % für die Detektion von LK-Metastasen (Harisinghani, NEJM, 2003; Heesackers, Radiology, 2006). Die Methode konnte sich bisher jedoch aufgrund der nicht frei verfügbaren Nanopartikel nicht durchsetzen.
- Beim Rezidiv: Schnittbildverfahren selten wegweisend.

Die PET-CT spielt in der Primärdiagnostik nur eine untergeordnete Rolle. Die PSMA-PET scheint der Cholin-PET-Untersuchung überlegen und wird vor allem zur Rezidivdiagnostik eingesetzt.

- Das Cholin-PET hat eine Auflösung, die zur Detektion von minimal ca. 5 mm durchmessenden LK reicht. In einzelnen Arbeiten Sensitivität und Spezifität von 80 % bzw. 96 % in der präop. LK-Diagnostik (De Jong, J Nucl Med, 2003).
- Das PSMA-PET (Prostate Specific Membrane Antigen) scheint sensitiver und spezifischer als das Cholin-PET zu sein, wobei dennoch ca. 10 % falsch negativ sind (Calais, J Nucl Med, 2018).

Die **Knochenszintigrafie** wird auf Patienten mit PSA > 10 ng/ml oder Gleason > 7 oder Knochenschmerzen beschränkt.

15.1.7 Prognostische Faktoren allgemein

Gleason-Grading, Serum-PSA, Patientenalter, Komorbidität, klinisches Stadium.

Nach Prostatektomie: Gleason-Score und Resttumor-Status, wobei dem Gleason-Score evtl. die größere Bedeutung zukommt.

Bei N+ (und limitierter M + -Situation [= Oligometastasierung]) prinzipiell noch kurativer Ansatz möglich (60–90 % 5-JÜ), obwohl letztlich doch 60–75 % innerhalb von 5 Jahren Fernmetastasen entwickeln (z. B. Decaestecker [STOMP], BMC Cancer, 2014; Ost, JCO, 2018). Dennoch 20–50 % 10-JÜ.

Bei neg. LK in der Folge nur 20 % Fernmetastasen und daher 90 % 10-JÜ. 2,2 % metastasieren ausschließlich lymphatisch.

15.1.8 Ausbreitung

Lymphknoten

LK-Stationen: periprostatisch, obturatorisch intern iliakal, extern iliakal, paraaortal, präsakral; 90 % Befall obturatorisch und/oder extern iliakal, 7 % präsakral, isolierter Befall der Nodi lymphatici iliaci communes selten (Daten z. B. erhoben im Rahmen der erweiterten LK-Dissektion [Heidenreich, J Urol, 2002] oder von PET-Studien [Hegemann, Radiat Oncol, 2016]).

Regionäre LK (N1): Beckenlymphknoten unterhalb der Bifurkation der A. iliaca communis.

Klinisches Stadium und LK-Positivität: In den 1970er-Jahren (vor PSA-Screening) zeigten Patienten mit T2 in 20–40 % Metastasen, Patienten mit T3 in 40–55 %. Aktuell (mit PSA-Screening): Von den Patienten mit T1 haben 2–6 % Metastasen, von den Patienten mit T2 10 %, von den Patienten mit T3 30 % (insgesamt stark unterschiedliche Zahlen wegen Unsicherheit des klinischen Stagings).

Grading und LK-Positivität (für T1-/T2-Tumoren): Patienten mit GI (Gleason 2–3) zeigen in 3,4 % LK-Metastasen, Patienten mit GII (Gleason 4–6) in 7 %, Patienten mit GIII (Gleason ≥ 7) in 22–38,6 % (Zincke, Urology, 1987).

CAVE

Wahrscheinlichkeit für Metastasierung/Mortalität nach 10 Jahren: T1 G1: 8 %/4 %, T1–2 GIII: 74 %/66 %.

Samenblasenbefall

- Klinisches Stadium T3, Gleason ≥ 7 oder PSA > 10 ng/ml: **21 – 56 %**
- Klinisches Stadium T1–2, Gleason < 7 und PSA < 10 ng/ml: **< 10 %**

Samenblasenbefall zieht eine schlechte Prognose nach sich. Wenn Samenblasen befallen sind, sind nach 5 Jahren nur 25–45 % der Patienten progressionsfrei.

Lokalisation der Kapselpenetration bei positiven Absetzungsrandern

- Apex 45 % (d. h. kaudal)
- Blasen Hals und anteriorer Absetzungsrand jeweils 30 %
- Basal 17,5 %
- Lateral 10 %
- Rektal 0 % (McNeal, Am J Surg Pathol, 1990)

Fernmetastasen

T1–2 entwickeln in 20 %, T3 in 40 %, N+ in > 65 % Fernmetastasen, jeweils noch stark abhängig vom Grading.

Knochenmetastasen finden sich am häufigsten im lumbosakralen Übergang wegen des speziellen venösen Abflusses vom Beckenplexus dorthin.

Ansonsten: Lungenmetastasen finden sich bei jedem zweiten, Lebermetastasen bei jedem dritten Patienten mit Metastasen.

Atypische Histologien metastasieren häufiger als gewöhnliche Adenokarzinome.

15.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Serinprotease, dient der Verflüssigung des Samens, wird in malignen **und** benignen Prostatazellen produziert, nahezu prostataspezifisch (geringe Mengen in Pankreas, Speicheldrüsen). Nicht tumorspezifisch, erhöht bei BPH, Prostatitis, Prostata Massage, transrektalem Ultraschall (TRUS), transurethraler Resektion der Prostata (TURP), selten auch nach rektaler Untersuchung.

PSA-Spiegel sind hormonabhängig, ein Abfall bedeutet daher nicht zwangsläufig einen Tumorrückgang.

20–30 % der Prostatakarzinome treten bei serologisch PSA-negativen Patienten auf (definiert als PSA < 4 ng/ml), wobei aber nur maximal 10 % (je nach verwendetem Antikörper) immunhistochemisch PSA-negativ sind.

DRE- + PSA-Bestimmung resultieren in einer Erhöhung des Anteils organbegrenzter Tumoren (64 % vs. 48 %) gegenüber alleiniger DRE.

INFO

PSA-Normalwerte

Normalwerte sind altersabhängig (Alter 40–49 Jahre: 0,0–2,5 ng/ml; 50–59 Jahre: 0,0–3,5 ng/ml; 60–69 Jahre: 0,0–4,5 ng/ml; 70–79 Jahre: 0,0–6,5 ng/ml). Mittlerer Normalwert: 4 ng/ml, HWZ 2,2 Tage. Daher: Wenn 6 Monate post-RT PSA noch ≥ 4 ng/ml, besteht Rezidivverdacht (erhärtet sich in 90 % der Fälle). Beim Karzinom ist das freie PSA niedriger als bei BPH (Ratio freies/gebundenes PSA erhöht $\rightarrow$ Positive Predictive Value). PSA-Density und Velocity bringen keine zusätzliche Information.

- PSA < 2 ng/ml: 0,2 % der Patienten entwickeln ein Karzinom $\rightarrow$ Kontrollen alle 2 Jahre genügen.
- PSA < 4 ng/ml: 4 % der Patienten entwickeln ein Karzinom $\rightarrow$ jährliche Kontrollen.
- PSA 2,5–10 ng/ml: Grauzone, Wahrscheinlichkeit für Prostatakarzinom 20–27 %.
- PSA > 10 ng/ml: organüberschreitende Erkrankung in > 50 % der Fälle.
- PSA > 15 ng/ml: LK pos. und M1 häufig.
- PSA > 20 ng/ml: Poor Risk Disease.
- Die Daten aus dem Prostate Cancer Prevention Trial (ca. 2.000 Patienten, die im Screening-Zeitraum nie ein PSA > 4 ng/ml hatten, wurden elektiv biopsiert [Thompson, NEJM, 2004]) legen allerdings höhere Zahlen (25 % bei PSA 3–4 ng/ml) nahe. Die klinische Bedeutung dieser Daten ist jedoch unklar.

15.2.1 PSA und Samenblasenbefall

(Partin, J Urol, 1993), größtes Kollektiv, aber auch Arbeiten von Mark, Oesterling u. a. ($\rightarrow$ Tab. 15.1).

Alternative zu Partin-Tables: Diaz-Formel (Diaz, IJROBP, 1994).

Tab. 15.1 Samenblasenbefall in Abhängigkeit vom PSA-Spiegel

PSA (ng/ml)	% Patienten mit Samenblasenbefall
< 4	0
4–20	11
> 20–50	27
> 50	73

Tab. 15.2 LK-Befall in Abhängigkeit vom PSA-Spiegel (Partin, J Urol, 1993)

PSA (ng/ml)	% Patienten mit LK-Befall
< 4	0
4–20	10
> 20	40

Wahrscheinlichkeit für Samenblasenbefall = $\text{PSA} + (\text{Gleason} - 6) \times 10$.

15.2.2 PSA und LK

$\rightarrow$ Tab. 15.2.

Bei PSA < 7 ng/ml, Gleason ≤ 7 und fehlendem Hinweis auf Samenblaseninvasion im TRUS/MRT liegt das LK-Risiko bei < 2 %, daher kann man in diesem Fall auf LK-Dissektion verzichten.

Alternativ zu Partin-Tabellen: **Roach-Formel** (Roach, IJROBP, 1993):

Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenbefall = $\frac{1}{3} \text{PSA} + (\text{Gleason} - 6) \times 10$

15.2.3 PSA und Knochenszintigramm

$\rightarrow$ Tab. 15.3.

MERKE

Unterhalb eines PSA von 10 ng/ml besteht ein extrem geringes Knochenmetastasenrisiko, ein Knochenszintigramm ist dann eigentlich nicht nötig.

15.2.4 PSA und 5 Jahre rezidivfreies Überleben

PSA < 10 ng/ml 93 %, PSA > 10 ng/ml 71 %.

Tab. 15.3 Positive Befunde im Knochenszintigramm in Abhängigkeit vom PSA-Spiegel (Oesterling, JAMA, 1993)

PSA (ng/ml)	% Patienten mit pos. Befunden im Szintigramm
< 4	0
4–15	1
15–20	2–5
40	20
80	40
300	80

15.2.5 PSA-Verlauf unter Therapie

- **PSA-Nadir nach RT:** RT reduziert PSA bei nichttumorösen Prostatae lediglich um 50 % (von 1,1 auf 0,6 ng/ml). PSA-Nadir wird nach RT im Allgemeinen nach 18 Mon. erreicht. PSA sollte nach 6 Mon. < 1 ng/ml liegen (wird der Wert nicht erreicht, wird in 50 % ein Progress innerhalb von 30 Mon. beobachtet). Alter ASTRO Consensus für biochemisches Therapieversagen nach Bestrahlung von 1997 (3 konsekutiv ansteigende Werte in 6 Wo. Abstand oberhalb des Nadirs bzw. oberhalb von 0,5 ng/ml) ist überholt. Neuer Phoenix Consensus berücksichtigt auch den besseren Verlauf nach kurzfristiger Hormontherapie: biochemisches Rezidiv nach RT bei PSA-Anstieg > 2 ng/ml über PSA-Nadir (Roach, IJROBP, 2006). Während der RT ist zunächst ein Anstieg wegen Azinuszelltod in bis zu 50 % der Patienten zu verzeichnen, v. a. bei initial niedrigem PSA.
- **PSA-Nadir nach OP:** PSA sollte nach 6 Mon. << 0,1 ng/ml liegen (mehr oder weniger um 0 im Rahmen von Schwankungen der Messungenauigkeit). Ansonsten spricht man von Biochemical Failure (mögliche Ursache: Metastasen, verbliebener Tumor, verbliebenes normales Prostatagewebe).

- **PSA-Anstieg (Geschwindigkeit):** Ein Anstieg von < 0,75 ng/ml/Jahr deutet auf ein Lokalrezidiv, ein Anstieg von > 0,75 ng/ml/Jahr auf Fernmetastasen hin (Partin, Urology, 1994). Dies konnte aber von anderen Gruppen nicht nachvollzogen werden.

15.3 Histologie

Methodik: Um bei einer TUR ein eventuelles Inzidentalom richtig klassifizieren zu können, sollten bei der TUR mindestens 60 % des resezierten Gewebes (bis 30 g) eingebettet werden.

Gewöhnliche Adenokarzinome aus peripher azinösen Drüsen machen 95 % aus. Davon sind jeweils ca. 50 % uniform und 50 % pluriform.

15.3.1 Einteilung

Die Angabe des **Tumorgrades** soll bei den Adenokarzinomen den Gleason-Score nach ISUP 2005 beinhalten (> Tab. 15.4).

- GI < Gleason 7
- GII Gleason 7
- GIII > Gleason 7

Ungewöhnliche Histologie (selten, < 10 %):

- Transitionalzellkarzinom

Tab. 15.4 Primärtumor-Staging (UICC/AJCC, 6. A., 2002)

Klassifizierung		Charakteristika
UICC/AJCC	AUA	
T0		
T1	A	Mikroskopischer Tumor (inzidenziell, nicht tastbar oder sichtbar)
T1a	A1	< 5 % des z. B. bei TUR gewonnenen Gewebes
T1b	A2	> 5 % des bei TUR gewonnenen Gewebes
T1c	A2	Kein palpabler Tumor, Nadelbiopsie wegen erhöhtem PSA (kann aus beiden Lappen sein)
Klassifizierung T1a–c als pT1a–c nicht zulässig		
T2	B	Tumor auf Prostata begrenzt
T2a	B1	Max. die Hälfte eines Prostatalappens betroffen
T2b	B1	Mehr als die Hälfte eines Lappens betroffen, aber nicht beide Lappen
T2c	B2	Beide Lappen befallen
T3	C	Kapseldurchbruch (Apex- oder Kapselinfiltration sind T2)
T3a	C1	Unilateral oder bilateral extrakapsuläre Ausbreitung
T3b	C2	Ausbreitung in die Samenblase
T4	C2	Infiltration der Nachbarorgane (andere als Samenblase)

- Plattenepithelkarzinom
 - Adenokarzinom mit neuroendokriner Differenzierung
 - Sarkome (0,1 %, hier von gewisser Relevanz: Rhabdomyosarkome bei Kindern [ChT/OP/RT])
- Selten Prostatametastasen anderer Tumoren (bei 1 % aller an Tumoren verstorbenen Männer).

Gleason-Score (USA)

- 0–4: well differentiated
- 5–7: moderately differentiated
- 8–10: anaplastic

Donald F. Gleason entwickelte 1966 das nach ihm benannte Grading-System für Prostatakarzinome. „Pathologic features of primary and secondary patterns of the tumor“, d. h. jeweils 0–5 Punkte für die beiden am häufigsten auftretenden Wachstumsmuster innerhalb des Gewebes (und nicht nach dem am wenigsten differenzierten Anteil!). Das Muster sollte dabei wenigstens 5 % des Gesamttumors ausmachen. 40–50 % sind uniform (d. h. gleicher Score für beide Muster).

Das häufigste Muster wird in der „Addition“ zuerst genannt, z. B. GS 7 (3 + 4). Der Gleason-Score ist grundsätzlich zweistufig in 2–6 (gute Prognose) und 7–10 (schlechte Prognose) trennbar. Aufgrund der deutlich schlechteren Prognose von Gleason 7 vs. Gleason 6 wird Gleason 7 teilweise auch als „mäßig nieder differenziert“ bezeichnet. Die Gruppe mit Gleason 7 ist sehr heterogen, hier wird auch häufig zwischen (3 + 4) und (4 + 3) unterschieden, da Letztere wohl aggressiver ist (Kodhambi, BJU, 2004).

2005 wurde von der ISUP (International Society of Urologic Pathology) ein **modifiziertes Gleason-Scoring-System** publiziert, was zu einer deutlichen Verschiebung des früheren Gleason-Musters 3 zum neuen Gleason-Muster 4 führte. Hierdurch kam es zu einer Stadienverschiebung (Gleason 6 von 48 % auf 22 % und Gleason 7 von 25 auf 68 %), was bei der Interpretation von Studienergebnissen vor 2005 berücksichtigt werden muss.

D. h. was früher als Gleason 6 bezeichnet wurde, ist heute häufig ein Gleason 7a (3 + 4), wobei diese Patienten prognostisch und therapeutisch analog den alten Gleason-6-Strategien (insbesondere was die Indikation zur antihormonellen Therapie betrifft) behandelt werden sollten.

$\frac{2}{3}$ der Patienten werden mit Gleason 5–7 diagnostiziert.

Das TNM-Stadium korreliert grob mit dem Gleason-Score, aber im Bereich 5–7, in dem sich 75 % der Patienten befinden, nicht mit genügender Auflösung.

Der Stellenwert des tertiären Gleason-Scores ist unklar (evtl. nur Relevanz bei kleinen Inseln von Gleason 5 in Prostatektomiepräparaten).

15.4 Staging

UICC/AJCC, 6. A., 2002 (Europa) bzw. AUA (American Urologic Association, Jewett & Whitmore).

Nicht 1 : 1 zu übersetzen, hier wird die ungefähre Korrelation wiedergegeben (> Tab. 15.4).

15.4.1 Primärtumor

> Tab. 15.4 zeigt die Klassifikation des Primärtumors.

CAVE

T1-Tumoren können auch kapselüberschreitend sein! Es gibt per definitionem kein pathologisches T1-Stadium, da immer ungenügend Gewebe vorhanden ist, um die „höchste“ T-Kategorie zu erfassen. Wenn in der Biopsie allerdings extraprostatitisches Tumorgewebe mit erfasst ist, spricht man von einem pT3-Tumor.

15.4.2 Lymphknoten

N1 (nach UICC/AJCC) bzw. D1 (nach AUA): regionale LK-Metastasen (unterhalb der Bifurkation der A. iliaca communis).

15.4.3 Metastasen

Metastasen nach AUA: D2.

Nach UICC/AJCC:

- M1a: nicht regionale LK
- M1b: Knochen
- M1c: andere

15.5 Therapie

- MRT.
- TUR/PE: 70 % der T1c-Tumoren sind organbegrenzt, 30 % organüberschreitend (ähnliche

Zahlen wie bei klinischen T2-Tumoren). Nur 6 % der T1c-Tumoren werden durch radikale Therapie überbehandelt, daher prinzipiell Therapieindikation gegeben.

- **Staging-Lymphadenektomie (LAE):** Offene und laparoskopische LAE sind gleichwertig. Bei günstiger prognostischer Konstellation verzichtbar.

15.5.1 Therapieübersicht

Bei lokal begrenztem, nicht metastasiertem Prostatakarzinom stehen prinzipiell 4 Therapieoptionen zur Verfügung:

Watchful Waiting (WW): abwartendes Verhalten und sekundäre symptomorientierte Behandlung (nicht kurativ intendiert bei eingeschränkter Lebenserwartung $<< 10$ J.). Aufgrund der PIVOT-Studie (Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial [Wilt, NEJM, 2012 u. 2017]) muss bei PSA > 10 ng/ml ein Vorteil der RPE gegenüber WW bzgl. des Überlebens und der Metastasierung angenommen werden, bei Pat. > 65 J. brachte die RPE jedoch keinen Vorteil mehr.

Active Surveillance/Aktive Überwachung (AS): erfordert eine besonders intensive Betreuung, ca. 10 % der Männer fordern aus psychologischen Gründen oder auf Druck der Angehörigen eine aktive Therapie ein. Die PRIAS-Studie (Bokhorst, EUR Urol, 2016, $n = 5302$, nach 5 bzw. 10 J. wechseln 52 % bzw. 73 % der Patienten zur RPE) und PROTECT-Studie (Hamdy, NEJM, 2016, s. u.) zeigen, dass bzgl. des Überlebens die AS eine gute Therapieoption bei selektierten Patienten darstellt, wenn konsequent überwacht wird und bei Progress eine aktive Therapie erfolgt (cT3 oder Gleason-Upgrading tritt bei 25–40 % auf, bei PSA-Anstieg allein ist ein Wechsel nicht unbedingt notwendig [inkonsistente Datenlage]).

Kriterien für die AS:

- PSA < 10 ng/ml
- Gleason Score < 7 (bei Gleason 7a [3 + 4] ggf. in Studien)
- cT1 und cT2a
- Tumor in max. 2 von 10–12 Stenzen
- max. 50 % Tumor pro Stanze
- DRE und PSA alle 3 Mon. für 2 J., dann alle 6 Mon.
- Re-Biopsie nach 6 Mon., dann alle 12–18 Mon. für 3 J., dann alle 3 J.

Operation: radikale Prostatektomie (RPE) mit retropubisch oder perinealem Zugang, die offen, laparoskopisch oder roboterassistiert durchgeführt werden kann. Alle Verfahren liefern vergleichbare Ergebnisse. Der perineale Zugang ist weniger invasiv und mit etwas weniger Blutverlust verbunden, limitiert allerdings die pelvine Lymphadenektomie. Die laparoskopischen Methoden sind mit geringerem Blutverlust, geringerem Schmerzmittelbedarf und kürzerem Krankenhausaufenthalt assoziiert. Es zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang mit der Erfahrung des Operators bzw. dem Krankenhausvolumen bzgl. der Komplikationen (Zertifizierungskriterium 25 RPE pro Operator und Jahr, 50 RPE pro Zentrum und Jahr).

Radiotherapeutische Behandlung: perkutane Bestrahlung mit oder ohne antihormoneller Therapie, Brachytherapie (LDR – Low Dose Rate z. B. mit Jod-Seeds, HDR – High Dose Rate mit Afterloading). Auch für die Strahlentherapie gibt es Hinweise auf Mindestmengen (> 43 pro Jahr; Chen, IJROPB, 2016).

T1b–T2 N0 M0 (lokal begrenztes Prostatakarzinom)

Risikoeinteilung nach D'Amico:

- **Niedriges Risiko** (Low Risk): PSA max. 10 ng/ml, Gleason max. 6, max. cT2a
- **Mittleres Risiko** (Intermediate Risk): PSA 10–20 ng/ml, Gleason 7, cT2b
- **Hohes Risiko** (High Risk): PSA > 20 ng/ml, Gleason > 7 , cT2c/cT3

In der Gruppe der klinischen T1b- bis T2-Tumoren finden sich zu 20–30 % pos. LK, außerdem sind 30–50 % organüberschreitend (also pathologisch T3). Daher wurde historisch die diagnostische Beckenlaparotomie empfohlen, bei neg. Befund die **radikale Prostatektomie**. Keine der Studien zur neoadjuvanten Hormontherapie vor OP zeigte einen Vorteil, die neoadjuvante ChT wird noch von der CALGB geprüft. Es gibt also keine Indikation zu neoadjuvanten/adjuvanten medikamentösen Therapien vor oder nach OP.

Indikation zur **postop. RT** bei diesen Tumoren bei R+, PSA-Persistenz oder Samenblasenbefall. **Orchiektomie/LHRH-Analoga** bei N+.

Alternativ: **definitive RT** (auf jeden Fall bei inoperablen Patienten und OP-Verweigerern, mittlerweile

als valide Alternative zur OP anerkannt). Es gab lange Zeit nur eine randomisierte Studie über den Vergleich OP vs. RT für organbeschränkte Erkrankung, die allerdings einen Vorteil für die OP ergab (> Kap. 15.8; Paulson, J Urol, 1982), die aber methodisch aus heutiger Sicht defizitär ist. Insgesamt ist daher wohl bei gleichen Ausgangsvoraussetzungen von vergleichbaren Ergebnissen auszugehen (s.u.), was inzwischen durch die randomisierte PROTECT-Studie bestätigt wurde (Hamdy, NEJM, 2016; Donovan, NEJM, 2016).

Die **PROTECT**-Studie ist sicherlich eine der wichtigsten Studien zur Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms der letzten 10 Jahre und soll daher ausführlicher dargestellt werden:

- Bei Patienten, die im PSA-Screening aufgefallen sind (82.429 gescreent, 2.664 mit PCa diagnostiziert, 1.643 randomisiert) wurde bei klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom Active Surveillance (AS), OP und Bestrahlung (74 Gy 3-D-CRT, 6 Mon. AHT) randomisiert verglichen.
- Nach 10 Jahren gab es 8 Todesfälle nach AS, 5 nach OP und 4 nach RT (nicht signifikant unterschiedlich).
- Metastasen traten bei 33 Patienten nach AS, 13 nach OP und 16 nach RT auf ($p = 0,004$, d. h. signifikant weniger Metastasen nach aktiver Therapie).
- Ebenfalls war die Zahl der Patienten mit Krankheitsprogression (112 nach AS, 46 nach OP, 46 nach RT, $p < 0,001$) signifikant höher nach AS als nach aktiver Therapie (Hamdy, NEJM, 2016).

Aus strahlentherapeutischer Sicht ist diese Studie wichtig, da zum ersten Mal in einer großen, prospektiv randomisierten Studie mit (nicht ganz moderner Radiotherapientechnik, jedoch suffizienter Dosierung) Daten zum Vergleich der OP und der RT vorliegen.

Für die Therapieentscheidung und die Kommunikation mit den Patienten ist die zweite Arbeit (Donovan, NEJM, 2016) mindestens genauso wichtig, da es die Lebensqualität und die Nebenwirkungen aus der randomisierten Studie berichtet:

- Der Datensatz ist sehr robust, da 85 % der Patienten detailliert im Langzeitverlauf bis 6 Jahre erfasst wurden.
- Die OP hatte die stärksten Auswirkungen auf die genito-urinären Funktionen (Notwendigkeit für

Vorlagen nach 6 Mon. [% der Pat.]: 46 % nach OP, 4 % nach AS, 5 % nach RT, Vorlagen nach 6 J.: 17 % nach OP, 8 % nach AS, 4 % nach RT).

- Diese Daten über die Notwendigkeit, Vorlagen zu nutzen stimmen mit der SPCG-4 (Steineck, NEJM, 2002) und der PIVOT-Studie (Wilt, NEJM, 2012) überein.
- Miktionsfrequenz und Nykturie: vergleichbar in allen Gruppen.
- Die Auswirkungen auf die Sexualfunktionen waren in den Gruppen unterschiedlich. 67 % der Patienten hatten zu Beginn Erektionen, die ausreichend für Geschlechtsverkehr waren. Die Rate fiel im ersten Jahr auf 52 % bei AS, 22 % bei RT und 12 % bei OP. Nach 6 Jahren lagen die Raten bei 27 % nach RT, bei AS bei 30 % und nach OP bei 17 %.
- Die Darmfunktion war bei AS und nach OP nicht beeinträchtigt. Die Rate an Patienten mit Stuhlinkontinenz und persistierendem dünnen Stuhlgang war in allen Behandlungsgruppen gleich. Nach 2 und mehr Jahren war einzig die Rate an Patienten mit Blut im Stuhl in der RT-Gruppe erhöht (nach 6 J.: 5,6 % vs. 1,1 % nach OP und 1,3 % nach AS) ohne Auswirkungen auf die darmbezogene Lebensqualität (Einschränkungen bei 3,5 % nach AS, 2,6 % nach OP, 2,1 % nach RT).

Prinzipiell lassen sich die Daten zur Gleichwertigkeit von OP und RT bei lokal begrenzten Tumoren bzgl. der Tumorkontrolle aufgrund der suffizienten Dosierung (74 Gy + 6 Mon. AHT) auch auf die heutige Situation übertragen. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils (nach OP 17 % dauerhaft Vorlagen, Potenzverlust bei 50 %, keine Darmbeschwerden; nach RT keine Inkontinenz, Potenz wie bei AS, 5,6 % Blut im Stuhl) darf man zu Recht davon ausgehen, dass mit IGRT/IMRT sicherlich keine ungünstigeren Ergebnisse selbst bei lokal fortgeschrittenen Tumoren erreicht werden können.

15.5.2 Fortgeschrittene Tumoren

Tumoren im fortgeschrittenen Stadium rezidivieren nach Monotherapie zu 30–50 % lokal. Daher sind multimodale Ansätze zu verfolgen. Bei Patienten > 75 Jahre und stark eingeschränkter Lebenserwartung mit niedrigem Gleason-Score kann „Wait and See“ erwogen werden.

T3/T4 N0 M0

Gegenwärtige Empfehlung: **definitive RT + Hormontherapie (prä-RT und simultan oder simultan und post-RT).**

Adjuvante/neoadjuvante Hormontherapie verlängert das symptomfreie Überleben, reduziert bei neoadjuvanten Einsatz das RT-Volumen (Pilepich, Urology, 1995; Forman, Cancer Invest, 1995) und verlängert auch potenziell das Gesamtüberleben (Bolla, Lancet, 2002; Bolla, Lancet Oncol, 2010; Metaanalyse Sasse, BMC Cancer, 2012; Bolla, JCO, 2016). Aktuelle Ergebnisse > [Kap. 15.8](#).

Prinzipiell gibt es 2 Konzepte: Long- vs. Short-Term Hormones (d.h. mit RT beginnen und für 2 Jahre fortsetzen vs. 3 Monate vor RT beginnen und insgesamt ca. 6–9 Monate applizieren).

Radikale Prostatektomie ist möglich, wenn Kapsel infiltriert aber nicht durchbrochen ist; die Sinnhaftigkeit ist dann aber fraglich. Postop. RT bei R+ und postop. PSA-Persistenz (s. u. Diskussion adjuvante vs. Salvage-RT).

Bei T4 ist der Erfolg der lokalen Therapie zweifelhaft.

N+

Gegenwärtige Empfehlung: **definitive RT + Hormontherapie.**

Insgesamt kontrovers, 5-JÜ in dieser Gruppe 60–95 %, die meisten Patienten sterben aber letztendlich am Prostatakarzinom. OP (Kongrad, JAMA, 1997) und RT (Abdollah, JCO, 2016; Blanchard, IJROBP, 2016) verbessern jeweils lokale Kontrolle und krankheitsfreies Überleben, ein Einfluss auf das Gesamtüberleben ist jedoch bisher nicht gesichert. RT-Indikation lokoregionär lässt sich aber aus der Tatsache ableiten, dass 50 % der hormonresistenten Progresse nach alleiniger Hormontherapie im Becken stattfinden. Der Beginn der Hormontherapie bei Diagnosestellung („früh“) scheint dem Zuwarten bis zum Progress („spät“) überlegen zu sein.

Postoperative Radiotherapie

Bei **massiver Organüberschreitung, R+, PSA-Persistenz oder Samenblasenbefall**. Dosierung: 60–66 Gy auf Prostataloge (ggf. bis 70–75 Gy kleinvolumig bei R+), dann 50–70 % 5-JÜ, Rezidivrate von

30 auf 5 % in 9 Jahren reduziert. Immer nur kleinvolumige RT wegen potenzieller Komplikationen.

Postoperative Bestrahlung bei T3, R+ oder PSA-Persistenz teilweise von urologischer Seite noch umstritten, da zwar biochemisches rezidivfreies Überleben mit Bestrahlung in Studien durchgängig besser, eine Überlegenheit im Gesamtüberleben der frühen Bestrahlung gegenüber einer Bestrahlung im Rezidivfall nicht zweifelsfrei erwiesen ist (s. u., z. B. Analyse der

- ARO 96–2 (Wiegel, JCO 2009, Eur Urol 2014)
- EORTC 22911 (Bolla, Lancet, 2005 und 2012)
- SWOG (Thompson, JAMA, 2006, J Urol 2009; einzige Studie mit Überlebensvorteil)

M1

Hormontherapie

- **1st Line:** LHRH-Analoga, äquivalent zur Orchiektomie:
 - Kein Vorteil durch totale Androgenblockade.
 - Resistenz tritt meist nach 15–18 Mon. auf.
- **2nd Line:** Antiandrogene (obwohl Nutzen nicht gesichert), daher heute eher Abiraterone oder Enzalutamid.
- **3rd Line:** ChT: Docetaxel/Prednison ist dem alten Standard Mitoxantron/Prednison überlegen (Tannock, NEJM, 2004). Auch die Kombination Docetaxel/Estramustin ist Mitoxantron/Prednison überlegen, aber auch toxischer (Petrylak, NEJM, 2004). Docetaxel gilt daher jetzt als Standard bei hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom. Alternativ ist Cabazitaxel zugelassen. Alfaradin und Sipuleucel haben in Europa bisher keinen sichereren Stellenwert erlangt.
- **In der Analyse der National Cancer Database** (Rusthoven, JCO, 2016) war der zusätzliche Einsatz der RT der Prostata in der metastasierten Situation mit HR um 0,5–0,6 vorteilhaft.
- Bei jungen Patienten mit hoher Tumorlast kann schon initial die Docetaxel-ChT mit der AHT kombiniert werden (STAMPEDE; James, Lancet, 2016).

Sonderformen der RT

- Neutronen: lokal fortgeschrittene Tumoren Studien C/D (RTOG; Russell, IJROBP, 1994; > [Kap. 15.9](#)).

- Spickung (LDR-Brachytherapie mit Jod- oder Palladium-Seeds): gute Ergebnisse für T1/T2, die auf einen Lappen begrenzt sind mit Gleason < 7 und PSA < 10 ng/ml.

LDR-Boost: Nach positiven Daten aus ASCEN-DE-RT nun auch zunehmend Ausweitung der Indikation auf Intermediate- und High-risk-Tumoren (Studieneinschluss war mit Gleason 7–8, PSA bis 20 und max. T3a erlaubt [Morris, IJROBP, 2017]; > Kap. 15.9).

15.6 Radiotherapie

15.6.1 Technik

RT frühestens 4 Wochen nach TURP bzw. OP. Kontinenz sollte weitestgehend wiederhergestellt sein.

Konventionell

Prinzipiell sollte eine RT der Prostata heute mindestens dreidimensional auf CT-Basis, besser als inverse Planung, geplant werden. Die früher nach Simulatorplanung gewählten Feldgrenzen können als Anhalt für die orientierende Überprüfung von Kontrollaufnahmen/DRR dienen und werden daher im Folgenden aufgeführt.

Beckenwand einschließen (Obturatorius-LK), Zielvolumen umfasst prinzipiell Prostata + 1,5 cm (ohne IGRT/Motion-Management), daraus resultiert eine Feldgröße von mindestens ca. 9×9 cm (8×8 cm sind zu wenig).

Historische Feldgrenzen:

- Superior: Azetabulumdach (**cave:** Korrelation mit CT, da Samenblasen in 25 % höher reichen)
- Inferior: Tuber ischiadicum (**cave:** reicht nicht immer aus, manchmal aber auch zu viel, prostatosche Harnröhre + 1,5 cm)
- Lateral: inklusive Foramina obturatoria und Linea terminalis
- Anterior: Symphysenmitte
- Posterior: Rektummitte (Kontrastmittelfüllung) bzw. Lot von S 3 auf Anus

CT-basiert/3-D

Feldgrenzen: auf Basis von Lagerungsdaten (z. B. Hurkmans, Radiother Oncol, 2001):

- Superior: 1 cm oberhalb der Prostatabasis nach ventral, nach dorsal vollständiger Einschluss der Samenblasen ab intermediärem Risiko, bei frühem Risiko $\pm$ Samenblasenbasis
- Lateral: 8 mm Rand um Prostata
- Longitudinal und sagittal: 1 cm
- Inferior: präziseste inferiore Landmarke bei 3-D-Planung: Penisbulbus (Cox, IJROBP, 1994)

Cave auch: Bis zu 1 cm anterior-posteriore und longitudinale Abweichung durch unterschiedliche Rektumfüllung. Planungs-CT ggf. wiederholen, wenn Rektum extrem dilatiert (de Crevoisier, IJROBP, 2005), da sonst Unterdosierung der dorsalen Prostataanteile droht, die sich bei RT bei leerem Rektum nach „hinten“ aus der Dosisverteilung herausbewegen.

Therapie mit/ohne elektive RT pelviner LK

Detaillierte Diskussion s. u.

Synoptisch: in RTOG 77–06 (Asbell, IJROBP, 1988) prospektiv randomisiert bei Tumoren der Stadien A2/B (T2-Tumoren) kein Benefit für pelvine RT. Paraaortale RT ist ohnehin obsolet (RTOG 75–06, Pilepich, IJROBP, 1986). Retrospektive Analysen legten in der Folge einen Benefit für 45–50 Gy pelvine RT für T3Nx nahe. Eine prospektive RTOG-Studie zeigte schließlich einen Vorteil von neoadjuvanter Hormontherapie, Bestrahlung des pelvinen Lymphabflusses und anschließendem Prostata-Boost bei LK-Risiko > 15 % (Roach, JCO, 2003). Die nachfolgenden Auswertungen der RTOG 9413 (Lawton, IJROBP, 2007) konnten den Vorteil der risikoadaptierten Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege nicht zweifelsfrei bestätigen. Ebenso waren die Ergebnisse der GETUG 12-Studie (Blanchard, IJROBP, 2016) negativ, d. h. die elektive Bestrahlung der Lymphabflusswege war nicht vorteilhaft.

Besser: pelvine Lymphadenektomie für Staging (kein therapeutischer Einfluss).

Feldgrenzen pelvine Lymphabflusswege: Perimontorium bis Unterante Sitzbeine bzw. Peniswurzel. Ventral Iliaka-externa-Gruppe, dorsal präsakrale LK (Kap. 15.18, Ausbreitung, Lymphknoten).

Eventuell kann die Entscheidung zum Einschluss der perirektalen/präsakralen LK in Zukunft auf der Basis von Sentinel-Untersuchungen getroffen werden.

Dies ist Gegenstand von Studien (Ganswindt, BMC Cancer, 2005).

Dosis

Primärtumor

- **Historisch nach Empfehlungen von Perez,** kann nach heutigen Gesichtspunkten wohl als zu niedrig angesehen werden: T1/2 ca. 65 Gy, T3 ca. 70 Gy, M1 60–65 Gy (lokal palliativ), postop. 60 Gy (90 % rezidivfreies Überleben nach 5 J.), bei R2 65–68 Gy, Samenblasen adjuvant bis 56 Gy, bei Befall bis 64–66 Gy (Dosisabhängigkeit > Kap. 15.8). Diese Dosen sind, wie sich in zahlreichen Serien gezeigt hat, hinsichtlich einer Heilung klar zu niedrig (Goldner, Strahlenther Onkol, 2006; Swanson, IJROBP, 2004).
- **Heutige Empfehlungen:** absolute Mindestdosis (EQD2) für die primäre RT: 72 Gy Tumordosis. Außerhalb von Studien möglichst 74–78 Gy applizieren unter Respektierung der Toleranzdosen (s. u.) basierend auf randomisierten Dosisesskalationsstudien, z. B. Dearnaley (Dearnaley, Lancet Oncol, 2007) oder der (älteren) Metaanalyse von Viani (Viani, IJROBP, 2009). Aktuelleres Update: Metaanalyse von Vogelius (Vogelius, IJROBP, 2018).
- **Die Studien zur Hypofraktionierung** (CHHIP [Dearnaley, Lancet Oncol, 2016], RTOG 0415 [Lee, JCO, 2016], HYPRO [Incrocci, Lancet Oncol, 2016]) mit 20×3 Gy, $28 \times 2,5$ Gy oder $19 \times 3,4$ Gy zeigten äquivalente PFS- bzw. DFS-Raten bei fraglich erhöhter Toxizität (Aluwini, Lancet Oncol, 2015). Daher gilt vor allem bei Patienten mit vorbestehender Obstruktion bis auf Weiteres erhöhte Zurückhaltung. Eine extreme Hypofraktionierung wird derzeit nur in klinischen Studien empfohlen.

Pelvine Lymphabflusswege

Elektiv 45 Gy/1,8 Gy ED; bei N+ 50,4 Gy/1,8 Gy ± Boost bis 60–66 Gy unter Dünndarmschonung.

Knochenmetastasen

S. u. „Palliative Therapie (> Kap. 22).

15.7 Hormontherapie

Kombinierte RT und Hormontherapie bei **nicht metastasierter** Erkrankung: (> Kap. 15.5.2) bzw. > Kap. 15.8.

Ein **metastasiertes Karzinom** führt bei 80 % der Patienten letztendlich zum Tod, bei einem medianen Überleben von ca. 60 Monaten (Sweeney, NEJM, 2015). Bei symptomatischen Patienten ist die Hormontherapie selbstverständlich, aber auch bei asymptomatischen Patienten scheint nach neuerer Auswertung der VA-Studie ein Überlebensvorteil bei früher Hormontherapie zu bestehen.

Die Hormontherapie erreicht ca. 80 % Ansprechen im Mittel für 18–24 Monate, 6–8 Wochen bis zum vollen Wirkungseintritt, klinische Remissionen bei 80 % der Patienten. Die neuen antihormonellen Medikamente (Enzalutamid, Abiraterone) nehmen einen zunehmenden Stellenwert ein (eine aktuelle Übersicht findet sich bei Sartor und de Bono, NEJM, 2018).

Abiraterone:

(de Bono [CUO-AA-301], NEJM, 2011): met PCa nach ChT Progress + 4 Mon. medianes OS durch Abiraterone vs. Placebo.

(Ryan [CUO-AA-302], NEJM, 2013): met PCa nach LHRH Progress + 8 Mon. PFS durch Abiraterone vs. Placebo, medianes OS >> 27 Mon.

(Fizazi [LATITUDE] NEJM, 2017): initial bei met PCa + 18 Mon. PFS durch Abiraterone vs. AHT allein, medianes OS >> 34,7 Mon.

(James [STAMPEDE], NEJM, 2017): bei lokal fortgeschrittenem PCa mit RT oder bei initial metastasiertem PCa ohne vorherige Therapie: AHT + Abiraterone vs. AHT: HR 0,6–0,7 für OS und Treatment Failure. Vor allem der STAMPEDE Trial hat unmittelbar Auswirkungen auf die RT, da etwa die Hälfte der Patienten in der Studie ein lokal fortgeschrittenes, nicht metastasiertes PCa hatten und zusätzlich eine RT erhielten. Bei diesen sollte daher die Indikation zu erweiterten antihormonellen Therapie upfront geprüft werden.

Enzalutamid:

(Scher [AFFIRM], NEJM, 2012): + 5 Mon. OS bei kastrationsresistentem met PCa nach ChT durch Enzalutamid vs. Placebo.

(Beer [PREVAIL], NEJM, 2014): met PCa vor ChT HR 0,19 für Progress durch Enzalutamid vs. Placebo, 65 % vs. 14 % progressionsfrei nach 1 Jahr.

Apalutamid:

(Smith, NEJM, 2018): bei Kastrationsresistenz ohne Metastasen, medianes metastasenfreie Überleben 40,5 (vs. 16,2 Placebo).

Die **medikamentöse Kastration** (Östrogene, Supragonisten, Orchiektomie) senkt den Testosteronspiegel auf 10 % (90 % Testosteron kommt aus Hoden, 10 % aus Nebennieren. Orchiektomie bringt Überlebensvorteil nach 10 Jahren).

Östrogene (z. B. Diethylstilbestrol, DES) haben kardiovaskuläre Nebenwirkungen, senken die hypophysäre LH-Sekretion und damit sekundär den Testosteronspiegel, werden kaum noch eingesetzt.

Antiandrogene:

- **Nichtsteroidal:** Flutamid (Fugerel®), Bicalutamid (Casodex®) hemmen die 5 α -Reduktase und senken damit die Dihydrotestosteronbildung. Sie hemmen die zelluläre Aufnahme von Androgenen an der Prostata und haben daher **erhöhte** Testosteronwerte zur Folge. Leberwerte überwachen!
- **Steroidal:** Cyproteronacetat, führt zu **erniedrigten** Testosteronwerten.

Vorgehen: Orchiektomie. Wenn nicht gewünscht: LHRH-Analoga (+ Bicalutamid/Flutamid zu Beginn – am besten 1 Woche vor LHRH-Analogagabe für 1–4 Wochen, zur Not auch am gleichen Tag beginnend, wegen zunächst erhöhter Hormonausschüttung [Maximum nach 3 Tagen], insbesondere bei Harnverhalt und Rückenmarkkompression). Nutzen der maximalen Androgenblockade (MAB) fraglich. Wenn überhaupt ein Nutzen besteht, dann möglicherweise Vorteil für Minimal Metastatic Disease mit günstigen Prognosefaktoren (EORTC 30853; Intergroup 0105; Review bei Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group 2000).

Unter den behandelten Patienten kommt es zu 30 % Progress in 1 Jahr, dann Umstellung auf MAB, wenn bisher Monotherapie. Vorübergehend Antiandrogen absetzen, wenn bisher MAB durchgeführt wurde (dadurch nochmals 10–30 % Response). Schließlich 2nd-Line-Hormontherapie, z. B. Abiraterone, Enzalutamid bzw. ChT, z. B. Docetaxel (signifikantes Ansprechen bei > 40 % [Tannock, NEJM, 2004]). Estramustinphosphat (Estrazyt®) wird heutzutage kaum noch eingesetzt.

Eine ChT sollte insbesondere bei jungen Patienten mit schlechter Prognose erwogen werden.

Ultima Ratio: Dexamethason 1–2 mg Dauertherapie (15–20 % Ansprechen).

Prophylaktische Mamillenbestrahlung vor Beginn der Hormontherapie z. B. 8 $\times$ 8 cm, 4–5 $\times$ 3 Gy oder 4 $\times$ 4 Gy oder 1 $\times$ 10 Gy. Zu 80 % Verhinderung der Gynäkomastie, die sonst in 65 % der Fälle auftritt (sowohl bei Östrogenen als auch bei reinen Antiandrogenen wie Flutamid, Cyproteronacetat etc., auch bei Casodex® [Bicalutamid] in 20 % der Fälle). Hormone erst 2–4 Tage nach RT beginnen, zur Not auch gleichzeitig. Bei späterem Beginn werden nur noch die Beschwerden gelindert und das weitere Wachstum gebremst, nicht aber die schon gebildete Schwellung zurückgebildet, d. h. auch der therapeutische Einsatz (im Vergleich zum rein prophylaktischen Ansatz) kann erwogen werden. Alternativ kann auch Tamoxifen gegeben werden (Kommentar bei Thönnessen und Wenz, JCO, 2005).

Aufgrund des Wirkmechanismus kann auch bei Enzalutamid eine prophylaktische Mamillenbestrahlung erwogen werden, da bei bis zu 50 % der Patienten Symptome beschrieben wurden (Tombal, Eur Urol, 2015).

15.8 Ergebnisse

Beobachtung vs. Behandlung

Die **PIVOT-Studie** (Wilt, NEJM, 2017) verglich die RPE mit WW beim lokalisierten Prostatakarzinom (n = 731, median 12,5 Jahre Follow-up) und berichtete 5,5 % weniger Todesfälle und 4 % weniger prostatakarzinomspezifische Todesfälle im RPE-Arm (beides nicht signifikant p = 0,06). Bei Low-risk-Patienten zeigte sich überhaupt kein Unterschied.

Eine ähnliche, zunächst mit 5-Jahres-Ergebnissen publizierte **skandinavische Studie** (Holmberg, NEJM, 2002), die 695 Patienten mit einem mittleren Alter von 65 Jahren mit T1b- und T2-Tumoren zwischen Beobachtung und Prostatektomie randomisierte, ergab bei einem medianen Follow-up von 6,2 Jahren 8,9 % karzinomspezifische Mortalität bei Beobachtung und 4,6 % bei OP. Während in der ersten Publikation kein Unterschied im Gesamtüberleben detektierbar war und sich auch der Unterschied in der karzinomspezifischen Mortalität erst nach 5 Jahren manifestierte, wurde nach 10 Jahren auch der Unterschied im Gesamtüberleben signifikant, die Unterschiede in der lokalen

Kontrolle und der Metastasierungsrate waren so groß, dass längerfristig ein noch klarerer Effekt auf das Überleben zu erwarten war (Bill-Axelson, NEJM, 2005). Bei 23 Jahren Nachbeobachtung war das Risiko, am Prostatakarzinom zu sterben, um 11 % vermindert und damit ungefähr halbiert (HR 0,56; Bill-Axelson, NEJM, 2014). Die subjektive Lebensqualität war in beiden Gruppen gleich, mit Unterschieden bzgl. der spezifischen Beschwerden (mehr erektile Dysfunktionen und Inkontinenz in der OP-Gruppe, mehr Harnabflussstörungen in der Beobachtungsgruppe; Steineck NEJM, 2002).

Prinzipiell gilt daher aktuell: Lokale Tumorkontrolle scheint in signifikant weniger Metastasen zu resultieren (relatives Risiko für Foliae nach Lokalrezidiv = 4 [Fuks, IJROBP, 1991] bzw. 70 % vs. 40 % Metastasen mit besserem krankheitsspezifischem Überleben [Zagars, Cancer, 1991]) und in signifikant längerem Überleben (Kwan, IJROBP, 2004).

Außerdem gilt: Für Gleason < 4 sind alle Therapieverfahren inklusive „Watchful Waiting“ sehr gut, für Gleason > 8 oder T3 sind alle Verfahren ähnlich schlecht und „Watchful Waiting“ verbietet sich auf jeden Fall. Ein neueres Konzept ist die sog. „Delayed Surgical Intervention“, die bei kleinen Low-grade-Tumoren ähnliche Ergebnisse bringt wie die sofortige OP (Warlick, JNCI 2006).

Biochemische Rezidivrate

- Nach **perkutaner Bestrahlung** von lokal begrenzten Karzinomen in konventioneller Dosierung insgesamt 50 %, stadienadaptiert jeweils biochemische Kontrollrate 10–20 % niedriger als Überleben in obiger Aufzählung. Einfluss aufs Überleben unklar.
- Nach **dosiseskalierter RT**: nach 5 Jahren
 - Für Favourable Risk (T1/T2, PSA < 10 ng/ml, Gleason < 7) 10 % Rezidive
 - Für Intermediate Risk (1 Parameter nicht erfüllt) 30 %
 - Für Unfavourable Risk (2 Parameter nicht erfüllt) 50 % (Zelevsky 2001)

Es existieren allerdings unterschiedliche Definitionen für niedriges, intermediäres und hohes Risiko.

- **Abhängigkeit vom prätherapeutischen PSA:**
PSA < 4 ng/ml: 5 % biochemische Rezidivrate,
4–10 ng/ml: 20 %, 10–30 ng/ml: 60 %, > 30 ng/ml: 80 %.

Es scheint eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zu bestehen (für T3-Tumoren fast 40 % Lokalrezidive bei < 60 Gy, reduziert auf 12 % bei > 70 Gy). Daraus resultierte die **stadienadaptierte Dosierungsempfehlung** von Perez (> Kap. 15.6.1): 60–64 Gy im Stadium T1a, 65–70 Gy für T1b–T2, 70–72 Gy im Stadium T3.

Da im Dosisbereich um 70 Gy jedoch nach neueren Studien auch noch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für die PSA-Kontrolle bei T2-Tumoren festzustellen ist (z. B. Vogelius, IJROBP, 2018), profitieren wohl auch T2-Tumoren von höheren Dosen. Detaillierte Diskussion der Dosiseskalation > Kap. 15.9. Man schätzt, dass das PSA-Limit für eine effektive langfristig erreichbare biochemische Kontrolle durch konventionell dosierte RT bei 8 ng/ml liegt (Lattanzi, IJROBP, 1997).

Radikale Prostatektomie

Insgesamt 5–30 % Lokalrezidive. Problematik: Die Ergebnisse in den meisten Krankenhäusern sind deutlich schlechter als in den Hauptzentren (Murphy, J Urol, 1994). Beidseitige Nervenbündelschonung ist heute aufgrund der hohen Rezidivraten obsolet. Häufigkeit der extrakapsulären Ausdehnung bei klinisch organbegrenztem Tumor liegt bei 30–50 %. Rezidivrate bei Organüberschreitung bzw. ohne Organüberschreitung 50 % vs. 13 %. Rezidivrate bei neg. Absetzungsrändern nach mindestens 5 Jahren 20 %, bei pos. Absetzungsrändern ca. 50 % (Epstein, Am J Surg Pathol, 1990). Operativ induzierte peritumorale Nekrose verhindert möglicherweise noch höhere Raten bei pos. Rändern. Resektionsminimalabstand hat keinen gesicherten Einfluss (Epstein, J Urol, 1997).

Bei Samenblaseninfiltration 40–70 % Rezidive (da meist gleichzeitig Kapselüberschreitung an der Basis). Daraus erklären sich die Indikationen zur postop. RT. Ab Gleason = 7 progressionsfreies 10-JÜ < 50 %, daher stellt dies einen möglichen Cut-off für die Indikation zur adjuvanten Therapie dar.

Postoperative Radiotherapie

Sofortige Radiotherapie („adjuvante Radiotherapie“)

Analog zur Situation bei anderen lokal fortgeschrittenen Tumoren kommt es auch beim Prostatakarzinom

trotz einer R0-Resektion zu einer hohen Rate an Lokalrezidiven. Daher wurde in 3 prospektiv randomisierten Studien der Stellenwert der adjuvanten, d.h. früh postoperativen RT der Prostataloge untersucht.

In der ARO-, EORTC- und SWOG-Studien für pT3 pN0 bzw. Nx wird randomisiert verglichen zwischen „Wait and See“ und 60(–64) Gy sofortiger RT der Prostataloge.

ARO 96–2: Bei T3–T4a, pN0, R0–1, postoperativer PSA = 0 und präop. Hormontherapie für alle Patienten werden 60 Gy postop. RT vs. „Wait and See“ verglichen. Verbessertes rezidivfreies Überleben (PFS 56 % vs. 35 %) bei sofortiger Bestrahlung in der Auswertung nach 10 Jahren, bisher kein Überlebensvorteil (Wiegel, Eur Urol, 2014).

EORTC 22911: T0–3 N0 M0 mit R+ oder Kapselinvasion oder Samenblasenbefall nach 5 Jahren besseres rezidivfreies Überleben durch sofortige Bestrahlung, kein Überlebensvorteil (Bolla, Lancet, 2005). Nach 10,6 Jahren fand sich weiterhin eine Verbesserung im biochemischen progressionsfreien Überleben (39,4 % vs 61,8 %) ohne Unterschied im klinischen progressionsfreien Überleben bei 10 % mehr Spätfolgen (Bolla, Lancet, 2012).

SWOG (Thompson, JAMA, 2006; Thompson, J Urol, 2009) pT3 N0 M0: einzige Studie, die einen Überlebensvorteil zeigt (med. OS 13,3 Jahre vs. 15,2 Jahre ohne adjuvante RT).

Radiotherapie bei ansteigendem oder persistierendem PSA nach Prostatektomie (Salvage-RT)

In dieser Situation führt RT, abhängig von bestimmten prognostischen Faktoren, zu 20–60 % (im Mittel ca. 50 %) kompletten PSA-Remissionen nach median 25–40 Monaten (z.B. Katz, JCO, 2003). Bei 25 % bleibt das PSA auch 5 Jahre nach RT im Normalbereich.

Optimale Ergebnisse bei PSA < 2,5 ng/ml (50 % erreichen PSA-Normalbereich) vs. > 2,5 ng/ml (nur 8 % erreichen Normalbereich) → Abwarten ist nicht gerechtfertigt. Neuere Analysen legen sogar einen niedrigeren Cut-off nahe (z.B. 0,5–0,6 ng/ml [Stephenson, JAMA, 2004; Stephenson, JCO, 2006]). Kein Vorteil im Überleben dokumentiert, aber bei 25–35 % der Patienten besteht wohl prinzipiell eine kurative Chance.

• **Manifestes histologisch gesichertes Rezidiv:** klinische Kontrollrate von 50–80 % nach 10 Jahren. Retrospektiv RT + Hormontherapie besser als alleinige Hormontherapie bzgl. lokaler Kontrolle und krankheitsfreiem Überleben. Kein Vorteil für Gesamtüberleben nachgewiesen (5-JÜ 50–75 %). Auch gezeigt in randomisierter GETUG AFU 16-Studie (Carrie, Lancet Oncol, 2016). Aktuell durch weitere randomisierte Studie bestätigt (Shipley, NEJM, 2017) mit 5 % besserem 12-Jahres-Überleben durch 2 Jahre Bicalutamid + 64,8 Gy.

• **Optimale Dosis:** 60–70 Gy. Etwa 66 Gy für PSA-Anstieg, 66–74 Gy für histologisch gesichertes Rezidiv. 60 Gy sind unproblematisch, ab 65 Gy muss mit höheren Nebenwirkungsraten als bei primärer Therapie gerechnet werden.

Drei laufende randomisierte Studien sollen klären, ob nach Prostatektomie die (frühe) adjuvante RT der (PSA-getriggerten) Salvage-RT überlegen ist:

- TROG RAVES 0803
- GETUG 17
- RADICALS

Elektive Radiotherapie der Lymphabflusswege (T2b–T4, N0/x)

- Randomisierte Daten aus GETUG-01: LAW/Beckenbestrahlung ohne Vorteil hinsichtlich PFS (Pommier, JCO, 2007 u. IJROBP, 2016). Es liegen keine randomisierten Studien für T4-Tumoren vor. In der postop. Situation muss bei Beckenbestrahlung mit erhöhter Morbidität gerechnet werden (Waldstein, Strahlenther Onkol, 2018).
- Die paraaortale Bestrahlung bringt keinen Gewinn gegenüber der alleinig pelvinen RT für T3–4-Tumoren (RTOG 75–06, Paulson, J Urol, 1983) und ist damit endgültig obsolet.
- Wenn auch RTOG 77–06 (Asbell, IJROBP, 1988) keinen Nutzen der pelvinen RT bei T2-Tumoren zeigte, so kann dies aufgrund von multiplen Designproblemen nicht mehr gelten. RTOG 9413 prüfte bei LK-Risiko > 15 % nach der Roach-Formel (> Kap. 15.2.2) mit 4-armigem Design neoadjuvante/simultane Hormontherapie vs. adjuvante Hormontherapie mit Bestrahlung der Prostata ± Lymphabflusswege: rezidivfreies Überleben nach 4 Jahren signifikant besser mit pelviner

Bestrahlung als alleinige Prostata-RT (54 % vs. 47 %). Bestes Ergebnis bei Kombination von neoadjuvanter Hormontherapie, Bestrahlung der Lymphabflusswege (50,4 Gy) und Prostata-Boost (19,8 Gy; Roach, JCO, 2003). Eine Reduktion der Beckenfelder auf ein sog. „Mini-Pelvis“-Feld ($< 11 \times 11$ cm) ging mit einer schlechteren Kontrollrate einher (Roach, JCO, 2006). Gemeinhin kann ab einer LK-Befallswahrscheinlichkeit von 15–20 % die elektive LK-RT erwogen werden, wenn keine LK-Dissektion durchgeführt wird. Es muss dann jedoch das gesamte pelvine Lymphabflussgebiet ($>$ Kap. 15.6.1) behandelt werden.

- Generell muss man berücksichtigen, dass die Roach-Formel zur Berechnung des LK-Befallsrisikos mit dem alten Gleason-Scoring erstellt wurde. Da der heutige Score 7a dem alten Score 6 entspricht, muss man den Cut-off also bei 25 % (statt „alt“ 15 %) legen, um analog der RTOG-Studie zu handeln.

N+

- Für selektionierte Patientengruppen ergibt die radikale Prostatektomie mit früher Hormontherapie gute Ergebnisse (60–70 % tumorspezifische 5-JÜ) → therapeutische Intervention möglicherweise lohnend (Myers [Mayo-Serie], J Urol, 1992).
- Ähnliche Ergebnisse sind mit RT + Hormontherapie erzielbar (z. B. Mayo-Serie, Cheng, Urology, 1993). Retrospektive Daten mehrerer Studien zeigen dabei eine Überlegenheit der Kombination gegenüber den Einzelmodalitäten (tumorspezifisches 5- und 10-JÜ nach RT und Hormontherapie 84 % und 54 % vs. 66 % und 39 % nach alleiniger Hormontherapie). **Dies gilt sogar für Hormontherapie + alleinige Prostata-RT** (nicht Becken, also vergleichbar mit operativer Mayo-Serie) bei Patienten mit mikroskopischem Staging N1 mittels Laparoskopie. Die alleinige Hormontherapie hatte kaum kuratives Potenzial. Bei solchen Patienten also **auf jeden Fall zumindest Prostata-RT**, da LK-Kontrolle in beiden Armen gleich, aber Lokalrezidiv- und Fernmetastasenrate unterschiedlich (Zagars, Urology, 2001). RTOG 85-31 ($>$ Kap. 15.7) zeigte für eine Subgruppe den Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber alleiniger RT (Lawton, JCO, 2005).

Gegenwärtige Empfehlung: eher kombinierte RT + Hormontherapie.

- Da bisher auch zu diesem Thema keine randomisierten Daten vorliegen, wurde der Versuch der Klärung durch **ARO 95–3** gemacht (Studie geschlossen, Ergebnisse ausstehend). Vergleichbare RTOG-Studie (96–08) wurde bereits nach 13 Monaten wieder geschlossen.

Metastasiertes Prostatakarzinom

Medianes Überleben 30 Monate, Weiteres $>$ Kap. 15.7.

15.9 Neue Trends

15.9.1 3-D-Konformationsbestrahlung und IMRT

Retrospektiv hatten z. B. nur 27 % vs. 55 % der Patienten akute Miktions- und rektale Folgen (z. B. Hanks, IJROBP, 1995) bei konformaler vs. konventioneller Bestrahlung. Bisher existieren zwei randomisierte Studien, eine zeigt keinen Unterschied, ist aber methodisch völlig indiskutabel, die andere (Dearnaley, Lancet, 1999) zeigte eine Reduktion der Rektumtoxizität. Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) ist eine Modalität, mit der bei Verwendung von Photonen gegenwärtig die beste Konformalität zu erreichen ist und die damit bei gleicher Nebenwirkungswahrscheinlichkeit die Applikation noch höherer Dosen als mit herkömmlicher 3-D-Konformationsbestrahlung erlaubt (Zelefsky, J Urology, 2001 u. 2006).

Die Analyse der **NCDB** (Sheets, JAMA, 2012) zeigte eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit, eine zusätzliche Therapie, z. B. AHT oder OP, nach IMRT im Vergleich zur 3-D-CRT zu benötigen.

15.9.2 Interstitielle Therapie

- Permanente Implantate für die LDR-Brachytherapie: Jod-125, Gold-198 und Palladium-103 (geringere Energie und höhere Dosisleistung als Jod [0,2 Gy/h]). Am weitesten verbreitet: Jod, mit 27 KeV niedrige Energie, günstig im Strahlenschutz. HWZ 60 Tage. Applizierte Dosen: meist **140–160 Gy MPD** (Mean Peripheral Dose) für Jod, 115 Gy für Palladium.

Ergebnisse: **bis T2a, Gleason-Score < 7 und PSA < 10 ng/ml** vergleichbar mit der perkutanen RT und OP (s. u.), ab T2b und bei undifferenzierten Tumoren unterlegen.

Daher alte **Konsensusindikation** (Strahlenther Onkol, 2002): **maximal Tumorstadium T2a** (1 Lappen befallen) **und Gleason-Score < 7 und PSA < 10 ng/ml**.

- Aufgrund der Gleason-Migration (> Kap. 15.3.1), verbesserter Techniken und neuerer Ergebnisse (Munro, Radiother Oncol, 2010) wird die Indikation für die alleinige LDR-Seeds-Therapie inzwischen auch auf die (Low-) Intermediate-risk-Situation ausgedehnt. Probleme insbesondere der retropubischen interstitiellen Therapie: inhomogene Dosisverteilung mit unterdosierten Arealen, niedrige Dosisleistung (0,07 Gy/h, problematisch für schnell proliferierende Tumoren), Seed-Verlust (bei 90 % der Patienten transurethrale Seed-Abgänge, bis zu 30 % Seeds in Lungenstrombahn [klinisch irrelevant], Verlust im Mittel 8 % [Sommerkamp/Wannenmacher, IJROBP, 1988]). Lokale Kontrolle (bei retropubischer Technik) über alle Stadien 60 %, wenn > 140 Gy appliziert wurden und 20 %, wenn < 140 Gy appliziert wurden (Fuks, IJROBP, 1991). Aufgrund dieser ernüchternden Ergebnisse wurde die Methode zunächst wieder verlassen, als die Teletherapie verbessert wurde. Erneutes Interesse erwachte mit Aufkommen des transrektalen Ultraschalls (TRUS). Mit dessen Hilfe ist über ein Template ein genaues Platzieren von 50–150 Seeds (im Median 100, je nach Prostatagröße) möglich. Dabei – wenn möglich – periurethrale Zone aussparen. Dorsale Seeds 1–2 mm innerhalb der Kapsel platzieren, da Zielvolumen 2–5 mm über die Prostata hinausgeht, da auch bei der empfohlenen Selektion der Tumoren in einem geringen Prozentsatz Extracapsular Extension vorliegt. Lediglich Einschluss der proximalen Samenblasenteile. Mit reduzierter Dosis (**85 – 120 Gy MPD**) auch **mit Teletherapie (45 Gy)** zu kombinieren (Sylvester, IJROBP, 2003). Dieses Konzept wird seit 2003 auch im Rahmen der RTOG 0232 bei ausgewählten Intermediate-risk-Patienten gegen alleinige Brachytherapie geprüft, wobei die ersten Ergebnisse keinen Vorteil durch die EBRT 45 Gy + LDR 110 Gy

im Vergleich zur alleinigen LDR 145 Gy bzgl. bNED ca. 85 % nach 6,7 Jahren ergaben, bei leicht erhöhter Toxizität.

- Ergebnisse zur kombinierten Therapie bei Intermediate- und High-risk-Patienten wurden aktuell publiziert (ASCENDE Trial, Morris, IJROBP, 2017 und Rodda [Toxizität], IJROBP, 2017; Lawton/RTOG 00–19, IJROBP, 2012; Hurwitz/CALBG 99809, Cancer, 2011), wobei sich bzgl. der Tumorkontrolle vorteilhafte Daten ergaben.
- Relative Kontraindikationen: stattgehabte TURP (< 2 Mon. vorher), Größe > 50 cm³.
- Temporäre Strahler für die HDR-Brachytherapie: hauptsächlich Iridium-192. Als Boost-Bestrahlung bei fortgeschrittenen T2- und bei T3-Tumoren: 2–3 × 9 Gy plus 45 Gy (T2) bzw. 50,4 Gy (T3) perkutan. Keine höheren Dosen als 10–12 Gy an der Prostata kapsel.
- Eine randomisierte Studie (Major, Brachytherapy, 2017) vergleicht aktuell eine 19 Gy-HDR-Monotherapie mit einer 145 Gy-LDR-Monotherapie bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen.
- Eine kleine randomisierte Studie (Dayes, IJROBP, 2017) zeigte bei 104 Männern eine Halbierung des bNED durch einen Ir-HDR-Boost (35 Gy) mit 40 Gy EBRT im Vergleich zu 66 Gy EBRT allerdings ohne Auswirkungen auf das Gesamtüberleben oder das metastasenfrem Überleben. In einer Phase-II-Studie (n = 293; Hoskin, Radiother Oncol, 2017) hatte eine alleinige HDR mit 1 × 19–20 Gy im Vergleich zu 2 × 13 Gy bzw. 3 × 10,5 Gy ähnliche Ergebnisse bzgl Tumorkontrolle (4 J. bNED 91–94 %) und Toxizität (GU III < 4 % in allen Gruppen).

Applikationstechnik LDR-Brachytherapie:

Über Template mit Wasservorlauf um Ultraschallkopf. Zunächst rechts, links und dorsal der Urethra eine Nadel platzieren, dann weitere Nadeln entlang der Außenkontur unter Aussparung der 12-Uhr-Position. Dann ein weiterer Ring innen um die Urethra mit 1 cm Abstand zwischen den Nadeln; damit ca. 18–20 Nadeln. Dann Ablassen des Wasserbolus, um Rektum von Prostata zu distanzieren.

Insgesamt: Permanente Implantate sind eine effektive alleinige Therapie für gut bis mäßig differenzierte T1-/T2-Tumoren mit niedrigem PSA. Bei diesen Tumoren wird mit 145–160 Gy eine hohe PSA-progressionsfreie Überlebensrate erreicht (ca. 87 %

bei T1–T2b, PSA < 10 ng/ml, Gleason 2–6 nach 10 Jahren, jedoch nur 46 % für PSA > 20 ng/ml). Auch die Überlebensdaten sind bei Respektierung der Selektionskriterien exzellent (keine am Prostatakarzinom verstorbenen Patienten; Blasko (Seattle), J Urol, 1995; Grimm/Blasko, IJROBP, 2001; Batterman, Radiother Oncol, 2004).

Die alleinige Brachytherapie von fortgeschrittenen Tumoren ist insuffizient. Temporäre oder permanente Strahler eignen sich besonders als Boost bei fortgeschrittenen Tumoren in Kombination mit perkutaner Therapie (Morris/ASCENDE-RT, IJROBP, 2017; Kishan, JAMA, 2018). Retrospektive Analysen ergaben gleichwertige Tumorkontrolle bei perkutaner Bestrahlung ab 72 Gy, permanenten Jod-Seeds, einer Kombination aus beidem und radikaler Prostatektomie bei T1/T2-Tumoren (Kupelian, IJROBP, 2004; Potters, Radiother Oncol, 2004). Eine kleine monozentrische randomisierte Studie (n = 165; Giberti, Can J Urol, 2017) zeigte vergleichbare bNED-Raten mit robotischer Chirurgie und LDR-Brachytherapie.

15.9.3 Dosisescalation/Hypofraktionierung

Historische Daten von Hanks (Hanks, IJROBP, 1997) und die retrospektiven Daten des MDACC (Pollack, IJROBP, 1997) legten eine Dosis-Wirkungs-Beziehung um und oberhalb von 70 Gy nahe, wobei hauptsächlich Tumoren mit PSA > 10 ng/ml profitieren, was auch gestützt wurde durch (Fukunaga-Johnson/Sandler, IJROBP, 1997). In der Serie der Cleveland Clinic ergab sich allerdings eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung für Low-risk-Tumoren um 70 Gy herum (T1/2, PSA < 10 ng/ml, Gleason ≤ 6; 95 % vs. 77 % biochemisches progressionsfreies Überleben für > 72 Gy vs. < 72 Gy; Kupelian, IJROBP 2004), aber nicht mehr oberhalb, da dafür keine Daten existieren. Dies gilt auch noch heute nach der Analyse aus der NCDB (Kalbasi, JAMA Oncol, 2015), nach der kein Vorteil > 75 Gy bei Low-risk-Patienten gefunden wurde.

Zum besseren Verständnis wird im Folgenden die historische Entwicklung exemplarisch dargestellt:

Auch wurde historisch über eine bessere lokale Kontrolle durch Protonen-Boost am MGH bis 76 Gy (Shipley, IJROBP, 1995) für schlecht differenzierte

Tumoren berichtet, es fand sich jedoch kein Einfluss auf das Überleben; außerdem war die Nebenwirkungsrate erhöht. Ergebnisse einer weiteren Dosisescalationsstudie mit Photonen bis 83 Gy hyperfraktioniert (PSA überwiegend > 20 ng/ml; Forman, IJROBP, 1996) stehen aus (vorläufig: 59 % lokal kontrolliert nach median 20 Monaten). Bzgl. mittelfristig neg. Biopsien als Endpunkt scheinen für eine messbare Verbesserung mindestens 79 Gy nötig zu sein (Reduktion der pos. Biopsierate von 50 % auf 10 %, auch für T1-/T2-Tumoren; Zelefsky [MSKCC], Semin Radiat Oncol, 1998). Die Daten aus der MSKCC-Gruppe (Zelefsky, J Urology, 2001) ergaben ebenfalls ein PSA-progressionsfreies 5-JÜ von 77 % vs. 90 % für Favourable Disease (T1/T2 und PSA < 10 ng/ml und Gleason < 6), 50 % vs. 70 % für Intermediate und 21 % vs. 47 % für Unfavourable Disease bei Dosisstufen von entweder < 70 Gy oder > 75 Gy.

Wesentlich war die **erste randomisierte Studie**: (Pollack [M.D. Anderson], JCO, 2000): Für Patienten mit prätherapeutischem PSA > 10 ng/ml resultiert aus einer Dosiserhöhung von 70 auf 78 Gy eine Erhöhung der PSA-progressfreien 6-Jahres-Überlebensrate von 48 % auf 75 %. Den größten Benefit hatten Patienten mit balanciertem Risiko, also **T1/T2 mit PSA > 10 ng/ml**. T1/2-Tumoren mit PSA < 10 ng/ml profitierten bei dieser Studie nicht von der höheren Dosis.

Ähnliche Ergebnisse brachte die randomisierte **niederländische Studie**, die für T1b–4-Tumoren, stratifiziert nach verschiedenen Parametern, zwischen 68 und 78 Gy randomisierte, auch wenn sich kein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben detektieren ließ (Peeters, JCO, 2006). Es waren kaum Patienten mit niedrigem Risiko eingeschlossen. Außerdem ließ die niedrige Patientenzahl keine Subgruppenanalyse zu. In dieser Studie mit konformaler 3-D-Bestrahlungstechnik zeigte sich kein Unterschied in der Nebenwirkungsrate.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen des **MSKCC**, wo nach wie vor nach Dosisescalation mit IMRT auf 81 Gy keine Erhöhung der Spätnebenwirkungen gesehen wurde (Zelefsky, J Urology, 2006).

Eine weitere ähnliche randomisierte US-Studie (**Massachusetts General Hospital** [Zietman, JAMA, 2005], 70 vs. 79 Gy) deutete in der ersten Veröffentlichung in die gleiche Richtung. Eine französische

Studie (GETUG, 70 vs. 80 Gy [Beckendorf, IJROBP, 2004]) wies bisher initial nur die prinzipielle Durchführbarkeit der Therapie ohne exzessive Toxizität nach.

INFO

Dosiseskalation

- Der Vorteil der Dosiseskalation ist für Favourable-risk-Tumoren gering und am größten für intermediäre Stadien (z. B. T1/T2 mit PSA > 10 ng/ml). Die Rektumdosis sollte 70 bis max. 75 Gy auf geringem Rektumvolumen nicht überschreiten. Bei Dosiseskalation > 80 Gy wurden enge dorsale Margins verwendet, d. h. effektive maximale Rektumdosis wahrscheinlich kaum > 75 Gy.
- Auch bei Dosiseskalation scheint die Kombination mit adjuvanter/neoadjuvanter Hormontherapie zumal für lokal fortgeschrittene Tumoren empfehlenswert (> Kap. 15.9.5).

Initiale Daten sprachen für ein niedriges α/β des Prostatakarzinoms mit möglichem Benefit durch Hypofraktionierung (Brenner, IJROBP, 2002), wobei eine wissenschaftliche Kontroverse entsprang, da teilweise EBRT-Brachytherapie-Studien für die radiobiologischen Berechnungen herangezogen wurden. Eine moderate Hypofraktionierung brachte 88 % rezidivfreies Überleben für Intermediate Risk nach 70 Gy IMRT in 2,5-Gy-ED (Kupelian, IJROBP, 2005). Ein ähnliches Konzept untersucht das **Fox Chase Cancer Center** (76 Gy/2 Gy vs. 70,2 Gy/2,7 Gy).

Eine **australische Phase-III-Studie** mit unterdosiertem konventionellem Therapiearm zeigte allerdings keinen Vorteil für eine Hypofraktionierung (Yeoh, IJROBP, 2006). Gleiches gilt für eine ähnliche **kanadische Studie**, in die 939 Patienten mit T1/T2-Tumoren eingeschlossen wurden und mit 66 Gy in 33 Fraktionen über 45 Tage vs. 52,5 Gy in 20 Fraktionen über 28 Tage behandelt wurden. Hier war die biologische Dosis im hypofraktionierten Arm zu niedrig, sodass die Ergebnisse noch schlechter als im ohnehin schon schlechten konventionellen Arm waren (Lukka, JCO, 2005).

Eine Hypofraktionierung überprüfte auch die **RTOG 04-15**: $41 \times 1,8$ Gy vs. $28 \times 2,5$ Gy. Nach einigen suboptimal durchgeführten Studien wurde in der Zwischenzeit ausreichend Evidenz akkumuliert, wie im Folgenden aufgeführt wird.

Eine aktuelle **Metaanalyse von Vogelius und Bentzen** fasst die Dosiseskalation und Hypofraktionierung mit den jeweils aktuellsten Publikationen zusammen (Vogelius, IJROBP, 2018):

- **Fünf randomisierte Dosiseskalationsstudien** (n = 2238; Heemsbergen/DUTCH, Radiother Oncol, 2014; Dearnaley/MRC RT01, Lancet Oncol, 2014; Kuban/MD ANDERSON, IJROBP, 2008; Beckendorf/GETUG 06, IJROBP 2011; Zietman/HARVARD PROTON TRIAL, JCO, 2010) zeigten einen Gamma-50-Wert um 0,6–0,9 (d. h. Steigung der Dosis-Wirkungs-Kurve bei 50 % biochemischer Rezidivfreiheit, d. h. pro zusätzlichem Gy Gesamtdosis 0,6–0,9 Prozent besseres bNED) bei einer Sättigung bei 80 Gy, einem Verlust von ca. 0,3 Gy pro Tag Pause und keinem Zusammenhang zwischen der Verbesserung des bNED und des Gesamtüberlebens (Anmerkung: Die Analyse aus der NCDB von Kalhasi [Kalhasi, JAMA Oncology, 2015] zeigt eine Dosis-Wirkungs-Beziehung > 75,6 Gy für Intermediate- und High-risk-Patienten bzgl. des Gesamtüberlebens).
 - **Aus 8 randomisierten Studien zur moderaten Hypofraktionierung** (n = 7946) konnte der α/β -Wert mit 1,2–2,7 Gy abgeschätzt werden (Arcangeli, JCO 2017; Pollack, JCO, 2013; Dearnaley/CHHiP, Lancet Oncol, 2016; Lee, JCO, 2016; Incrocci/HYPRO, Lancet Oncol, 2017; Catton, JCO, 2017; Lukka, JCO, 2005; Yeoh, IJROBP, 2011), so dass zumindest aus theoretischen Überlegungen eine moderate Fraktionierung mit z. B. 60 Gy in 20 Fraktionen eine mögliche Behandlungsalternative ist, wobei noch nicht alle Fragen bzgl. des Nebenwirkungsspektrums geklärt sind.
- > **Tab. 15.5** fasst die aktuellsten Studien zusammen und zeigt die Streubreite der unterschiedlichen Schemata. Eine HR < 1,0 zeigt z. B. für die Dosiseskalation ein vermindertes Risiko für ein biochemisches Rezidiv (bNED), wohingegen die Hypofraktionierungsstudien je nach Schema ein heterogenes Bild zeigen (nicht alle Studien geben eine HR an, einige Hypofraktionierungsstudien waren unterdosiert und ergaben daher eine HR >> 1,0).

Erste Ergebnisse zur simultan integrierten Boost-Therapie, die einer Dosiseskalation mit moderater Hypofraktionierung im Bereich der DIL (Dominant Intraperostatic Lesion) entspricht, liegen vor und erscheinen vielversprechend (z. B. Schild, IJROBP, 2017).

Tab. 15.5 Dosiseskalation und Hypofraktionierung in ausgewählten Studien

		Dosis/Fraktionen (Gy)		bNED (HR)
Dosiseskalation	Heemsbergen	68/34	78/39	0,8
	Dearnaley	64/32	74/37	0,69
	Kuban	70/35	78/39	
	Beckendorf	70/35	80/40	
	Zietman	70,2/39	79,2/44	
Hypofraktionierung	Lukka	66/33	52,5/20	1,18
	Yeoh	64/32	55/20	0,66
	Arcangeli	80/40	62/20	0,62
	Pollack	76/38	70,2/26	1,43
	Dearnaley	74/37	60/20	0,84
	Lee	73,8/41	70/28	0,85
	Incrocci	78/39	64,6/19	0,86
	Catton	78/39	60/20	0,96

15.9.4 Teilchenstrahlung

- Neutronen:** potenzielle Vorteile in biologischer Wirksamkeit, daher Studien auf Äquivalenz der Dosis am Normalgewebe ausgelegt. Primär keine Dosiseskalation angestrebt. Zwei größere Studien: RTOG 7704 (T3/4 und N +) war eine Mixed-beam-Studie, wobei auch pelvine Lymphabflusswege bestrahlt wurden und auch diese in Mixed-beam-Technik. In letzter Auswertung wurde diese Studie veröffentlicht durch Laramore (Laramore, Am J Clin Oncol, 1993). Ergebnisse: Auch nach 10 Jahren verbesserte lokale Kontrolle und verbessertes Gesamtüberleben. Nebenwirkungen gegenüber Photonen nur gering erhöht. 2. Studie ist die NTCWG-Studie (Russell, IJROBP, 1994). In dieser Studie wurde lediglich eine lokale Bestrahlung durchgeführt. Eingeschlossen wurden große T2, T3/4, und N + . Kein Mixed beam, sondern reine Photonen (70 Gy) vs. reine Neutronen (20,4 Gy). Ergebnisse: lokale Kontrolle verbessert, kein Überlebensgewinn, Nebenwirkungsrate wegen schlechter Maschinencharakteristiken stark erhöht. Bei einer Metaauswertung verfügbarer Partikeltherapiedaten bei der Behandlung des Prostatakarzinoms ergab sich oberhalb von 24-Gy-Neutronen zum Zeitpunkt der Auswertung eine Nebenwirkungsrate von 33 %, die sich nach 10 Jahren auf 50 % erhöhen dürfte. Daher gelten
- Protonen:** theoretische Vorteile in der Dosisverteilung gegenüber Photonen (konformer, steilere Gradienten), daher Studien primär auf Dosiseskalation ausgelegt. Zahlreiche anekdotische Berichte, eine randomisierte Studie aus der prä-PSA-Ära (Shipley [MGH], IJROBP, 1995): Es wurden T3/T4-Tumoren untersucht; zunächst wurden 50-Gy-Photonen über eine Box-Technik appliziert, dann wurden weitere 16,8-Gy-Photonen oder 25,2-Gy-Protonen über ein perineales Feld appliziert. Ergebnisse: tendenziell bessere, aber nicht signifikant bessere Ergebnisse des Protonen-Boosts bzgl. lokaler Kontrolle, wobei insbesondere die wenig differenzierten Tumoren zu profitieren schienen. Kein Überlebensvorteil. Durch die limitierte Technik mit einem perinealen Feld waren die Nebenwirkungen am Rektum erhöht, da ca. 50 % der Rektumvorderwand zwischen 70 und 75 Gy erhielten. Die erste klinische Anlage mit Gantry (ermöglicht günstigere Dosisverteilungen) wurde in Loma Linda in Betrieb genommen. Bei aktuarischer Berechnung wurden bisher 97 % lokale Kontrolle für T1/T2 und 82 % für T3/4 nach 4 Jahren berichtet (Slater, Urology, 1999; Schulte, Strahlenther Onkol, 2000; Slater,

IJROBP, 2004). **Bisher kein randomisierter Vergleich mit dosiseskalierten Photonen**, jedoch Analyse aus der NCDB (Sheets, JAMA, 2012), die anhand der Wahrscheinlichkeit eine zusätzliche Therapie, z. B. AHT oder OP, zu benötigen eine Äquivalenz zwischen Protonen und der IMRT zeigte. Ebenso vergleichende Analyse basierend auf Krankenkassendaten (Pan, JCO, 2018), die keine verminderte Toxizität mit Protonen vs. IMRT zeigte, bei deutlich erhöhten Kosten.

- **Schwere Ionen:** japanische Daten mit sehr inhomogenem Patientenkollektiv und Dosiseskalation von 54 GyE (GyE = [Photonen] Gy-Äquivalent) auf 72 GyE. 5 Jahre biochemisch rezidivfreies Überleben: 82 % mit einer Rektum-/Blasentoxizität Grad 3 von 6 % (Akakura, Prostate, 2004).

INFO

Neutronenbestrahlung

Vorteil der Neutronenbestrahlung nicht einwandfrei gesichert, bisher gesehene Vorteile nur im Vergleich zu konventionell dosierter RT. Vorteil gegenüber modernen Photonenverfahren fraglich. Teilweise hohe Nebenwirkungsrate, mit modernen Maschinen allerdings geringer. Ergebnisse des klinischen Einsatzes moderner Maschinen müssen abgewartet werden. Vorläufige Protonenergebnisse sind in etwa im Bereich der konventionell dosiseskalierten Photonenverfahren, ein randomisierter Vergleich fehlt bisher.

15.9.5 Neoadjuvante/adjuvante Hormontherapie

Grundlage neoadjuvante Hormontherapie

Bei Hormontherapie vor OP von T3-Tumoren lässt sich eine Volumenreduktion sowie eine geringere Anzahl positiver Schnittränder erreichen (Soloway, J Urol, 1995), wobei der Einfluss auf das Gesamtüberleben unklar, die 5-Jahres-PSA-freie Überlebensrate jedoch mit 73 % historisch erfreulich hoch ist (inklusive LK-Dissektion). Pollack et al. (Pollack, IJROBP, 1995) fanden in retrospektiver Auswertung einen positiven Effekt der neoadjuvanten Hormontherapie auf die lokale Kontrolle in Zusammenhang mit der RT von organbegrenzten Hochrisikotumoren. Als Konsequenz daraus wurde die RTOG-Studie 86–10

aufgelegt, wenn auch vorher vier randomisierte Studien keinen Effekt gezeigt hatten, die aber alle ein schlechtes Design hatten.

Studien

1. Neoadjuvante Hormontherapie

RTOG 86–10: maximale Androgenblockade (MAB, Goserelin und Flutamid) für 2 Monate vor und während der RT (45 Gy Beckenradiatio für N0 und Einschluss paraaortal für N+, anschließend Prostata-Boost) in Kombination mit RT für T2b (damals T2c) bis T4 M0 (70 % T3–4, 91 % N0; letzte Auswertungen: Pilepich, IJROBP, 2001; Shipley, IJROBP, 2002).

Ergebnisse bisher: geringere Metastasierung, bessere lokale Kontrolle, besseres krankheitsfreies Überleben. Gesamtüberleben bisher lediglich für Patienten mit **niedrigem** Gleason-Score (2–6), v. a. mit Bulky Disease (T3) besser. Patienten mit Gleason 7–10 scheinen auch in den anderen Endpunkten nicht wesentlich zu profitieren (Roach [RTOG-Metaanalyse], IJROBP, 2000). Die Effektivität einer evtl. Salvage-Hormontherapie wird durch die neoadjuvante Hormontherapie nicht beeinflusst (Shipley, IJROBP, 2002).

Eine australische Studie ergab einen positiven Einfluss der Länge der neoadjuvanten und synchronen Hormontherapie (6 Mon. > 3 Mon. > keine Hormontherapie) bei lokal fortgeschrittenen Tumoren. Bestrahlungsdosis allerdings nur 66 Gy (Denham, Lancet Oncol, 2005).

2. Alternativer Ansatz: adjuvante Hormontherapie

RTOG 85–31: T3/T4-N + /N0-Tumoren wurden mit primärer RT und operierte T3-Tumoren mit Risikofaktoren mit postop. RT behandelt. LHRH wurde in der letzten RT-Woche begonnen und bis zum Progress weitergeführt oder beim Progress begonnen. RT: Becken mit 45 Gy + 20–25 Gy Prostata-Boost. Signifikante Unterschiede in allen Endpunkten außer Gesamtüberleben. In diesem Punkt allerdings Vorteil für Tumoren mit **hohem** Gleason-Score (8–10; Lawton, IJROBP, 1997, 2001 u. 2008; Pilepich, JCO, 1997; Roach (RTOG-Metaan.), IJROBP, 2000).

EORTC 22863 (Bolla NEJM, 1997; Lancet, 2002 u. 2010): Therapie mit Zoladex® (Goserelin) als Monatsdepot über 3 Jahre, Beginn mit RT (Cyproteronacetat

kurz vornweg) beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (T1/2 GIII N0/X, T3/4 N0, 50 Gy Becken + 20 Gy Boost $\pm$ adjuvant Zoladex® [ab Tag 1 der RT für 3 Jahre]). Ergebnis in der Zwischenauswertung (Bolla, Lancet, 2002): Verbessertes krankheitsfreies Überleben (DFS), 5-Jahres-Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben (74 % vs. 40 % 5-J-DFS, 78 % vs. 62 % 5-JÜ, 94 % vs. 79 % krankheitsspezifisches Überleben). Die kumulative lokoregionäre Rezidivrate nach 5 Jahren betrug 16 % im alleinigen RT-Arm und 2 % im kombinierten Arm. Zu bemerken ist dazu auch, dass sehr rigide Rezidivkriterien angelegt wurden (viele elektive Biopsien, steigendes PSA ohne Nachweis von Fernmetastasen wurde als Rezidiv gewertet). Auch die Inzidenz an Fernmetastasen nach 5 Jahren war signifikant reduziert (10 % vs. 29 %). Ergebnis der aktuelleren Auswertung nach 10 Jahren (Bolla, Lancet, 2010): Senkung der prostatakarzinomspezifischen Mortalität von 30 % auf 10 % und Verbesserung des Gesamtüberlebens von 40 % auf 58 %. Der Effekt beruht auf einer Halbierung der Lokalrezidivrate (9 % vs. 4 %) und der distanten Progression (28 % vs. 15 %).

RT02-02: Für lokal fortgeschrittene Tumoren mit neoadjuvanter Hormontherapie/simultaner RT/Hormontherapie $\pm$ adjuvanter Hormontherapie über 2 Jahre zeigte diese Studie über alle Gleason-Scores einen signifikanten Vorteil der zusätzlichen adjuvanten Hormontherapie (GS 8–10: rezidivfreies Überleben [RFÜ]: 42 % vs. 19 %, GS 2–7 RFÜ 49 % vs. 32 %; Hanks, JCO, 2003). Allerdings zeigte eine sekundäre Auswertung mit > 11 J f/u, dass Intermediate-risk-Patienten kein unterschiedliches Outcome nach Short-term- und Long-term-AHT hatten (Mirhadi, IJROBP, 2017), sodass 6 Monate AHT bei dieser Patientengruppe ausreichen.

Casodex®-Trial (Wirth, Urology, 2001; Tyrell, Radiother Oncol, 2005): randomisierte Studie über alle Stadien und Therapiemodalitäten (auch „Watchful Waiting“) mit adjuvanter Therapie mit Casodex® über zunächst 5 Jahre. Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren signifikant besseres rezidivfreies Überleben für lokal fortgeschrittene Prostatakarzinome (T3/4 oder N+) durch adjuvantes Bicalutamid (150 mg) adjuvant zur RT, aber nicht bei den lokalisierten Stadien (T1/2, N0).

Intermittierende Hormontherapie: Hormontherapie bis zum Erreichen des PSA-Nadirs, dann Pause bis zum PSA-Anstieg, dann erneute Hormontherapie. Prinzip erfolgreich im Tierversuch. Daten einer Phase-III-Studie (intermittierende totale Hormonablation vs. kontinuierliche Hormontherapie) ergaben bei Patienten, deren PSA auf unter 4 ng/ml bzw. um 80 % des Ausgangswertes gefallen war, trotz > 1.300 randomisierter Patienten keine eindeutige Interpretation. Die intermittierende AHT war möglicherweise sogar etwas schlechter im Gesamtüberleben (5,1 vs. 5,8 J.) bei initial höherer Lebensqualität (Hussain, NEJM, 2013). Eine kleine randomisierte Studie (n = 77; Casas, Clin Transl Oncol, 2017) zeigte keinen Unterschied im distanten Progress und in der Lebensqualität.

AHT und Dosiseskalation (Bolla/EORTC 22991, JCO, 2016): Bei Intermediate-risk-Patienten brachten 6 Monate AHT noch einen weiteren Vorteil im 5-Jahres-DFS (82,6 % vs. 69,8 %) bei dosiseskalierter RT (70/74/78 Gy). Eine Kurzzeittherapie über 5 Monate mit Bicalutamid (150 mg/d) hatte bei dosiseskalierter RT (75–78 Gy) keinen positiven Einfluss auf das Outcome in einer monozentrischen randomisierten Studie am PMH (n = 252; McPartlin, Cancer, 2016).

Radiochemotherapie (Fizazi/GETUG 12, Lancet Oncol, 2015): Bei High-risk-Patienten brachte der frühe Einsatz von 4 $\times$ Docetaxel unmittelbar nach der RT (74 Gy + 3 J AHT) einen zusätzlichen Vorteil (rückfallfreies 8-Jahres-Überleben 62 % vs. 50 %).

Alleinige AHT vs. AHT + RT bei primärer M1-Situation (Rusthoven, JCO, 2016): In der NCDB fanden sich 538 Patienten, die in der primär metastasierten Situation zusätzlich zur AHT noch eine RT der Prostata bekamen, was zu einer Verbesserung des Überlebens führte (HR 0,56 für OS). Der Effekt war vergleichbar mit der radikalen Prostatektomie in der M1-Situation. Hierbei gilt es zu bedenken, dass es sich nicht um Studienergebnisse handelt und ein Selektionsbias vorliegen kann.

AHT bei der Salvage-RT (Carrie/GETUG AFU 16, Lancet Oncol, 2016; Shipley, NEJM, 2017): Nachdem man lange argumentiert hatte, die Salvage-RT ohne AHT durchzuführen, um über den Abfall des PSA-Wertes indirekt eine Aussage über die Lokalisation des vermuteten Rezidivs machen zu können, deuten zwei aktuelle Studien darauf hin, dass man

zumindest bei einem PSA-Wert $> 0,5$ ng/ml den Einsatz der zusätzlichen AHT diskutieren sollte.

MERKE

3 Monate AHT reichen nicht

- Bei Low-risk-Tumoren nach D'Amico ist eine zusätzliche antihormonelle Therapie nicht indiziert.
- Bei Low-intermediate-risk-Tumoren ist der Stellenwert der AHT bei dosiseskalierter RT fraglich.
- High-intermediate-risk-Tumoren sollten mit einer kurzzeitigen AHT (6 Mon.) behandelt werden, wobei das Timing vor/während/nach der RT wohl eine untergeordnete Rolle spielt.
- Bei High-risk- und lokal fortgeschrittenen Tumoren gilt derzeit eine 2- bis 3-jährige AHT als indiziert. Bei jungen Patienten mit sehr hohem Risiko kann individuell der frühe Einsatz einer Docetaxel-ChT zur AHT diskutiert werden. Der Einsatz moderner Medikamente wie z. B. Abiraterone, Enzalutamid in der frühen Adjuvant ist derzeit noch nicht definiert.
- In der N+ -Situation sollte die RT mit einer AHT kombiniert werden.
- Bei der Salvage-RT sollte die RT (zumindest bei PSA $> 0,5$ ng/ml) mit einer AHT kombiniert werden.

15.10 Nebenwirkungen/ Aufklärung

15.10.1 Akute Nebenwirkungen

- Zystourethritis, Dysurie, Nykturie bei 30 % der Patienten (typischerweise ab der 3.–4. Wo. der RT); Therapie: Spasmolytika, Trinkmenge erhöhen, Infektionen behandeln
- Diarrhö bei 10–20 % (Therapie: Imodium, Kaolina, Pektin) v. a. bei RT der LAW
- Proktitis/Blutung bei 5–10 %
- Epitheliolysen bei 3–5 % (Therapie mit desinfizierenden Farbstoffen)

15.10.2 Späte Nebenwirkungen

Übersicht über die „klassische Trias“ der späten Nebenwirkungen nach OP und EBRT (Resnick, NEJM, 2013):

- **Inkontinenz:** OR für Inkontinenz 6,2 (!) nach RPE vs. RT im 2. Jahr, dann OR 5,1 nach 5 Jahren. Kein sig. Unterschied mehr nach 15 Jahren.

- **Impotenz:** OR für erektile Dysfunktion 3,5 (!) nach RPE vs. RT im 2. Jahr, dann OR 2 nach 5 Jahren. Kein sig. Unterschied mehr nach 15 Jahren.
- **Diarrhö:** OR für Stuhldrang 0,4 nach RPE vs. RT nach 2 Jahren, dann 0,5 nach 5 Jahren. Kein sig. Unterschied mehr nach 15 Jahren.

Rektumkomplikationen: Prinzipiell: steiler Anstieg der rektalen Nebenwirkungen bei Belastung der Rektumvorderwand > 70 Gy (von $< 10\%$ bei < 70 Gy auf $> 30\%$ bei > 75 Gy). **Daher auf keinen Fall mehr als 75 Gy auf mehr als 30 % der Rektumwand.** Es existieren jedoch unterschiedliche Angaben je nach Gruppe (Pollack oder Zelefsky). Relativ sicher dürfte folgende Verschreibung sein: **nicht mehr als 70 Gy auf nicht mehr als 30 % der Rektumwand.**

Therapie der Proktitis: lokale Kortikoide, ggf. Laserung bei Blutungen (**cave:** Fistelrisiko, daher Indikation sehr zurückhaltend zu stellen). Häufig durch vermehrten Stuhldrang Hämorrhoidalbeschwerden während der Bestrahlung. Eine prophylaktische Wirkung von Sucralfat hinsichtlich Rektumspätnebenwirkungen konnte in einer zwar suboptimal angelegten, aber immerhin randomisierten Studie nicht nachgewiesen werden (Kneebone, IJROBP, 2004).

Reduktion zumindest der rektalen Nebenwirkungen durch intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT): Nach 86 Gy 5 % Inzidenz an Grad-2-Rektumtoxizität und 20 % Grad-2-Harnwegstoxizität. Eine gute Übersicht über Ergebnisse bei der 3-D-CRT zeigt die Analyse der PROTECT-Studie (Donavan, NEJM, 2016, > [Kap. 15.5.1](#)).

15.11 Besonderheiten

- **Intraepitheliale Prostataneoplasie (PIN):**
 - Leicht- bis mittelgradige: Überwachung ohne diagnostischen oder therapeutischen Handlungsbedarf
 - Hochgradige: mehrmalige kurzfristige biopsische Kontrolle, da 85 % Koinzidenz mit Karzinom
- Medianes Überleben bei Prostatakarzinom mit **Knochenmetastasen:** 3 Jahre (zum Vergleich: Mammakarzinom 2 Jahre)

- **Bei einseitiger TEP:** global ca. 2 % weniger Dosis am Zielvolumen, jedoch zusätzlich lokale Spitzen bis 5–10 % oberhalb der eigentlich geplanten Dosis
- Bis 18 Monate nach RT noch pos. Biopsie möglich (bis zu 61 % [Freiha/Bagshaw, Prostate, 1984]), ohne dass Rezidiv zwingend folgt

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016 Oct 13;375(15):1425–37.

Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for

Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016 Oct 13;375(15):1415–24.

Sartor O, de Bono JS. Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018 Apr 26;378(17):1653–4.

Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017 Feb 2;376(5):417–28.

Vogelius IR, Bentzen SM. Dose Response and Fractionation Sensitivity of Prostate Cancer After External Beam Radiation Therapy: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018 Mar 15;100(4):858–65.

Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017 Jul 13;377(2):132–42.

16.1 Allgemeines

16.1.1 Vorkommen

Altersgipfel: 70 Jahre, meist > 50 Jahre. Gynäkologischer Tumor mit höchster Letalität (> 50 % über alle Stadien, d. h. Mortalität 14,5/10⁵), mehr Todesfälle als Zervix und Endometriumkarzinom zusammen. **Inzidenz:** 23/10⁵.

16.1.2 Risikofaktoren

BRCA1/2-Mutation: echt familiäres Ovarialkarzinom (< 5 %) meist mit BRCA-1-Mutation assoziiert (dann 40 % Lifetime Risk), seltener und mit geringerer Penetranz bei BRCA-2-Mutation.

Frauen mit nachgewiesener BRCA1/2-Mutation sollten über die Möglichkeit einer prophylaktischen bilateralen Salpingo-Oophorektomie beraten werden (S3-Leitlinie 2016; Jacobs, Lancet, 2016).

Orale Kontrazeptiva: Bei Frauen, die jemals orale Kontrazeptiva eingenommen haben, fand sich eine Risikoreduktion um 40 %, persistierend für mind. 10 J. (WHO and IARC 1999).

Parität und Laktation: Parität und Laktation sind invers mit dem Risiko für seröse Ovarialkarzinome assoziiert (Jordan, Int J Cancer, 2008). Demgegenüber wurde Infertilität mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom in Zusammenhang gebracht (Cetin, Placenta, 2008).

Body-Mass-Index (BMI): Eine umfangreiche Metaanalyse, in die 28 Studien einbezogen wurden, konnte zeigen, dass Adipositas im Erwachsenenalter mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom assoziiert war, RR 1,3 (95 % CI 1,1–1,4; Olsen, Eur J Cancer, 2007; S3-Leitlinie 2016).

16.1.3 Screening

Screening mit CA-125 und transvaginaler Ultraschall (TVS) konnten bisher keine Reduktion der

Mortalität nachweisen. Ein generelles Screening soll nicht durchgeführt werden (S3-Leitlinien 2016).

Ein Screening mit CA-125 und TVS konnte auch in Risikogruppen keine Reduktion der Mortalität nachweisen, daher soll ein Screening auch in Risikogruppen nicht durchgeführt werden (Timmerman, Ultrasound Obstet Gynecol, 2000; Jacobs, Lancet, 2016; Karlan, Am J Obstet Gynecol, 1999; Menon, JCO, 2015).

16.1.4 Prognostische Faktoren

Etablierte Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms:

- Tumorstadium
- Postoperativer Tumorrest
- Alter
- Allgemeinzustand
- Histologischer Typ
- Tumorgrading
- Leitliniengerechte Therapie

16.1.5 Duale Einteilung nach Kurman und Shih (2004)

Typ-I-Tumoren (ca. 25 % aller Ovarialkarzinome): häufig auf das Organ begrenzt, entwickeln sich über definierte Vorstufen (low-grade seröse Karzinome, endometrioidale Karzinome, seromuzinöse Karzinome, muzinöse Karzinome, klarzellige Karzinome sowie maligne Brennertumoren).

Typ-II-Karzinome (ca. 75 % aller Ovarialkarzinome): hochmaligne Tumoren, wachsen schnell, verhalten sich aggressiv und werden meist erst spät diagnostiziert (high-grade seröse Karzinome, alle gemischten Karzinome, mit Ausnahme des seromuzinösen Typs, und alle Karzinosarkome).

Insgesamt ist der Typ II für ca. 90 % der Mortalität bei Ovarialkarzinomen verantwortlich.

Die vollständige Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumormanifestationen ist mit einem

längeren Überleben assoziiert. In einer Metaanalyse an mehr als 3.000 Patientinnen, die mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in klinischen Phase-III-Studien behandelt wurden, konnte gezeigt werden, dass eine makroskopische Komplettresektion das mediane Gesamtüberleben von Patientinnen mit Stadium FIGO IIB–IIIB um ca. 60 Mon. verlängerte, im Stadium FIGO IIIC um ca. 47 Mon. und selbst im Stadium FIGO IV 30 Mon. gewonnen werden konnten (du Bois, Cancer, 2009). Patientinnen mit Resttumor ≤ 1 cm haben zwar immer noch einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patientinnen mit Resttumor > 1 cm, der Gewinn ist aber klein, verglichen zur Komplettresektion (für Patientinnen mit Stadium FIGO IIB–IIIB median ca. 11 Mon., FIGO IIIC ca. median 5 Mon., FIGO IV median ca. 2 Mon.; Chang, Gynecol Oncol, 2013, Horowitz, JCO 2015; S3-Leitlinien 2016).

16.2 Histologie

Die funktionellen Einheiten des Ovars sind im Wesentlichen die Follikel, wobei die Granulosazellen um die Follikel herum Östrogen und Progesteron produzieren.

90 % der Tumoren sind epithelialer Herkunft (Ausgang: Keimepithel, auch Deckepithel oder Müller-Gang-Epithel genannt), meist Adenokarzinom.

Folgende **Karzinom-Subtypen** sind beschrieben (WHO-Klassifikation 2014):

- **Serös:** G1 oder G3.
- **Muzinös:** ohne einheitliche Graduierung.
- **Seromuzinös:** ohne einheitliche Graduierung.
- **Endometroid:** G1–3 analog Endometriumkarzinom.
- **Klarzellig:** immer G3.
- **Maligner Brenner:** keine Graduierung. Diese Tumoren bestehen aus Epithel vom Transitionalzelltyp, ähnlich einem invasiven Urothelkarzinom.
- **Undifferenziert:** gelten als hochmaligne.
- **Karzinom:** früher als Müller-Mischtumor bezeichnet. Diese Tumoren sind biphasisch und bestehen aus einer malignen epithelialen und malignen mesenchymalen Komponente. Bei der epithelialen Komponente handelt es sich häufig um ein high-grade seröses Karzinom. Die mesenchymale Komponente kann homolog

(mit Müller-Differenzierung) oder heterolog (also Nicht-Müller-Differenzierung – Rhabdomyosarkom, Chondrosarkom, Osteosarkom, selten auch Liposarkom) sein.

16.3 Prognose

Für alle Karzinome sind das Tumorstadium und der postoperative Tumorrest die wichtigsten prognostischen Faktoren.

Typ-I-Tumoren werden meist im TNM-Stadium I diagnostiziert und haben daher eine gute Prognose mit einem 5-Jahres-Überleben von durchschnittlich 80 %.

Da die high-grade serösen Karzinome meist in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden, ist der Resttumor nach Operation (Residualtumor) in diesen Fällen für den weiteren Verlauf wegweisend. Dennoch gibt es große Verlaufsunterschiede, somit sehr wahrscheinlich weitere, bisher noch nicht erkennbare Prognosefaktoren. Weltweit liegt hier das 5-Jahres-Überleben bei durchschnittlich 20 %, in Deutschland bei etwa 35 %.

Undifferenzierte Karzinome und Karzinom-sarkome haben eine extrem schlechte Prognose.

16.4 TNM- und FIGO-Klassifikation (2014)

Das Staging erfolgt nach TNM- und FIGO-Klassifikation. Nur bei 20–30 % der Patientinnen ist die Erkrankung auf das kleine Becken begrenzt (FIGO I–II).

T1/I: auf Ovar beschränkt

- **T1a/IA:** ein Ovar betroffen, Kapsel intakt, keine malignen Zellen in Peritonealflüssigkeit.
- **T1b/IB:** beide Ovarien betroffen, Kapsel intakt, keine malignen Zellen in Peritonealflüssigkeit.
- **T1c/IC:** Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit dem Nachweis einer der folgenden Punkte:
 - **T1c1/IC1:** iatrogene Kapsel-/((Serosa-)ruptur
 - **T1c2/IC2:** präoperative Kapsel-/((Serosa-)ruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Tubenoberfläche
 - **T1c3/IC3:** maligne Zellen im Aszites oder Spülzytologie nachweisbar
- **T2/II:** Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit zytologisch oder histologisch

nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom.

- **T2a/IIA:** Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien.
- **T2b:** Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens.
- **T3/III:** Peritonealkarzinose.
- **T3a/IIIA:** retroperitoneale LK-Metastasen und/oder mikroskopische Metastasen außerhalb des kleinen Beckens.
 - **N1/IIIA1:** ausschließlich retroperitoneale LK-Metastasen
 - **N1a/IIIA1i:** Metastasen ≤ 10 mm
 - **N1b/IIIA1ii:** Metastasen > 10 mm
 - **T3a/IIIA2:** mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale LK-Metastasen
- **T3b/IIIB:** makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens ≤ 2 cm mit oder ohne retroperitoneale LK-Metastasen.
- **T3c/IIIC:** makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens > 2 cm mit oder ohne retroperitoneale LK-Metastasen; schließt eine Ausbreitung auf die Leberkapsel und/oder die Milzkapsel ein.
- **M1/IV:** Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen.
- **M1a/IVA:** Pleuraerguss mit positiver Zytologie.
- **M1b/IVB:** parenchymale Metastasen der Leber und/oder der Milz, Metastasen in außerhalb des Abdomens gelegenen Organen (einschließlich inguinaler LK-Metastasen und/oder anderer außerhalb des Abdomens gelegener LK-Metastasen).

16.5 Staging

Das **operative Staging** ist die Methode der Wahl und in ihrer Genauigkeit allen bildgebenden Verfahren überlegen. Insbesondere eine Peritonealkarzinose wird in den aktuell zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren oft nicht ausreichend dargestellt (S3-Leitlinie 2016). CT, MRT und PET können bei speziellen Fragestellungen sowohl zur Ausdehnung als auch zur differenzialdiagnostischen Abklärung eingesetzt werden, im direkten Vergleich zeigte sich hierbei für die PET/CT eine höhere

Genauigkeit (Kinkel, Radiology, 2005; Nam, Gynecol Oncol, 2010).

Ein optimales Staging soll folgende **Operations-schritte** umfassen (S3-Leitlinie 2016):

- Längsschnittlaparotomie
- Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle
- Peritonealzytologie
- Biopsien aus allen auffälligen Stellen
- Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen
- Adnexektomie beidseits
- Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen
- Omentektomie mind. infrakolisch
- Appendektomie (bei muzinösem/unklarem Tumortyp)
- Beidseitige pelvine und paraaortale Lymphonodektomie

16.6 Therapie der Adenokarzinome

Generell Unterscheidung der Früh- (I–IIA) von Spätstadien. Als „**frühes**“ Ovarialkarzinom wird eine auf das Becken beschränkte Erkrankung bezeichnet (FIGO-Stadien I–IIA). Diese liegt bei ca. 25–30 % der Patientinnen vor. Ein umfassendes Staging ($>$ Kap. 16.5) beim (vermeintlich) frühen Ovarialkarzinom ist wichtig, da der Nachweis weiterer Tumormanifestationen ein Upstaging und somit neben der Notwendigkeit der kompletten Tumorresektion auch Änderungen in der nachfolgenden Systemtherapie zur Folge haben kann.

Das Ziel der Primäroperation bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom soll eine makroskopisch vollständige Resektion sein (S3-Leitlinie 2016).

- **Stadien I–IIA:** Resektion ($>$ Kap. 16.4)
 - Im Stadium IA G1 ist keine Chemotherapie indiziert und es kann ggf. auf paraaortale LK-Resektion verzichtet werden. Im Stadium IA und evtl. auch bei IC, organerhaltendes Vorgehen möglich (5–7 % Rezidive), wobei immer eine Untersuchung der Bauchhöhle als Staging-OP empfohlen und teilweise nach erfülltem Kinderwunsch die Entfernung des inneren Genitales angeraten werden.
 - Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IA G2, IB G1/2, IIA kann eine platinhaltige

ChT angeboten werden (ICON1 und ACTION). Diese sollte über 6 Zyklen andauern und Carboplatin enthalten (S3-Leitlinie 2016).

- Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IC oder IA/B G3 sollten eine platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen mit Carboplatin erhalten.
- **Stadien IIB/IV:** Therapie der Wahl ist eine makroskopisch vollständige Resektion, gefolgt von Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² über 3 h i. v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wo. (du Bois, Ann Oncol, 1999). Carboplatin ist Substanz der Wahl beim Ovarialkarzinom aufgrund der Äquieffektivität zu Cisplatin und der im Vergleich zu Cisplatin besseren Verträglichkeit im Hinblick auf Nausea, Emesis und Neurotoxizität und überlegene Lebensqualität (du Bois, J of the National Cancer Institute, 2003).
- Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (**IIIB–IV**) kann eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab erwogen werden. Die Gabe von Bevacizumab parallel zur CT und als Erhaltungstherapie für insgesamt 12 bzw. 15 Mon. konnte in 2 Phase-III-Studien das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern (Burger, N Engl J Med, 2011; Perren, N Engl J Med, 2011). Das Gesamtüberleben war lediglich in Subgruppen signifikant verbessert (hohe Tumorlast, Stadium IV oder high-grade-seröser Subtyp), eine Verschlechterung der Lebensqualität war gering, aber signifikant (Oza, Lancet Oncol, 2015; Stark, Lancet Oncol, 2013; Burger, Gynecol Oncol, 2013).

Es gibt keinen Vorteil für eine primäre ChT, gefolgt von einer Intervalloperation. Als Therapiefolge soll die Primäroperation, gefolgt von einer ChT, durchgeführt werden. Eine Second-Look-Operation soll nicht durchgeführt werden (S3-Leitlinie 2016).

Zur intraperitonealen ChT zeigen 4 von 7 randomisierten Phase-III-Studien keinen signifikanten Vorteil. Eine aktuell vorgestellte Studie (GOG 252), die intraperitoneale Therapien mit einer intravenösen Therapie verglich, zeigte keinen Vorteil durch Wahl eines intraperitonealen Applikationsweges.

Zur hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) gibt es derzeit nur Daten aus Phase-II-Studien, in denen heterogene Therapieregimes in kleinen Patientinnenkollektiven untersucht wurden. Daher sollte gegenwärtig eine intraperitoneale ChT

sowie HIPEC/PIPAC nicht außerhalb kontrollierter klinischer Studien eingesetzt werden (S3-Leitlinie 2016).

16.6.1 Rezidivtherapie

Platinsensitives Ovarialkarzinom: Erkrankung spricht primär auf eine platinhaltige First-line-ChT an und zeigt ein Rezidiv frühestens 6 Mon. nach Abschluss der platinhaltigen ChT. Darin enthalten ist die Subgruppe der partiell platinsensitiven Ovarialkarzinomrezidive. Hier spricht die Erkrankung auch primär auf eine platinhaltige First-line-ChT an, zeigt aber ein Rezidiv zwischen 6 und 12 Mon. nach Abschluss der platinhaltigen ChT.

Platinresistentes Ovarialkarzinom: Erkrankung zeigt ein Rezidiv innerhalb der ersten 6 Mon. nach Abschluss der initialen platinhaltigen ChT.

Darin enthalten ist die Subgruppe mit platinrefraktärem Ovarialkarzinomrezidiv. Hierbei spricht die Erkrankung nicht auf eine platinhaltige ChT an oder ist innerhalb von 4 Wo. nach Ende der Therapie progredient.

Eine Kombinations-ChT bietet keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie.

Endokrine Therapien sind einer Mono-ChT unterlegen (S3-Leitlinie 2016).

Therapieoptionen bei platinsensitivem Ovarialkarzinomrezidiv:

- Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab (bei Patientinnen mit erstem Rezidiv und ohne vorherige VEGF-gerichtete Therapie; Aghajanian, JCO, 2012 u. Gynecol Oncol, 2015)
- Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Carboplatin/Paclitaxel
- Carboplatin/Gemcitabin

Therapieoptionen bei platinresistentem und/oder -refraktärem Ovarialkarzinomrezidiv (Harter, Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie, 2006):

- Pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Topotecan
- Gemcitabin
- Paclitaxel wöchentlich

Der Stellenwert der **Rezidivchirurgie** beim Ovarialkarzinom lässt sich nicht durch prospektive Studien mit hohem Evidenzniveau belegen, retrospektive Daten sprechen für einen möglichen klinischen

Nutzen. **Ziel** der Rezidivoperation sollte die makroskopische Komplettresektion sein (S3-Leitlinie 2016).

16.7 Nachsorge

Ziele der Nachsorge sind die Erkennung und Behandlung therapieassoziiierter Nebenwirkungen, das Angebot rehabilitativer Maßnahmen, die psychosoziale Betreuung und Reintegration, die Verbesserung der Lebensqualität und die Erkennung des Rezidivs. Der routinemäßige Einsatz einer CA-125-Bestimmung führt **nicht** zu einer Verlängerung des Überlebens (Rustin, Lancet, 2010; Kew, Cochrane Database Syst Rev, 2011; Gadducci, Int J Gynecol Cancer, 2007).

Eine routinemäßige apparative Diagnostik oder Markerbestimmung soll in der Nachsorge bei symptomfreier Patientin **nicht** durchgeführt werden.

Die Nachsorge soll eine sorgfältige Anamneseerhebung, die körperliche Untersuchung inklusive gynäkologischer Spiegel- und Tastuntersuchung, die rektale Untersuchung und die Vaginalsonografie umfassen (S3-Leitlinie 2016).

16.8 Radiotherapie

16.8.1 Indikation

Historisch: Die Ganzabdomen-RT wurde früher in gleicher Indikation wie heute die ChT eingesetzt, d. h. bei > Stadium I GI. Der Therapiealgorithmus war in etwa wie folgt:

- **IA:** keine RT, OP (+ adj. ChT [6 × Cisplatin ± Cyclophosphamid] für Grad-III-Tumoren), dann Second-Look-OP und ggf. Beobachtung oder Second-Line-ChT, z. B. Taxol, insgesamt 80 % 5-Jahres-DFS, 90 % 5-JÜ.
- **IB/C:** OP + abdominelles Bad (25–30 Gy, zusätzlich 20 Gy auf Becken), meist jedoch nur cisplatinhaltige ChT.
- **II:** abdominelles Bad, alternativ nach ChT (Cisplatin) nur RT Becken (45–50 Gy).
- **III:** RT erst nach Second-Look-OP; wenn noch Reste vorhanden sind (allerdings ist RT nur bei bis zu 2 cm großen Resten sinnvoll).

Gegenwärtig wird die RT jedoch für keine der Indikationen routinemäßig durchgeführt, sondern nur noch sehr selten bei **palliativen** Indikationen.

Es besteht eine Indikation zur RT in der Rezidivsituation palliativ bei symptomatischen Befunden

oder bei Hirnmetastasen. Das Ovarialkarzinom ist ein i.d.R. strahlensensibler Tumor. Die Radiatio kann bei rezidierten oder oligometastasierten Patienten auch als Zweitlinientherapie eingesetzt werden, falls z. B. keine ChT möglich ist. Sie kann auch zum Hinauszögern einer Systemtherapie eingesetzt werden. Einige Studien, allerdings retrospektiv, beschreiben erfolgreiche Langzeitverläufe (De Felice, Int J Gynecol cancer 2017).

Verschiedene Studien zur Toxizität der Ganzabdomen-RT nach ChT wurden mit konventioneller Technik durchgeführt. Hier gab es bis 36 % RT-Unterbrechungen und bis zu 15 % Therapieabbrüche bedingt durch Knochenmarktoxizität (Whelan, Int. J Radiat Oncol Biol Phys, 1992; Fyles Int. J Radiat Oncol Biol Phys 1992; Einhorn, Acta Oncol, 2003). Patientinnen mit einer kompletten Remission oder mikroskopischem Restbefund nach ChT und kompletter Resektion profitierten am meisten von einer konsolidierenden RT (Pickel, Gynecol Oncol, 1999).

Ein primär kombiniertes Vorgehen OP/ChT/ Ganzabdomen-RT ist zwar unter Studienbedingungen wirksam, geht jedoch auch mit einer Dünndarmtoxizität > 3 von 10 % einher (Sorbe, Int J Gynecol Cancer, 2003; Petit, Gynecol Oncol, 2007).

Da nun mit der IMRT eine Technik zur Verfügung steht, die es ermöglicht, auch komplexe Zielvolumina unter Schonung von Risikostrukturen zu bestrahlen, besteht die Option, auch die Ganzabdomen-RT wieder bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms einzusetzen. Erste Phase-I- und Phase-II-Studien haben gezeigt, dass die Toxizität deutlich geringer ist als bei konventioneller Technik (Rochet Int. J Radiat Biol Phys 2010 u. 2011). Ob durch eine zusätzliche Ganzabdomen-RT auch das klinische Outcome verbessert wird, ist unklar. Aus didaktischen Gründen ist im anschließenden Kapitel die konventionelle RT-Technik noch einmal dargestellt. Diese sollte aber aufgrund der Toxizität eher keine Anwendung mehr finden und durch komplexe RT-Techniken (z. B. IMRT mit Knochenmarkschonung) abgelöst werden.

16.8.2 Technik

Abdominelles Bad

Feldgrenzen und Dosierung: Zwerchfell bis Unterkante der Foramina obturatoria. Laterale Bauchwandblöcke. Dosis: 25–30 Gy (5 × 1,0–1,5 Gy),

dorsale Nierenblöcke ab 12 Gy, ventrale und dorsale Leberblöcke ab 25 Gy.

Becken-Boost

Im Anschluss an das abdominelle Bad bis zu einer resultierenden Dosis von 45–50 Gy.

Feldgrenzen:

- Superior: L5/S1
 - Inferior: Foramina obturatoria
 - Lateral: Linea terminalis + 2 cm
- „Treat all tumor to low dose is better than not treat parts of it at all.“

16.9 Besonderheiten

Ovartoleranz:

- Präpubertär 20 Gy
- ≤ 20 J. 12–14 Gy
- ≤ 40 J. 5–10 Gy
- > 40 J. 4–4,5 Gy (bei Überschreiten der Toleranz Funktionsverlust/Sterilität, Amenorrhö [je nach Alter]).

MERKE

- Alter/Toleranzdosis für endokrine Funktion: 12 (J)/20 (Gy) – 20/12–40/6. Daher früher: Radio-kastration/Radiomenolyse mit 10–15 Gy in 4–5 Fraktionen.
- Um bei nichttherapeutischer Radiomenolyse Osteoporose zu verhindern, Hormonsubstitution (Östrogene d 1–25 und Progesteron d 15–25).

16.10 Sonderformen der Ovarialtumoren

Borderlinetumoren (BOT): Seröse Borderlinetumoren mit invasiven Implantaten (WHO 2004) werden seit 2014 als low-grade seröse Karzinome klassifiziert. Wegen der klinischen Konsequenzen soll bei Angabe eines low-grade serösen Karzinoms zusätzlich zwischen Karzinom und invasiven Implantaten eines serösen Borderlinetumors (WHO 2004) subklassifiziert werden (EK-Leitlinie 2016). Ein operatives Staging ist notwendig.

Bei muzinösen Borderlinetumoren sollte die Metastasierung eines extraovariellen Tumors ausge-

schlossen werden. Dazu ist zum Ausschluss einer primären Appendixneoplasie eine Appendektomie erforderlich. Patientinnen mit BOT erhalten keine adj. Therapie (EK-Leitlinie 2013).

Weitere seltene Histologien sind die Gruppe der Keimstrangstromatumoren und die der Keimzelltumoren. Die Diagnostik erfolgt analog zu der der Ovarialkarzinome.

Keimstrangstromatumoren: Der Nutzen einer adjuvanten Strahlen-, Chemo- oder endokrinen Therapie bei kompletter Operation ist nicht belegt und wird kontrovers diskutiert (Evans, Obstet Gynecol, 1980). Ab dem Stadium IC oder bei verbliebenen Tumorresten sollte eine platinhaltige ChT erwogen werden (Fotopoulou, Gynecol Oncol, 2010; S3-Leitlinie 2013 [2016]).

Keimzelltumoren: Im Stadium IA soll keine adj. ChT erfolgen. Ab Stadium IA soll eine platinhaltige ChT durchgeführt werden. Bei fortgeschrittenen Tumoren kann neoadj. chemotherapiert werden und nach 3–4 Zyklen die Resektion der Tumorreste bzw. Metastasen erfolgen (EK/S3-Leitlinien 2013 [2016]).

INFO

Krukenberg-Tumor: Abtropfmetastase des Magenkarzinom.

AKTUELLE STUDIEN UND LITERATUR

INOATYON (MaNGO-ENGOT-ov5): internationale randomisierte Phase-III-Studie mit Trabectedin plus pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) im Vergleich zu Carboplatin plus PLD bei Patientinnen mit fortschreitendem Eierstockkrebs innerhalb von 6–12 Mon. nach der letzten Platingabe. Status: offen.

OVAR-IMRT-02-Studie: Multi-center Single-arm Phase-II Trial: Untersuchung zur Toxizität und LQ von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (ab FIGO III), die zur Resektion und ChT noch eine Ganzabdomen-RT mit IMRT erhalten haben. Status: geschlossen.

S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Version 2.0. Oktober 2016. AWMF-Registernummer: 032/0350L.

AGO-OVAR 20/PAOLA-1: randomisierte, doppelblinde, Phase-III-Studie mit Olaparib vs. Placebo bei Patientinnen mit fortgeschrittenem FIGO IIIB–IV high-grade serösem oder endometrioidem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom in der Erstlinientherapie in der Kombination mit einer Platin-Taxan-Bevacizumab-haltigen ChT und Bevacizumab als Erhaltungstherapie. Status: offen. (www.ago-ovar.de).

17.1 Allgemeines

17.1.1 Vorkommen

Altersgipfel: 60 Jahre, 75 % postmenopausal, nur 5 % im reproduktiven Alter < 40 Jahre. *Inzidenz:* 15 – 30/10⁵. Häufigster gynäkologischer Tumor im Westen (weltweit jedoch Zervixkarzinom).

17.1.2 Risikofaktoren

Gelten für das endometroide Adenokarzinom:

- Unbalancierte Östrogenstimulation (bis Ende der 1970er-Jahre Standard, relatives Risiko 4 – 8), wird reduziert durch gleichzeitige Gestagengabe (dann Schutz)
- Tamoxifen (aber **cave** bei Risikoabwägung: nach ATLAS-Studie 2013 absolutes Risiko für Tod durch Endometriumkarzinom nach 5 J. unter TAM 0,6 % und nach 10 J. 1,1 %, dafür 3 % absolute Risikoreduktion, an Brustkrebs zu sterben!)
- Nullipara
- Adipositas (relatives Risiko 3 – 10)
- Späte Menopause
- Diabetes mellitus (relatives Risiko 3 – 8, nur zusammen mit Übergewicht),
- Stein-Leventhal-Syndrom (anovulatorische Zyklen durch polyzystische Ovarien)

Begünstigend für die v.a. in der Postmenopause auftretenden Karzinome für Typ-1-Karzinome (s.u.) ist eine interne oder externe, durch Gestagene nicht opionierte Östrogenstimulation (z.B. Adipöse, mit erhöhter Aromataseaktivität in den Fettzellen, die vermehrt Androgene der Nebennierenschinde in Östrogene umwandeln). Wahrscheinlich bedingt durch Übergang von einer Hyperplasie über eine atypische Hyperplasie zum Karzinom eine Mutation des Tumorsuppressors PTEN. Das PTEN-Protein repariert DNA-Schäden, die bei jeder Zellteilung während der östrogenbedingten Proliferation auftreten oder löst, wenn die Reparatur nicht gelingt, eine Apoptose aus.

17.1.3 Diagnostik

Wichtigstes Symptom für das Endometriumkarzinom ist die **Postmenopausenblutung**:

1. Gynäkologische Untersuchung mit transvaginalen Ultraschall, Endometrium > 5 mm postmenopausal gilt als suspekt.
2. Hysteroskopie und fraktionierte Abrasio.

17.1.4 Ausbreitung

Diskontinuierliche Ausbreitung in distales Vaginalritzel möglich (Skip-Metastasen – vermutlich durch Tumorzellverschleppung mit dem Blut).

LK-Stationen: Zunächst pelvin (hypogastrisch, obturatorisch, um A. iliaca externa et communis), aber auch direkte Metastasierung in paraaortale LK bei Fundus- und Tubenwinkeltumoren über die A.-ovarica-Lymphbahn möglich. **Cave:** Inguinale LK via Ligamentum rotundum sind möglich.

Bei Erstdiagnose sind 75 % der Patientinnen im Stadium I (< 10 % LK +), ca. 15 % im Stadium II (36 % LK +), < 10 % im Stadium III und 5 % im Stadium IV. Ein primäres Stadium M1 liegt bei ca. 2 % der Patientinnen vor. Grading und Stadium nehmen mit zunehmendem Alter zu.

17.2 Histologie

Typ-1-Karzinome (80 – 85 %):

- Endometroides Adenokarzinom
- Muzinöses Karzinom
- Adenosquamöses Karzinom (gemischtes Karzinom z. B. mit gutartigen squamoiden Anteilen: Adenoakanthom, gute Prognose)
- **Selten, gute Prognose:** sekretorisches Karzinom

Typ-2-Karzinome (10 %): ungünstige Prognose, hormoninaktiv, immer als G3 klassifiziert. Entstehen aus einer Atrophie, endophytisch wachsend,

eher bei älteren nicht adipösen Frauen. Mutation von p53, bei 20 % auch Her2 überexprimiert.

- Klarzelliges Karzinom
- Serös-papilläres Adenokarzinom
- **Sehr selten:** Karzinosarkom, ehemals als maligner Müller-Mischtumor (MMMT) bezeichnet, reine Plattenepithel- (0,1 %) und undifferenzierte Karzinome (1,6 %).

Typ-3-Karzinom (selten): hereditäres Endometriummkarzinom i.R. eines HNPCC oder Lynch-Syndroms: trotz endometroider Histologie Hormonrezeptor negativ, medianes Alter 45 Jahre, diploid, meist günstige Prognose.

17.3 Staging

Die Stadieneinteilung nach FIGO (2017) zeigt die einzelnen Stadien des Korpuskarzinoms. Die FIGO-Stadien sind prognostisch relevant.

TNM-/FIGO-Charakteristika (Wittekind, 2017): Die früheren Stadium Ia und Ib wurden in der aktuellen Fassung zusammengefasst, d. h. Ic ist nun Ib. Die intraperitoneale positive Zytologie (früher Stadium IIIa1) wurde eliminiert, kein eigener prognostischer Wert. Neu: Unterscheidung zwischen positiven pelvinen und paraaortalen Lymphknoten (IIIC1 und IIIC2).

Tis 0:

- **T1/I:** Tumor auf Korpus begrenzt
- **T1a/IA:** Endometrium und Myometrium < 50 %
- **T1b/IB:** Myometrium > 50 %

T2/II, Ausbreitung auf Zervix:

- **T2a/IIA:** Tumor infiltriert Zervixstroma innerhalb des Uterus

T3 N0/1/III, Ausbreitung im kleinen Becken (ohne Blase, Rektum):

- **T3a/IIIA:** infiltriert Serosa und/oder Adnexe (direkt oder Metastasen)
- **T3b/IIIB:** Vaginalbefall/-metastasen oder Parametriumbefall
- **N1/IIIC:** pelvine und/oder paraaortale LK
 - **IIIC1:** Metastasen in Beckenlymphknoten
 - **IIIC2:** Metastasen in paraaortalen Lymphknoten

T4/IVA, infiltriert Rektum, Blase:

- **M1/IVB:** Fernmetastasen inkl. intraabdominale (außer paraaortale) oder inguinale LK, aufgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen

17.3.1 Lymphnodektomie

Lymphnodektomie als Staging für Risikopatientinnen, therapeutische Bedeutung der alleinigen pelvinen Lymphnodektomie umstritten. Zwei größere randomisierte Multicenterstudien zeigten keinen Überlebensvorteil für die alleinige pelvine Lymphnodektomie (Benedetti-Panici, J Natl Cancer Inst, 2008; Kitchener, Lancet, ASTEC Trial 2009).

Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie (Todo, Lancet, 2010: SEPAL-Studie) zeigen, dass bei Patientinnen, welche ein hohes Risiko für einen Lymphknotenbefall hatten (pT1b, G3), durch die Durchführung einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphnodektomie das Risiko zu versterben im Gegensatz zu lediglich einer pelvinen Lymphnodektomie um mehr als 50 % signifikant reduziert wurde (Multivariat HR 0.44; 95 %-Konfidenzintervall 0,30–0,64; $p < 0,0001$; absoluter Benefit 5-Jahres-Gesamt-Überleben 10,6 %; Todo, Lancet, 2010).

Statements der AGO (Stand 04/2013): Bei endometrioiden Karzinomen des Stadiums pT1a und Vorliegen von G1 oder G2 sollte bei intraoperativ makroskopisch unauffälligen Lymphknoten eine Lymphnodektomie nicht durchgeführt werden.

Bei Tumoren mit höherem Risiko für einen Befall der retroperitonealen Lymphknoten (Stadium $\geq$ pT1b, alle G3 oder serösen bzw. klarzelligen Karzinome) sollte die pelvine und paraaortale Lymphnodektomie bis zum Nierenstiel durchgeführt werden.

5-JÜ:

• Nach FIGO-Stadien:

- Stadium I: 80 %
- Stadium II: 70 %
- Stadium III: 25 %
- Stadium IV: 5 %

• Nach Infiltrationstiefe (Abeler, 1992):

- Nur Endometrium: 90 %
- Innere Myometriumhälfte: 85 %
- Äußere Myometriumhälfte: 61 %
- Serosa: 48 %

• Rezidivfreies Überleben (Creasman 2001):

- IA G1–2: 95 %
- IA G3, IB G1–2 L0 V0: 80–85 %

• Infiltrationstiefe und Wahrscheinlichkeit des Befalls pelviner/paraaortaler LK (Creasman, 1987; Morrow, 1991):

Tab. 17.1 Infiltrationstiefe und Wahrscheinlichkeit des Befalls pelviner/paraaortaler LK

Infiltrationstiefe	GI [%]	GII [%]	GIII [%]
Nur Endometrium	0	3	0
Inneres Drittel des Myometriums	3	5	9
Mittleres Drittel des Myometriums	0	9	4
Äußeres Drittel des Myometriums	11	19	34

- Endometrium allein: < 1 %.
- Myometriuminfiltration:
 - Innere Hälfte: 5 – 10 %
 - Äußere Hälfte: > 20 %
- **Detaillierte Aufschlüsselung** (> Tab. 17.1):

17.4 Grading

- **G1:** gut differenziertes Karzinom
- **G2:** mittel differenziertes Karzinom
- **G3:** schlecht differenziertes Karzinom

17.5 Therapie

Stadienadaptierte Operation nach AGO 2013:

- **Typ1:** Stadium IA (pT1a G1–2): Hysterektomie, beidseitige Adnexexstirpation, keine Lymphonodektomie, Zytologie aus der Bauchhöhle. St $\geq$ pT1b G3: zusätzlich pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bis zum Nierenstiel.
- **Typ2:** Bei Vorliegen einer serösen oder klarzelligeren Karzinomkomponente sollte zusätzlich die Entnahme von multiplen peritonealen Biopsien sowie eine Omentektomie erfolgen.

Dies gilt auch für endometrioides Karzinome, bei denen intraoperativ ein Stadium cT3a makroskopisch nachweisbar ist. In fortgeschrittenen Stadien sollte eine möglichst komplette Resektion aller Tumormanifestationen erfolgen, um die Effizienz der adjuvanten systemischen und strahlentherapeutischen Maßnahmen zu verbessern.

Eine radikale Hysterektomie sollte beim Endometriumkarzinom Stadium II nicht durchgeführt werden.

Primäre Strahlentherapie: Nur bei Inoperabilität. Wenn durchführbar kombinierte intracavitäre

Brachytherapie und externe RT. Alleinige BT abhängig von Komorbiditäten, Stadium und Therapieziel (z. B. Palliation).

Adjuvante Strahlentherapie: RT postop. wegen vaginaler Rezidive (generell ca. 10 %) und bei Risiko für pelvinen LK-Befall; abhängig von Risikofaktoren¹.

• Typ-1-Karzinome:

- **Stadium IA G1–G2:** keine adjuvante Therapie (unstrittig in allen Leitlinien).
- **Stadium IA G3:** endovaginale Brachytherapie (AGO, ASTRO); ESMO-Empfehlung: Beobachtung oder Brachytherapie, bei Risikofaktoren²: perkutane RT und/oder adj. ChT erwägen.
- **Stadium IB G1–G2:** Brachytherapie (AGO), bei zus. Risikofaktoren¹ + EBRT (ASTRO) und oder adj. ChT (ESMO).
- **Stadium IB G3:** BT $\pm$ EBRT $\pm$ ChT¹.
- AGO: Patientinnen im Stadium IB G3, (II und III) sollten sequenziell zur Strahlentherapie (Brachy- und/oder Teletherapie) eine ChT erhalten.¹
- **Stadium II:** AGO: BT ggf. zusätzlich EBRT¹, ChT¹.
- ASTRO und NCCN G1: EBRT u./o. BT; G2: EBRT + BT; G3: EBRT + BT $\pm$ ChT.
- **Stadium III:** EBRT + BT, simultane oder sequenzielle ChT (AGO, ASTRO), ESMO: ChT, bei N+ sequenzielle RT.
- **Stadium IVA:** individuelle Entscheidung, ob eine adjuvante oder palliative Strahlentherapie in Kombination mit einer ChT sinnvoll

¹ Aktuelle Daten der PORTEC 3-Studie zeigen ein besseres krankheitsfreies Überleben bei Hochrisikokarzinomen einer kombinierten RChT des Beckens + sequ. ChT, jedoch keinen Unterschied im 5-Jahres-Gesamtüberleben (de Boer, Lancet Oncol, 2018). Hier waren auch die Typ-2-Karzinome (Stadium I–III) mit eingeschlossen. Die Toxizität ist mit ChT entsprechend deutlich höher (de Boer 2016), die Effizienzparameter (OS, PFS) sind bisher nur als Abstrakt publiziert (de Boer, Lancet Oncol, 2016).

² Risikofaktoren: > 60 J., L1/V1, G3, Tumorgroße: Tumordurchmesser in der Uteruswand; evtl. TFD = tumorfreie Distanz von der Serosa bis zur Spitze der tiefsten Infiltration in der Uteruswand < 1 cm (Burke, Gynecol Oncol, 2014); Empfehlung zur adjuvanten Therapie für das Stadium I–IIA unter Berücksichtigung des Alters nach NCCN: Alter $\geq$ 70 J. + 1 Risikofaktor, Alter $\geq$ 50 J. + 2 Risikofaktoren, Alter $\geq$ 18 J. + 3 Risikofaktoren

erscheint (AGO). Bei Inoperabilität individuell evtl. EBRT, BT ± ChT (ESMO).

- **Stadium IVB:** individuelle palliative Therapie.
- **Typ-2-Karzinome:**
 - **Stadium IA, per. def. G3:** EBRT ± BT + ChT; ggf. keine adj. Therapie bei pTx nach Abrasio (NCCN); ggf. RChT + ChT¹
 - **Stadium IB G3:** ChT + BT ± EBRT, ggf. RChT + ChT¹
 - **Stadium II–III:** EBRT + BT + ChT (Sequenz abhängig von Fernmetastasierungsrisiko bzw. Lokalrezidivrisiko), ggf. RChT + ChT¹
 - **Stadium IV:** ChT

Adjuvante Chemotherapie:

- **Typ-1-Karzinome:**
 - **Stadium IB G3** AGO, NCCN: IB G3 mit Risikofaktoren² kann eine Chemotherapie durchgeführt werden.
 - **Stadium II** AGO und ESMO: Bei negativen prognostischen Faktoren kann eine Chemotherapie durchgeführt werden.
 - **Stadium III** adj. ChT ± Bestrahlung (AGO, NCCN, ESMO, ASTRO)
 - **Stadium IV** individueller Entscheid
- **Alle Typ-2-Karzinome:** AGO, ESMO, NCCN: optional im Stadium I¹

Die Einschlusskriterien der analysierten Studien zur adjuvanten Chemotherapie variierten stark (G3, Typ-II-Endometriumkarzinom, ≥ 50 % Myometriuminfiltration, positive Zytologie, Stadium II, III, IV, Tumorrest ≤ 2 cm). Deshalb ist es auf Basis der bisher vorliegenden RCTs schwierig, genau zu definieren, welche Risikofaktoren vorliegen müssen, damit eine Endometriumkarzinom-Patientin von einer adjuvanten Chemotherapie profitiert.

17.5.1 Nachsorge

78 % aller Rezidive treten innerhalb der ersten 3 Jahre auf. Etwa 29 % sind asymptomatisch und 71 % symptomatisch. Eine Rezidivdiagnose vor klinischer Symptomentwicklung kann möglicherweise die Prognose verbessern (Sartori, Gynecol Oncol, 2007; Smith, Gynecol Oncol, 2007). Das 3-Jahres-Überleben des lokalen Vaginalrezidivs liegt bei 74 %, des lokoregionären/Beckenrezidivs bei 14 %. In der metastasierten Situation leben noch 8 % der Patientinnen (Creutzberg, Gynecol Oncol, 2003). Durch die

klinische Nachsorge werden 5–33 % der Rezidive entdeckt, CT-morphologisch 5–21 %, durch steigendes CA 125 bei selektiven Patientinnen 15 %, durch Ultraschall 4–13 % und durch zytologische Untersuchung des Vaginalabschlusses 4–13 %. Auch das PET/CT zeigt eine hohe Sensitivität und Spezifität (Kadkhodayan, Gynecol Oncol, 2013).

17.5.2 Studien

Frühe Stadien

Der GOG Trial ergab keinen Unterschied im Gesamtüberleben für adjuvante RT in den Stadien IB, IC und okkultem Stadium II. Allerdings fand sich ein verbessertes krankheitsfreies 2-JÜ (Rezidive waren aber empfindlich auf Salvage). Außerdem war nur ein geringer Anteil an GIII-Tumoren in der Serie vertreten. Die GOG 99-Studie zeigte, dass eine adjuvante Bestrahlung die lokoregionäre Kontrolle und das PFS verbessern, aber keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (Keys, Gynecol Oncol, 2004). Sowohl in GOG 99 als auch in PORTEC 1 traten die meisten Rezidive im Bereich der Vagina auf. Dies führte dazu, dass in den meisten Institutionen Brachytherapie allein als adjuvante Therapie eingesetzt wird (Creutzberg, Lancet, 2000; Creutzberg, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011).

In der randomisierten PORTEC 1-Studie (Creutzberg, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011) wurde die Lokalrezidivrate von 14 auf 4 % gesenkt, die Toxizität war jedoch relativ hoch, insbesondere wenn keine Box-Technik angewendet wurde. Ein Überlebensvorteil konnte für das Gesamtkollektiv nicht festgestellt werden.

Zwei weitere Studien, die diese Frage prinzipiell hätten klären können, verliefen letztlich suboptimal: Der NCI Canada Trial, der randomisiert OP ± pelvine RT bei frühen Stadien vergleicht, wurde wegen mangelnder Rekrutierung geschlossen.

Die Empfehlungen für eine alleinige Brachytherapie in den Stadien pT1a G3 und pT1b G1–G2 beruht zum größten Teil auf der PORTEC 2-Studie (Nout, JCO, 2011). 427 Patientinnen wurden nach Hysterektomie ohne Lymphnodektomie randomisiert auf alleinige EBRT oder alleinige Brachytherapie. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der lokalen Kontrolle festgestellt werden, dagegen waren die

GI-Toxizitäten signifikant höher im EBRT-Arm. Die PORTEC 2-Studie gab eine Rezidivrate von 5,1 % nach 5 Jahren in der Gruppe der nur mit Brachytherapie behandelten Frauen an und 2,1 % ebenfalls nach 5 Jahren bei den extern bestrahlten Patientinnen.

In o.g. Studien waren jedoch die Hochrisikopatientinnen mit Frühstadien (pT1b G3), die am ehesten von einer adjuvanten Therapie profitieren, unterrepräsentiert.

Die Rezidivrate im PORTEC 2 Trial bezifferte sich auf 8,4 % und liegt damit in vergleichbarem Rahmen anderer Studienergebnisse. So resultierte in der PORTEC 1 eine Rezidivrate von 7,1 %, die GOG 99 bezifferte 11,2 %, Herrera et al. zählten 14 %, Sorbe et al. gaben 8 % an, wobei in letztgenannter Studie ausschließlich perkutan bestrahlt wurde (Sorbe, *Int J Gynecol Cancer*, 2009). Ein ähnliches Ergebnis beschrieb auch die Gruppe der ASTEC/EN. 5 (pooled trial results, systematic review, and meta-analysis, 2009) mit 14 %, jedoch umfasste dieses Kollektiv auch Patientinnen ohne adjuvante Strahlentherapie (Kitchener, *Lancet*, 2009). Hier wurden die Gruppe mit EBRT 40–46 Gy in 20–25 Fraktionen gegen keine adjuvante EBRT randomisiert. BT wurde im Stadium Ia–IIa unabhängig der Randomisierung zugelassen (bei 52 %). In der Beobachtungsgruppe erhielten 54 % eine alleinige Brachytherapie. Es fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Überleben. Es wurden auch Stadien Ib G3 und Typ-2-Karzinome eingeschlossen (20 % vs. 25 %; Blake, *Lancet* 2009). Schwäche der Studie ist die fehlende Subgruppenanalyse der Patientinnen mit alleiniger Brachytherapie und ist daher nur bedingt als Aussage gegen EBRT bei Hochrisikopatientinnen zu interpretieren.

Subgruppenanalyse der PORTEC 1- und PORTEC 2-Studien (keine LNE!) ergaben, dass eine Beckenbestrahlung das pelvine Rezidivrisiko bei LVSI als Risikofaktor signifikant senkt: 30 % keine adj. Therapie vs. 27 % BT vs. 4 % pelvine RT (Bosse, *Eur J Cancer*, 2015).

Alleinige Brachytherapie als adjuvante Therapie bei Ib G3-Tumoren wird insbesondere in den amerikanischen Leitlinien (NCCN 3.2017) als nicht ausreichend angesehen. Zwei große retrospektive Analysen haben gezeigt, dass durch eine adjuvante EBRT das Gesamtüberleben bei Risikopatientinnen

verbessert wurde (Chino 2011; Lee, *JAMA*, 2006). In einer Metaanalyse der randomisierten Studien konnte dies auch für Ib G3 (IC G3) gezeigt werden (Kong, *J Natl Cancer Inst*, 2012).

Fortgeschrittene Stadien

Auf Basis von retrospektiven Serien gilt die Indikation zur postop. pelvinen RT als gesichert für extrauterinen Befall (Stadien III/IV). Randomisierte Studien, die OP ± pelvine RT vergleichen, existieren jedoch nicht.

Die GOG 94 untersuchte darüber hinaus bei immer noch nicht zufriedenstellenden Ergebnissen in einer Phase-II-Studie die Ganzabdomen-RT mit Boost auf das Becken und ggf. die paraaortalen LK in den Stadien III/IV (Sutton, *Gynecol Oncol*, 2005). Die Ergebnisse wurden positiv gewertet. Es schloss sich der randomisierte Vergleich dieses Konzepts mit einer ChT mit Cisplatin/Doxorubicin an (GOG 122; Randall, *JCO*, 2006). Der ChT-Arm schnitt besser ab. Allerdings waren untypisch viele papillar-seröse Karzinome vertreten. Das optimale Vorgehen in den Stadien III/IV ist also weiterhin unklar.

Eine italienische Multicenterstudie (Maggi, *Br J Cancer*, 2006) randomisierte 396 Patientinnen im Stadium III und IV mit 2 cm Resttumor auf eine alleinige Beckenbestrahlung (45–50 Gy) versus alleinige ChT mit Cisplatin 50/Doxorubicin 45/Cyclophosphamid 600: kein Unterschied im OS und PFS, mit etwas besserer lokoregionärer Kontrolle im RT-Arm und besserer distanter Tumorkontrolle im ChT-Arm.

Sequenzielle Radiochemotherapie

In einer gepoolten Analyse zweier randomisierter Studien wurden 530 Patientinnen (FIGO Ia–III) analysiert, randomisiert auf EBRT ≥ 44 Gy und optionale BT versus dieselbe RT, gefolgt von 4 Zyklen Doxorubicin 50/Cisplatin 50 oder Paclitaxel 175/Epirubicin 60, Doxorubicin 40/Carboplatin AUC5, Paclitaxel 175/Carboplatin 5–6. Im primären Endpunkt progressionsfreies 5-Jahres-Überleben ergab sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination (78 % vs. 69 %), im OS ein Trend (82 % vs. 75 %). Typ-1-Karzinome haben profitiert, für die

Typ-2-Karzinome (29%) fand sich kein Vorteil durch zusätzliche ChT (Hogberg, Eur J Cancer, 2010). Die Ergebnisse der Metaanalyse unterstützen die Annahme, dass eine zusätzliche ChT sowohl das Gesamt- als auch das progressionsfreie Überleben verbessert (Johnson, Cochrane Database Syst. Rev., 2011; Park, Virchows Arch, 2013). Die GOG 249 (randomisierte Phase III) vergleicht die alleinige EBRT mit einer Brachytherapie plus Paclitaxel und Carboplatin bei Patientinnen mit High-risk-Stadium I und II. Die Rekrutierung ist abgeschlossen, Ergebnisse stehen noch aus. AGO-Statement (2015): Patienten im Stadium IB G3, II und III sowie alle serösen und klarzelligen EC sollten sequenziell zur Strahlentherapie (Brachy- und/oder Teletherapie) eine Chemotherapie erhalten. Die meisten Daten liegen für eine Kombination eines Platinpräparats mit Paclitaxel vor.

Simultane kombinierte Radiochemotherapie

RTOG 9708 St I–III (Greven, Gynecol Oncol, 2006): nicht randomisierte Phase-II-Studie; prim. Endpunkte: Sicherheit, Machbarkeit, Toxizität; sekundäre Endpunkte: Patterns of Recurrence, OAS. Eingeschlossen wurden Patientinnen (n = 46) mit High-risk-Korpuskarzinom i. e. Grad 2–3 und entweder über 50 % MI, zervikaler Stromainvasion oder extrauteriner Tumormanifestation innerhalb des Beckens. St I: 18 %, St II: 16 % und St III: 66 %.

Die Therapie erfolgte in 4-Feldertechnik oder über ventrodorsale Gegenfelder (GD 45 Gy, ED 1,8 Gy). Zusätzlich Brachytherapie entweder im Low-dose-rate-Verfahren mit 1×20 Gy oder im High-dose-rate-Verfahren mit 3×6 Gy, dosiert auf die Zylinderoberfläche. Simultane ChT: 50 mg Cisplatin/ m^2 an Tag 1 und 28, nach Beendigung der RT weitere 4 Zyklen Cisplatin 50 mg/ m^2 und Plaxitaxel 175 mg/ m^2 in 4-wöchigen Intervallen. Medianes Follow-up: 4,3 J. Max. Spättoxizität Grad 1: 16 %, Grad 2: 41 %, Grad 3: 16 % und Grad 4: 5 %. Rezidivraten: lokoregional 5 %, distant 19 %, DFS 81 %, OAS 85 %.

PORTEC 03: randomisierte Phase-III-Studie (de Boer, Lancet Oncol, 2018) vergleicht bei 686 Frauen mit High-risk-Korpuskarzinomen (FIGO Ib G3 oder L1, FIGO II, III und Typ-2-Karzinome) EBRT (GD 48,6 Gy) vs. simultane RChT (2 Zyklen Cisplatin

50 1w und 4w) gefolgt von 4 Zyklen Carboplatin AUC5 und Paclitaxel 175 q3w. Es zeigt sich ein signifikant verbessertes rezidivfreies 5-Jahres-Überleben in der kombinierten Gruppe mit einer absoluten Risikoreduktion von 9 % und einer relativen Risikoreduktion von 30 %. Das Gesamtüberleben wurde nicht signifikant verbessert (5 % länger nach 5 J.). Deutlich mehr Toxizität im kombinierten Arm.

17.5.3 Therapie lokoregionärer Rezidive

Kleine Rezidive, im Bereich der Vaginalmanschette: EBRT und vaginale Brachytherapie. Zentrale Rezidive: Exenteration bei Vorbelastung. Wenig Erfahrung mit diesem Vorgehen, jedoch Langzeitüberleben möglich. In einem Kollektiv von 12 Patientinnen, die bei Rezidiven mit einer Operation und intraoperativer Bestrahlung behandelt wurden konnte ein 5-Jahres-Überleben von 50 % beobachtet werden, die lokale Kontrolle betrug 40 % (Arians, Radiat Oncol, 2016). Andere Gruppe berichten über ähnliche Ergebnisse mit Überlebensraten von 60 % nach 5 Jahren (Papadia, Ann Surg Oncol, 2015). Insbesondere Patientinnen, die eine komplette Resektion erhielten, scheinen von einer zusätzlichen intraoperativen Bestrahlung zu profitieren (Backes, Gynecol Oncol, 2015, Foley, Am J Clin Oncol, 2016).

Statements der AGO (Stand April 2013):

- Resezierbare lokoregionäre und intraabdominale Rezidive sollten primär operiert werden, sofern eine Kompletresektion erfolgen kann.
- Bei Inoperabilität des lokoregionären Rezidivs sollte eine Strahlentherapie durchgeführt werden.
- Sind weder Operation noch Strahlentherapie des Lokalrezidivs möglich oder onkologisch sinnvoll, kann eine palliative Systemtherapie durchgeführt werden.
- Bei Vorliegen von extraabdominalen Fernmetastasen sollte über die Möglichkeit der operativen, strahlentherapeutischen oder systemtherapeutischen Optionen individuell entschieden werden

17.5.4 Palliation

Sind bei einem Rezidiv oder bei Metastasen eine Operation und/oder eine Strahlentherapie nicht mehr möglich, wird bei progesteronrezeptorpositiven

Karzinomen und asymptomatischen Metastasen die Therapie mit Gestagenen empfohlen.

Bei Progress unter endokriner Therapie, bei rezeptornegativen Tumoren und bei symptomatischen und lebensbedrohlichen Tumormanifestationen kann eine palliative Chemotherapie sinnvoll sein.

Angesichts der fehlenden oder nur marginalen Effekte auf das Gesamtüberleben ist die Indikation für systemische Kombinationschemotherapien streng zu stellen (AWMF-Leitlinie 032/034 S2k).

Progesteron (Megestrolacetat) bewirkt 9–40 % Ansprechen (8 % CR, 9 % PR), Tamoxifen nur 22 %. Insgesamt bessere Wirkung bei GI/II, ER-pos., PR-pos.

Bei Progress unter endokriner Therapie, bei rezeptornegativen Tumoren oder bei akut lebensbedrohlichen Tumormanifestationen kann eine palliative Chemotherapie sinnvoll sein.

Wirksame Substanzen sind: Anthrazykline, Platinderivate, Taxane.

Eine Kombinationschemotherapie ist einer Monotherapie bezüglich der Ansprechrate und des progressionsfreien Überlebens überlegen, zeigt aber nur marginale Vorteile im Gesamtüberleben. Bei ausreichender Verträglichkeit sollte die Kombination von Carboplatin/Paclitaxel eingesetzt werden, die bei geringerer Toxizität die gleiche Wirksamkeit wie die Dreierkombination aus Adriamycin/Cisplatin/Paclitaxel besitzt (AGO 2013).

17.6 Radiotherapie

17.6.1 Technik

3-D-konformale Techniken oder IMRT als Step-and-Shoot- oder Rotationsverfahren. Vergleichsstudien zwischen den Techniken zeigen eine Verminderung der Akut- und Spättoxizitäten durch die Anwendung von IMRT.

17.6.2 Zielvolumendefinition

Perkutane RT des Beckens

Adjuvant: CTV: $\frac{2}{3}$ der Vagina (**cave:** Abtropfmetastasen in der Vaginalschleimhaut treten auch distal auf, ggf. komplette Vagina einschließen), Parametrienregion bis M. obturatorius internus (**cave:** Die meisten Rezidive liegen am Vaginalstumpf.).

LAW: LK-Region (LK+ 5–7 mm): iliakal extern/intern, präsakral ab Höhe S2 bis Iliaca communis. Anpassen an LK-Befall, ggf. Einschluss paraaortal.

Dosis: GD 45–50,4 Gy, ED 1,8–2 Gy.

Primär: zusätzlich Einschluss des gesamten Corpus uteri.

Dosis: Becken 45 Gy–50,4 Gy, Boost auf Corpus uteri mittels intracavitärer Brachytherapie, z. B. analog Zervixkarzinom 4 × 5–7 Gy oder 3 × 8 Gy (Fraktionsdosis und Anzahl auch abhängig von Größe des Tumors, Risikostrukturen und AZ der Patientin).

Definition des PTV abhängig von Technik, insbesondere ob eine bildgestützte RT durchgeführt wird und ob z. B. Blasen- und Darmfüllung reproduzierbar sind.

Brachytherapie

Adjuvante endovaginale Brachytherapie: wird i.d.R. mittels HDR-Brachytherapie im Afterloading-Verfahren über einen sogenannten Vaginalzylinder als Applikator appliziert. Planungs-CT mit anschließender 3-D-Planung empfiehlt sich bei der ersten Applikation. Dann kann Positionskontrolle auch mittels Durchleuchtung erfolgen. Zur Qualitätssicherung bei reiner 2-D-Planung empfiehlt sich eine Rektum- und Blasenmesssonde. Die sichere Positionierung des Vaginalzylinders sollte durch eine äußere Fixierung gewährleistet sein.

Zielvolumen: 50 %–75 % der Vagina.

Dosis: z. B. 3 × 7 Gy, 2 Fraktionen/Wo. (PORTEC-Schema). Alternativ z. B. 4 × 5,5 Gy, biologisch äquivalent, ggf. bessere Normalgewebsschonung bei kleiner ED. Dosierte auf 5 mm Oberflächenabstand vom Vaginalzylinder; dadurch wird die Vaginalschleimhaut, insbesondere am Vaginalpol, vollständig erfasst. Boostbestrahlung: z. B. 2 × 5 Gy. Falls ein Brachy-Boost erfolgt, sollte die Dosis der perkutanen RT im Vaginalbereich auf 45 Gy beschränkt werden.

Bei LDR-Brachytherapie 1 × 40–50 Gy anstreben.

Intrauterine Brachytherapie

Entfernung der größten Tumoranteile mittels Abrasio (erfolgt i. R. der Diagnostik). LDR-Technik mittels Heymann-Kapseln (historisch) oder HDR-Brachytherapie. Es können Rotte-Applikatoren oder

andere Mehrkanal-Applikatoren verwendet werden. Bei schwierigen anatomischen Bedingungen ggf. Einkanal-Applikator. 3-D-Planung empfohlen.

Zielvolumen: Corpus uteri.

Dosis: alleinige HDR-Brachytherapie: 5–8 × 5–8 Gy 1–2 x/Wo. Dosierung erfolgt bei 2-D-Planung abhängig vom Applikator auf eine Dosispunkt μ . Dies ergibt eine birnenförmige Dosisverteilung, die im Idealfall die Gebärmutter abdeckt. Eine Dosisanpassung mittels CT- oder MR-gestützter Bestrahlungsplanung ist empfohlen, um Abdeckung des CTV und Schonung von Risikostrukturen zu gewährleisten.

Bei LDR-Bestrahlung Dosen von 60–80 Gy anstreben. Dosierung auf 0,5–1 cm Gewebetiefe (historisch Heymann-Packing Radium 226 oder Distanzhohlrohrchen im Afterloading-Verfahren).

17.6.3 Ergebnisse

5-JÜ gesamt: 75%. Alleinige RT schlechter als OP + RT (> Tab. 17.2).

Aber: überwiegend alte Patientinnen; dadurch beeinflussen auch interkurrente Todesursachen das Überleben! 5-JÜ in Abhängigkeit vom Grading:

- **GI:** 70%
- **GII:** 60%
- **GIII:** 30%

17.6.4 Nebenwirkungen/Aufklärung

Als chronische oder späte Nebenwirkungen können bei adjuvanter und primärer RT auftreten:

Häufig: Vaginale Trockenheit.

Selten:

- Wundheilungsstörungen (v. a. bei adipösen Patientinnen)
- Enteritis ≥ 3

- Proktitis ≥ 3 (3%)
- Fisteln (< 1%)
- Lymphodem (höheres Risiko bei ausgedehnter LNE)
- Blasenschaden
- Schenkelhalsschwächung
- Vaginalfibrose, Vaginalstenose
- Vaginale Nekrosen (< 1%)

17.6.5 Besonderheiten

- 70% aller Rezidive treten innerhalb von 2 Jahren auf, daher initial engmaschige Nachsorge.
- Tumormarker: CA 125, CA 19–9, CEA.

Uterussarkome

Eine große epidemiologische Studie aus den USA an 3.650 Patientinnen mit Uterussarkomen ergab sowohl einen signifikant positiven Einfluss einer adjuvanten Beckenbestrahlung ($\pm$ Brachytherapie) auf das lokoregionär-rezidivfreie Überleben im gesamten Kollektiv (Sampath, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010) als auch in der Subgruppe der Patientinnen mit **endometrialen Stromasarkomen** (ESS; n = 361: nach 5 J. 97% vs. 93% bzw. nach 8 J. 97% vs. 87%). Eine weitere große epidemiologische Studie aus den USA an insgesamt 1.010 Patientinnen mit ESS konnte jedoch bzgl. des Gesamtüberlebens keinen signifikanten Benefit einer adjuvanten Strahlentherapie nachweisen (Barney, Int J Gynecol Cancer, 2009). Einzig relevante randomisierte Studie mit Subgruppenanalyse der verschiedenen Sarkomhistologie ist die von Reed et al. (Reed, Eur J Cancer, 2008) publizierte. Die Vorgehensweise nach Operation wird in den S2k-Leitlinien zu uterinen Sarkomen beschrieben (DGGG-Leitlinie AWMF online 2015).

Eine adjuvante Beckenbestrahlung mit 50,4 Gy im Stadium I oder II zeigte Reed et al. in einer randomisierten Studie zwar eine verbesserte lokale Kontrolle für das Gesamtkollektiv mit unterschiedlichen Sarkomentitäten, jedoch in der Subgruppe der Patientinnen mit **Leiomyosarkomen** (n = 99) keinen Effekt auf die Lokalrezidivrate (20% mit Strahlentherapie, 24% ohne Strahlentherapie) als auch keinen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens (Reed, Eur J Cancer, 2008). Somit erscheint eine Strahlentherapie bei

Tab. 17.2 Vergleich der Ergebnisse von RT vs. OP und RT bei Korpuskarzinomen

FIGO-Stadium	Inzidenz [%]	5-JÜ bei primärer RT [%]	5-JÜ bei OP + RT [%]
I	72	70	85
II	14	55	75
III	9	36	50
IV	5	16	

Komplettresektion eines LMS im Stadium I/II im Allgemeinen nicht indiziert. Bei R1/2-Resektionen bei lokal fortgeschrittenem, auf das Becken begrenztem Tumor, kann diese erwogen werden (S2k-Leitlinien).

Bei **low-grade endometrialen Stromasarkomen** sollte nach kompletter Resektion keine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt werden.

In einer multizentrischen retrospektiven Analyse wurden 59 Patientinnen mit endometrialen Stromatumoren untersucht, davon $n = 29$ mit **undifferenziertem uterinem Sarkom** (58 % in den Stadien I und II; FIGO 1988; Schick, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012). 86 % der Patientinnen erhielten eine externe Teletherapie des Beckens (mediane Dosis im Gesamtkollektiv 48 Gy) bzw. 51 % eine Brachytherapie. Für die Patientinnen mit **undifferenziertem uterinem Sarkom** betrug nach 5 Jahren das Gesamtüberleben 65 %, die lokoregionäre Kontrolle 40 %. Die Beckenbestrahlung war in der Gesamtgruppe (**endometriales Stromasarkom und undifferenziertes uterines Sarkom**) in multivarianter Analyse mit einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben assoziiert. Somit besteht beim undifferenzierten uterinen Sarkom eine limitierte Datenlage zur Radiotherapie. Eine adjuvante Strahlentherapie kann durchgeführt werden (S2-Leitlinie).

Karzinomarkome

Hohe Fernmetastasenrate ($> 60\%$) und geringes 5-JÜ (schon im Stadium I $< 50\%$). Auch hohe Lokalrezidivrate von 25 – 50 %, die wohl über alle Stadien gleich ist und nur vom Nuclear Grade beeinflusst wird (Gerszten, Gynecol Oncol, 1998).

In der EORTC-Studie 55 874 (Reed, Eur J Cancer, 2008) wurden innerhalb eines gemischten Kollektivs 92 Frauen mit uterinen Karzinomarkomen Stadium I und II randomisiert. Durch die perkutane RT wurde die Lokalrezidivrate von 47 % auf 24 % signifikant gesenkt und das Überleben verbessert (ns).

Effekt einer alleinigen Brachytherapie konnte nicht nachgewiesen werden. Zur Verbesserung der

lokalen Kontrolle sollte beim Karzinomarkom eine postoperative Radiotherapie beim Vorliegen eines Stadiums FIGO I oder II durchgeführt werden.

In einer randomisierten Phase-III Studie an insgesamt 232 Patientinnen mit Karzinomarkomen konnte durch eine adjuvante Kombinationschemotherapie mit Cisplatin/Ifosfamid im Vergleich zu einer Ganzabdomenbestrahlung bei FIGO-Stadium I–IV und einem postoperativen Tumorrest von < 1 cm das Risiko, im Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren zu versterben, um 29 % – jedoch nicht signifikant – reduziert werden (Wolfson et al. 2007). Darüber hinaus existieren Daten aus retrospektiven Analysen, die einen positiven Effekt einer solchen Therapie auch in frühen Stadien (I und II) vermuten lassen (Cantrell, Gynecol Oncol, 2012). Beim Karzinomarkom kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden (S2-Leitlinie 2015; Cantrell, Gynecol Oncol, 2012; Powell, JCO, 2010).

LITERATUR

- TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Endometriumkarzinom. 8th ed. TNM-Klassifikation maligner Tumoren, ed. Wittekind C. and H.J. Meyer. 2017, Weinheim: Wiley-VCH.
- Aktualisierte Empfehlungen der Kommission Uterus auf Grundlage der S2k-Leitlinie (Version 1.0, 1.6.2008) ohne Angabe der Evidenzlevel und Empfehlungsgrade. Herausgegeben von der Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. April 2013: Aktualisierung für 2017 geplant.
- ASTRO consensus guideline 2016. Advances in Radiation Oncology (2016) 1, 26–34.
- ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. N Colombo et al. Annals of Oncology 27: 16–41. (2016).
- Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), AWMF-Leitlinien-Register Nr. 032/034, Entwicklungsstufe: 2k, Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms: Gültigkeit abgelaufen, wird zurzeit überprüft. Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms.
- NCCN-Guidelines Version 3.2017 Uterine Neoplasm.
- S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe AWMF-Registernummer 015/074. Uterine Sarkome. Gültig bis 7/2018.

18

Katja Lindel

Zervixkarzinom

18.1 Allgemeines

18.1.1 Vorkommen

Altersgipfel: Die **Altersverteilung** zeigt einen Gipfel zwischen 40 und 59 Jahren. Das **mittlere Alter** bei der Erstdiagnose des Zervixkarzinoms mit derzeit 53 Jahren hat sich in den letzten 25 Jahren um 15 Jahre verringert. Das mittlere Erkrankungsalter für präinvasive Vorstufen liegt bei 34 Jahren. **Inzidenz:** Nach Mamma-, Endometrium- und Ovarialkarzinom ist das Zervixkarzinom das vierthäufigste frauenspezifische Karzinom. Die Daten des Robert Koch-Instituts und des GEKID von 2013 geben für das Jahr 2010 eine Zahl von 4.660 neu an einem Zervixkarzinom erkrankten Frauen an sowie 1.524 Sterbefälle. Somit ist die Inzidenz im Vergleich zu 2002 ($n = 6.500 : 4.660$) weiter deutlich und die Zahl der Sterbefälle ($n = 1.700 : 1.524$) beim Zervixkarzinom gering gesunken.

Die **5-Jahresprävalenz** lag 2010 bei 17.800 Frauen. 2009–2010 waren 62 % der Zervixkarzinome bei Erstdiagnose im Stadium T1, 25 % im Stadium T2, 8 % im Stadium T3 und 6 % im Stadium T4.

18.1.2 Risikofaktoren

- Infektion mit HPV (hauptsächlich Typen 16, 18)
- Sexualverhalten
- Rauchen (> 15 Zigaretten pro Tag)
- Immunsuppression
- Hormonelle Kontrazeption (Östrogen/Gestagen-Kombination) mehr als 5 J.

18.1.3 Prophylaxe

Impfung: Die Empfehlungen zur Primärprävention des Zervixkarzinoms durch die Impfung gegen die Hochrisikogenotypen des humanen Papillomvirus (HR-HPV) 16 und 18 werden in Deutschland durch die S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiert

Neoplasien“ (AWMF-Registernummer 082/002) sowie durch die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission des Robert Koch-Instituts (STIKO) ausgesprochen. Die beiden HPV-Impfstoffe **Gardasil®** und **Cervarix®** enthalten nichtinfektiöse „virusähnliche Partikel (VLP)“ ohne virale DNA, die gegen HPV 16 und 18 bzw. bei Gardasil® zusätzlich gegen HPV 6/11 gerichtet sind. Diese VLP stimulieren hochwirksam das humorale und zelluläre Immunsystem (Frazer, Annu Rev Immunol, 2011).

Protektion vor weiteren HPV-assoziierten Erkrankungen: In einigen Ländern mit hoher Durchimpfungsrate wurde schon ein signifikanter Rückgang von Genitalwarzen ($> 90\%$) und eine langsame Reduktion von intraepithelialen Neoplasien bei jungen Frauen registriert. In einer anderen Studie (Future II) konnte auch eine Protektion gegenüber Vaginal- und Vulvakarzinomen nachgewiesen werden. Darüber hinaus ist auch eine Protektion gegenüber Analkarzinomen (gleiche Genese) zu erwarten.

Impfung auch der Männer: Viele Studien belegen mittlerweile eine bemerkenswerte prophylaktische Effektivität bei jungen Frauen, Frauen im Alter zwischen 25–45 Jahren, aber auch bei Männern und bei Kindern hinsichtlich impftypspezifischer anogenitaler Erkrankungen. Das Sicherheitsprofil für beide Vakzine ist nach über einem Jahrzehnt der Anwendung sehr gut belegt (Arbyn, Ann Oncol, 2010).

18.1.4 Metastasierung

Am häufigsten befallene LK-Stationen: Parazervikal, obturatorisch, iliakal extern + hypogastrisch.

Zusammenhang zwischen FIGO-Stadium und Befall pelviner LK

- **IA1:** 1 % pos. LK
- **IA2:** 5–8 % pos. LK
- **IB/IIA:** 11–14 % pos. LK

- **IIB:** 20–30 % pos. LK
- **III:** 40–50 % pos. LK

Paraaortale LK

MERKE

Ohne pelvinen Befall finden sich max. 10 % paraaortale LK, bei befallenen pelvinen LK sind zu 30 % auch die paraaortalen befallen.

18.1.5 Zusammenhang zwischen FIGO-Stadium und Befall paraaortaler LK

- **I/IIA:** 3 % pos. paraaortale LK
- **IIB/III:** 13 % pos. paraaortale LK

Inguinale LK

Erhöhte Wahrscheinlichkeit bei Befall des **unteren** Vaginadrittels und des äußeren Genitales, aber auch bei Fundustumor über Ligamentum rotundum.

18.1.6 Prognostische Faktoren

N-Status: N+ hat gegenüber N0 ca. 20–30 % schlechteres 5-JÜ.

Prognostische Faktoren bei N0:

- **Tumorgroße.**
- **Resektionsränder.**
- Histologischer **Tumortyp:** neuroendokrin differenziertes Karzinom hat eine schlechtere Prognose. Es wird nicht mehr zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinom unterschieden.
- **G3, L1, Invasionstiefe** in das zervikale Stroma (> 66 % = tiefe Stromainvasion) sind keine eigenständigen Prognosefaktoren. Nur in der Kombination von mindestens zwei weiteren Faktoren haben sie Auswirkung auf die Therapieentscheidung.
- Für V1 und Pn1 liegen keine ausreichenden Daten vor.
- **Rauchen** (Radioresistenz?).
- **Anämie:** Hb ist ein prognostischer Faktor. Während der Radio(chemo)therapie sollte der Hämoglobinwert überwacht werden und bei Werten < 12 g/dl (7,452 mmol/l) mittels Transfusionen korrigiert werden. Keine Korrektur durch

Erythropoetin, da vermehrt thromboembolische Ereignisse und kein positiver Effekt auf Gesamtüberleben (Dunst, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003; Thomas, Gynecol Oncol, 2008).

- **pO₂** (Höckel, 1996).
- Appliziertes **Gesamtdosisäquivalent** am Primärtumor (< 80 vs. > 80 Gy).
- **Gesamtbehandlungszeit** bei primärer RT (möglichst < 70 d).

18.2 Histologie

- **90 % Plattenepithelkarzinome** am Übergang Plattenepithel zu Zylinderepithel (bei jungen Patientinnen eher ektozervikal, bei älteren eher endozervikal)
- 5–8 % adeno-/adenosquamöse Karzinome (10–15 % schlechtere Prognose durch etwas höhere Stadien bei Diagnosestellung, hat jedoch keinen Einfluss auf Therapieentscheidung)
- 1–2 % seltene Histologien, z B. neuroendokrin oder endometrioid
- Dysplasie und Cis = CIN (zervikale intraepitheliale Neoplasie, CIN I–III).

18.2.1 Papanicolaou-Klassifikation

- **I:** normal
- **II:** entzündlich, degenerativ, metaplastisch
- **III:** schwer entzündlich, Dysplasie, Cis oder invasives Karzinom nicht sicher auszuschließen
- **IIID:** Dysplasie
- **IVA:** schwere Dysplasie
- **IVB:** invasives Karzinom nicht sicher auszuschließen
- **V:** invasives Karzinom

Ab Stadium III je nach HPV-Status und ab IVA sicher Konisation notwendig.

18.3 Staging

Es werden vorzugsweise die Staging-Systeme der TNM, UICC und der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) verwendet.

Klinisches Staging: berücksichtigt LK-Status nicht. Zudem breite Streuung der Stadienverteilung in verschiedenen Institutionen. Chirurgisches Staging daher empfohlen.

18.3.1 Primärtumor

> Tab. 18.1 zeigt die TNM-Klassifikation (Wittekind, 2017) im Vergleich zur FIGO-Klassifikation.

18.3.2 Grading

- **GI:** gut differenziert
- **GII:** mäßig differenziert
- **GIII:** schlecht differenziert
- **GIV:** undifferenziert

18.4 Therapie

18.4.1 Generelles

OP = RChT: Die primäre Therapie besteht entweder aus einer Operation oder einer Radio(chemo)therapie. In Deutschland werden im Vergleich zum angelsächsischen und internationalen Raum mehr operative Verfahren bei der Therapie des Zervixkarzinoms angewandt. Operative Verfahren finden in Deutschland hauptsächlich in den Frühstadien **IA bis IIA**

Tab. 18.1 Klassifikation des Zervixkarzinoms nach TNM und FIGO

TNM	FIGO	Charakteristika
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	*	Carcinoma in situ (CIS, präinvasives Karzinom) entspricht der hochgradigen plattenepithelialen Dysplasie (CIN 3)
T1	I	Auf Zervix begrenzt
T1a	IA	Karzinom ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert, Stromainvasion bis max. 5,0 mm Tiefe, gemessen von der Basis des Epithels und einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger
	• IA ₁	Minimale mikroskopische Stromainvasion (< 3 mm tief, < 7 mm breit)
	• IA ₂	Invasion > 3 mm, aber < 5 mm tief, < 7 mm horizontal
T1b	IB	Klinisch oder mikroskopisch größer als IA2
	• IB1	≤ 4 cm
	• IB2	> 4 cm
T2	II	Jenseits des Uterus, nicht bis Beckenwand, nicht bis unteres Drittel der Vagina
T2a1	• IIA	Ohne Infiltration des Parametriums, d.h. obere Vagina infiltriert
T2a2	• IIA1	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, ≤ 4,0 cm in größter Ausdehnung
T2b	• IIA2	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, ≥ 4,0 cm in größter Ausdehnung
	• IIB	Mit Infiltration des Parametriums
T3	III	Bis Beckenwand oder unteres Drittel der Vagina oder Hydronephrose oder stumme Niere
	• IIIA	Unteres Drittel der Vagina, nicht Beckenwand
	• IIIB	Bis Beckenwand oder Hydronephrose oder stumme Niere
T4	IV	Außerhalb des Beckens
	• IVA	Infiltration der Schleimhaut der Blase, Rektum, über das kleine Becken hinaus
	• IVB	Fernmetastasen oder keine Beurteilung der Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen
1a		Metastasen in nicht regionären Lymphknoten (z. B. paraaortal)
1b		Metastasen in Knochen
1c		Metastasen in anderen Organen oder Strukturen
N-Status		NX = regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden N0 = keine regionären Lymphknotenmetastasen N1 = regionäre Lymphknotenmetastasen

bzw. beim lokal begrenzten Zervixkarzinom Anwendung. Dies ist ein Unterschied zur internationalen v. a. angelsächsischen Literatur, wo ab **Stadium IB2** die primäre Radio(chemo)therapie eingesetzt wird (NCCN Guideline 2017).

Im **Stadium IIB** wird in der aktuellen S3-Leitlinie (2014) im Gegensatz zur Vorläufer-Leitlinie auch für Deutschland erstmals die primäre R(Ch)T nach einem operativen Staging präferiert. Da über 70 % der Studien Patientinnen der FIGO-Stadien $\geq$ II und III einschlossen, ist die kombinierte Radio(chemo)therapie für Tumoren ($\geq$ FIGO-Stadium IIB) Therapiestandard.

Bei Patientinnen der **Stadien IIA, IIB ohne Risikofaktoren** besteht die Möglichkeit der primären Operation oder der primären Radio(chemo)therapie. Eine randomisierte Studie aus der Ära der alleinigen Strahlentherapie belegte gleichwertige onkologische Ergebnisse für die radikale Hysterektomie sowie die Radiatio im FIGO-Stadium IB–IIA, allerdings bei unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil (Landoni, Lancet, 1997).

Aus der Ära der kombinierten Radio(chemo)therapie liegt für kein FIGO-Stadium ein prospektiv randomisierter Vergleich zwischen radikaler HE mit Lymphonodektomie und kombinierter Radio(chemo)therapie mit bzw. ohne paraaortalem Feld vor.

Für Patientinnen mit **FIGO-Stadium III** gilt die Radio(chemo)therapie als Standardtherapie. Für Patientinnen im **FIGO-Stadium IVA** sollte eine individuelle Entscheidung nach interdisziplinärer Beratung der Patientin getroffen werden. Die Strahlentherapie im Stadium IVA ist mit einem hohen Fistelrisiko verbunden (Moore, Gynecol Oncol, 2007).

18.4.2 Lokal begrenztes Zervixkarzinom ($\leq$ Stadium IIA)

In den Stadien $\leq$ FIGO-Stadium IIA sollte **bei nicht zu erwartender adjuvanter Therapie** (fehlende präoperative Risikofaktoren) die primär operative Therapie erfolgen.

Die radikale Hysterektomie wird durch PIVER I (extrafasziale Hysterektomie) bis PIVER V (Resektion umliegender Strukturen) klassifiziert und in ihrer Radikalität an die Tumorausdehnung angepasst. PIVER III entspricht der klassischen radikalen Hysterektomie. Diese Operation kann laparoskopisch

alternativ zur abdominalen offenen Hysterektomie durchgeführt werden.

• Carcinoma in situ

- CINI kann beobachtet werden, bei Persistenz oder höheren Stadien **Konisation** Therapie der Wahl bei Kinderwunsch. Bei R1 oder abgeschlossener Familienplanung **Hysterektomie** (PIVER I).
- **RT** bei OP-Verweigerern, medizinisch inoperablen Patientinnen und multifokalem Befall. Nur Brachytherapie (Dosierung: GD 45 Gy am Punkt A)

- **Stadium IB1** (kleiner Tumor, < 4 cm)/**IIA1: Radikale Hysterektomie** Piver II mit LK-Resektion, bei N1 + RT bzw. bevorzugt RChT. Bei Adenokarzinom und auch bei jungen Frauen eher OP (Ovarialerhalt in 50–60 %, keine Vaginalschrumpfung, bei OP evtl. Verlagerung der Ovarien und Clipmarkierung für postop. RT möglich). Bei kleinen IB1 (< 2 cm) evtl. organerhaltende OP möglich (Dargent, Cancer, 2000).
- **IB2, IIA2 und IIB:** Operation nach PIVER III.
- Bei Inoperabilität kann eine **kurative Strahlentherapie** durchgeführt werden: **FIGO IA:** alleinige Brachytherapie (60–75 Gy EQD2) äquivalent zu Hysterektomie (pos. LK in < 1 % der Fälle).
- **FIGO IB/IIA:** < 4 cm: RChT als hoch dosierte Brachytherapie + Teletherapie (EBRT) der LK (11–14 % der Patientinnen sind LK-pos.).

Lymphonodektomie

Pelvine und paraaortale Lymphonodektomie: essenzieller Bestandteil des operativen Vorgehens ab Stadium IA2. Eine radikale Lymphonodektomie zeichnet sich durch die Entfernung von **15–20 pelvinen** und **8–10 paraaortalen** Lymphknoten aus.

Selektives Lymphknotenstaging: histologische Diagnostik (außerhalb der FIGO-Klassifikation). Es wird versucht eine repräsentative Anzahl von Lymphknoten der entsprechenden Lymphabflussgebiete zur Stadiendefinition zu entfernen. Eine Beurteilung der parametranen und der vesikouterinen sowie peritonealen Ausbreitung ist im Rahmen einer Staginglaparoskopie oder -laparotomie möglich.

Lymphknotendebulking: Lymphknotendebulking ist in der fortgeschrittenen Situation ($\geq$ FIGO-Stadium IIB) der Versuch, zumindest die makroskopisch

befallenen Lymphknoten im Sinne einer Tumorreduktion vor primärer Radio(chemo)therapie zu entfernen.

Therapeutische Lymphonodektomie: Nur in Verbindung mit der totalen mesometrialen Resektion (TMMR). Hier wird eine systematische radikale Lymphonodektomie in anatomisch-embryonalen Entwicklungsgrenzen zur Vermeidung einer adjuvanten Radio(chemo)therapie trotz befallener Lymphknoten durchgeführt. Aufgrund lediglich unizentrischer Daten kann dieses Vorgehen derzeit nicht als Standardverfahren angesehen werden.

Sentinel-Lymphonodektomie: Aufgrund der geringen Datenlage aktuell kein Standardverfahren (S3-Leitlinie 2014).

Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie

Die Indikation zur adjuvanten RChT nach aktueller Leitlinie ist gegeben bei:

- Parametrieninfiltration
- pN1 (**cave:** paraaortale LK zählen als M1, dann RT auch der paraaortalen LK-Region)
- R1
- ≥ 3 Risikofaktoren (L1, V1, tiefe Stromainvasion, Tumor > 4 cm, G3)

Bei 2 Risikofaktoren und pNx sollte eine individuelle Beratung erfolgen.

Historischer Kontext: International besteht seit Publikation der GOG 109-Studie Konsens, dass mehrere Lymphknotenmetastasen, ausgedehnte Parametrieninfiltration (schlechte pathologische Reproduzierbarkeit) und/oder positive Resektionsränder als sog. high-risk allein oder in Kombination eine Indikation zur adjuvanten Radio(chemo)therapie darstellen (Peters, JCO, 2000).

Weitere Kriterien (intermediate risk) definierten die GOG 92-Studie und weitere Publikationen, wobei diese sehr heterogen sind (Rotman, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006; Sedlis, Gynecol Oncol, 1999). Hier ist bei Vorliegen der Kombination aus **mindestens zwei** der folgenden Parameter eine Indikation zur adjuvanten Radio(chemo)therapie gegeben: Lymphgefäßinvasion (L1), die tiefe Stromainvasion der Zervix (mind. 60% des Stroma) und eine Tumorgroße > 4 cm (Tonnenkarzinom).

Die Leitliniengruppe entfernt sich von den Daten der GOG 92-Studie und setzt den Cut-off **bei ≥ 3**

Risikofaktoren. Die Begründung hierfür ist, dass z. B. das Grading nur in Kombination mit 2 weiteren Risikofaktoren relevant wird, die klinische Relevanz einiger Risikofaktoren (V1-, Pn1-Parametrieninfiltration) unklar ist und für die tiefe Stromainvasion international unterschiedliche Definitionen gelten (S3-Leitlinie, 2014).

18.4.3 Fortgeschrittenes Zervixkarzinom

In den **Stadien IIB–IVA** oder **IB2/IIA2** und histologisch nachgewiesenen **Risikofaktoren** oder **cN1** oder **pN1** (chirurgisches Staging paraaortal bei cN1): **definitive RChT**.

Bei **IVA**: ggf. pelvine Exenteration, da relative Kontraindikation gegen Brachytherapie.

Bei **IVB**: symptomorientierte Therapie.

Neoadjuvante Therapie

Neoadjuvante Radiochemotherapie: Kein Vorteil, sogar u. U. von Nachteil (10 randomisierte Studien, siehe insbesondere Shueng, IJROBP, 1998), wenn auch eine aktuellere Studie eine Äquivalenz von neoadjuvanter ChT und OP verglichen mit primärer RT zeigte (Benedetti-Panici, JCO, 2002). Diese Aussage gilt aber nur eingeschränkt (s.u.). Zwei Metaanalysen von 2012 und 2013 spiegeln die unklare Datenlage wider (Kim, Eur J Surg Oncol, 2013; Rydzewski, Cochr Dat Syst Rev, 2012). Unterschiedlichste operative Konzepte erschweren zusätzlich die Vergleichbarkeit. Aufgrund der ca. 10-prozentigen Rate schwerer postoperativer Komplikationen ohne erwiesenen Benefit sollte dieses Therapiekonzept außerhalb klinischer Studien nicht angewendet werden (Ferrandina, Gynecol Oncol, 2007; Wen, Int J Gynecol Cancer, 2010).

Neoadjuvante Chemotherapie: keine randomisierten Studien zur Effektivität, kann jedoch in Einzelfällen sinnvoll sein, z. B. bei ausgedehnten inoperablen Tumoren, die ein großes RT Volumen erfordern würden. In einer japanischen Studie wurden 134 Patientinnen, Stadien IB2, IIA2 oder IIB, randomisiert und erhielten entweder zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie (NaChT) mit Vincristin, Mitomycin, Cisplatin und Bleomycin 5 Tage in 2–4 Zyklen und

anschließend eine radikale HE oder wurden primär operiert (RS). Von den primär operierten Patientinnen erhielten 53 Frauen eine postoperative Strahlentherapie im NaChT-Arm wurden nur 39 Patientinnen nachbestrahlt. Vorzeitiger Studienabbruch, da bei der ersten Interimsanalyse das OAS im NaChT-Arm schlechter war. Nach NaChT zeigte sich in 13 % der Fälle eine komplette und in 57 % der Fälle eine partielle Remission. Keine signifikanten Unterschiede im 5-J-OAS: 74,4 % bei RS und 70,0 % bei NaChT. Auch im progressionsfreien 5-JÜ bestanden keine signifikanten Unterschiede. Die NaChT bewirkte keine Verbesserung des Überlebens, verminderte jedoch durch lokale Remission die Zahl der Patientinnen, bei denen eine adjuvante Strahlentherapie erforderlich war (Katsumata, Br J Cancer, 2013).

Adjuvante Chemotherapie

Die alleinige ChT nach Operation oder konsolidierend nach RChT ist aufgrund der großen Heterogenität der Studien und der insgesamt unzureichenden Fallzahlen nicht empfohlen.

Indikationen zur adjuvanten Hysterektomie (nach definitiver RChT)

Wertigkeit bezogen auf die Lokalrezidivrate, das krankheitsfreie Überleben, das metastasenfrem Überleben oder das Gesamtüberleben **unklar**. Eine Hysterektomie nach primärer Radio(chemo)therapie bei klinischer und bildgebender Komplettremission hat eine **höhere Morbidität** im Vergleich zur alleinigen primären Radio(chemo)therapie.

Es existiert nur eine kleine und vorzeitig abgebrochene randomisierte Studie (n = 61), die eine alleinige Radio(chemo)therapie mit einer R(Ch)T, gefolgt von einer einfachen Hysterektomie untersuchte. Diese zeigte für die Stadien IB2/II in der kombinierten Gruppe (R[Ch]T + OP) eher ein schlechteres Ergebnis im Vergleich zur alleinigen Radio(chemo)therapie (ereignisfreies Überleben nach 3 J. 72 % vs. 89 %) und Gesamtüberleben nach 3 J. 86 % vs. 97 % (Morice, Oncologist, 2012). Auch die wenigen anderen Studien zeigten keinen Überlebensvorteil durch die sekundäre Hysterektomie nach Radio(chemo)therapie (Chereau, Anticancer Res, 2013; Colombo, Gynecol Oncol, 2009).

Definitive Radiochemotherapie

MERKE

Signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens um 10 %, des progressionsfreien Überlebens und der lokalen Kontrolle durch die Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen RT. Cisplatinbasierte Regimes zeigen einen nicht signifikanten Vorteil (Green, 2005).

Seit Publikation der prospektiven randomisierten Studien zur Radiatio versus RChT bei Patientinnen mit Zervixkarzinom hat die simultane RChT die alleinige Radiatio als Therapie abgelöst (Studien s. u.).

Insgesamt wurden **25 randomisierte Studien** zu dem Thema publiziert, von denen 18 für eine Metaanalyse ausgewählt wurden (JCO, 2008). Es wurden 44.926 Patientinnen in den Jahren 1987–2006 in die Studien eingebracht. Dabei wurden verschiedene Chemotherapieregimes eingesetzt (Cisplatin mono in 3 Studien, Cisplatin in Kombination in 8 Studien sowie andere Substanzen [5-FU, Mitomycin C u. a.] in 3 weiteren Studien).

Drei systematische Reviews haben die signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und der lokalen Kontrolle durch die RChT im Vergleich zur alleinigen Radiatio bestätigen können.

Laut einer **Cochrane-Analyse von 2005** (24 eingeschlossene RChTs, n = 4.921) entspricht die HR von 0,69 gepoolt über alle Studien (95 % KI: 0,61–0,77, p < 0,00001) einer Risikoreduktion des Sterberisikos um 31 % oder einer absoluten Überlebensverbesserung um 10 % (95 % KI: 7–13 %) von 60 % auf 70 %. Die kombinierte platinbasierte RChT mit einer absoluten Überlebensverbesserung um 13 % (Green, Cochrane Database Syst Rev, 2005) ist diesbezüglich besser (allerdings nicht signifikant) als die nicht platinbasierte RChT (Lukka, Clin Oncol [R Coll Radiol] 2002).

Schlüsselpublikationen zur definitiven RChT:

- Keys, NEJM, 1999
- Morris, NEJM, 1999
- Peters, Soc Gynecol Oncol, 1999
- GOG (Rose, NEJM, 1999)
- GOG/SWOG (Whitney, JCO, 1999)

Untersuchte Modifikation am Cisplatin-Schema:

- **Weekly vs. low-dose continuous Woche 1 und 5:** In einer randomisierten Phase-3-Studie

(Cisplatin weekly 40 mg/m² vs low-dose Cisplatin 20 mg/m² d 1–5 der 1. und 5. Wo.) war die 5-Jahres-Lokalrezidivrate signifikant besser im 5-Tagesarm (87 %) vs. Cisplatin weekly (77 %, $p = 0,01$), bei Fernmetastasierung und OS zeigte sich jedoch kein Unterschied (Nagy, Int J Gynecol Cancer, 2012). **Aber:** Ein zeitgemäßes LK-Staging erfolgte nicht, die OP-Indikation war ebenfalls nicht standardisiert und erfolgte optional ohne Definition der Remissionskriterien. Trotz der signifikant besseren Ergebnisse hat diese Therapievariante bislang keinen Eingang in die LL-Empfehlungen gefunden. **Daher aktuell Standard:** Cisplatin weekly 40 mg/m².

- Peters, JCO, 2000
- Rotman, IJROBP, 2006
- Sedlis, Gynecol Oncol, 1999
- Ryu, IJROBP, 2011

MERKE

Generell gilt:

- Die Kombination von OP und RT hat die **höchsten Nebenwirkungsraten** (Landoni, 1997), sie sollte daher vermieden werden!
- Die **platinhaltige** Radiochemotherapie reduziert das Todesfallrisiko in der adjuvanten Situation, verlängert das progressionsfreie Überleben und verbessert die lokale Kontrolle.

Adjuvante Radiochemotherapie

Zwei Cochrane-Reviews von 2012 untersuchten den Nutzen der adjuvanten RChT. Der eine konnte zeigen, dass die adjuvante Radiotherapie im Vergleich zu keiner adjuvanten Radiotherapie keinen signifikanten Einfluss auf das 5-Jahres-Gesamtüberleben hat, aber das rezidivfreie Überleben signifikant verlängert (RR 0,6; 95 % KI: 0,4–0,9; Rogers, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012). Aufgrund der geringen Fallzahl von 397 Patientinnen aus zwei eingeschlossenen RChT konnte keine Aussage zum Überleben gemacht werden. Ein Vergleich zwischen RChT vs. keine Therapie konnte nicht gemacht werden.

In einer weiteren **Metaanalyse** von drei randomisierten Studien ($n = 368$) konnte gezeigt werden, dass für frühe Zervixkarzinome (Stadium I–IIA) mit Risikofaktoren durch eine zusätzliche platinhaltige Chemotherapie zu einer Strahlentherapie das Todesfallrisiko reduziert (2 Studien: HR = 0,56, 95 % KI: 0,36–0,87) und das progressionsfreie Intervall (2 Studien: HR = 0,47, 95 % KI: 0,3–0,74) signifikant verlängert sowie eine Erhöhung der lokalen Kontrolle bei einer Erhöhung der Toxizität (akute Grad-IV-Toxizität: RR 5,66; 95 % KI: 2,14–14,98) erreicht wird (Rosa-Daniela, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010). Die Daten sind durch die geringe Fallzahl und methodische Schwächen der Einzelstudien in ihrer Aussagekraft limitiert (S3-Leitlinie 2014).

Schlüsselpublikationen zur adjuvanten Radiochemotherapie:

Vorgehen bei paraaortalen LK-Metastasen

Bei Indikation für eine paraaortale Bestrahlung der histologisch gesicherten paraaortalen Lymphknotenmetastasen erfolgt diese zeitgleich mit der Beckenbestrahlung. Bei einer isolierten sekundären paraaortalen Metastasierung sollte die Option einer operativen Resektion bildgebend, ggf. im Rahmen einer Laparoskopie oder explorativen Laparotomie, überprüft werden. Falls eine operative Resektion nicht möglich ist, besteht hier die Option einer isolierten paraaortalen Radio(chemo)therapie (S3-Leitlinie 2014).

Extended-Field-Radiochemotherapie mit kurativer Intention auf Basis einer retrospektiven Analyse eines Kollektivs von 44 Patientinnen mit Plattenepithel- (82 %) und Adenokarzinomen (18 %) und histologisch gesicherten paraaortalen Metastasen.

Bei allen Patientinnen wurden die LK-Metastasen histologisch gesichert, im Mittel wurden 17 LK entfernt bei 40 Patientinnen erfolgte die LAE laparoskopisch. **Therapie:** EBRT 50,4 Gy für die paraaortalen und pelvinen Lymphabflüsse und den Tumor, überwiegend als IMRT, plus MRT-geplante Brachytherapie mit 5–6 Einzeldosen von 5 Gy bis 25–30 Gy. **Resultate:** 83 % lokoregionäre Kontrolle nach 5. J. OS nach 5 J. 54 %. Todesursache überwiegend Metastasen. Insgesamt blieben 43/44 Patientinnen paraaortal tumorfrei.

Schlussfolgerung: zwar kleine Fallzahl, aber exzellente pelvine und paraaortale Kontrolle und Langzeitüberlebensraten von über 50 % (Marnitz, Strahlentherapie Onkol, 2015).

Chemotherapie

Alleinige Chemotherapie

Die alleinige medikamentöse Therapie spielt nur eine untergeordnete Rolle in der Primärsituation. Hier sind verschiedene Cisplatin-Kombinationen mit Paclitaxel, Vinorelbin, und Topotecan getestet worden (Monk, JCO, 2009). Die Kombinationstherapien unterscheiden sich nicht wesentlich in ihrer Wirksamkeit, wobei nur die Kombination aus Cisplatin mit Topotecan einen Überlebensvorteil gegenüber der Cisplatin-Monotherapie gezeigt hat (Long, JCO, 2005). Die Ergänzung zur Kombinationstherapie mit Cisplatin und Paclitaxel mit der gerichteten Antikörpertherapie mit Bevacizumab in der metastasierten beziehungsweise Rezidivsituation zeigte einen statistisch signifikanten aber geringen Überlebensvorteil (13,3 Mon. vs. 17 Mon.; HR 0,71) bei erhöhtem Nebenwirkungsspektrum in der metastasierten Situation.

Chemotherapie im Rahmen der definitiven Radiochemotherapie

40 mg/m²/d Cisplatin, 1-mal wöchentlich über 5 Wo.

Chemotherapie im Rahmen der adjuvanten Radiochemotherapie

Platinhaltige Chemotherapie z. B.: analog definitiver Radiochemotherapie oder z. B. bei Adenokarzinom: Empfehlung nach Dunst, 2001: jeweils in Wo. 1 und 5 der RT an d 1–5 20 mg/m²/d Cisplatin und kontinuierlich 5-FU 4.000 mg/m²/120 h. Entspricht aber nicht dem original Peters-Schema. Das wäre: 1 × 70 mg/m²/d Bolus-Cisplatin an d 1 und 5-FU 4.000 mg/m² über 96 h alle 3 Wo., insgesamt 4 Zyklen, wobei der 1. und der 2. Zyklus parallel zur RT gegeben werden (**cave: erhöhte Toxizität!**).

Ob nun 5-FU in der adjuvanten Situation notwendig ist, ist noch nicht untersucht, bei Adenokarzinomen könnte 5-FU aber evtl. wichtig sein!

Auf der Basis einer 4-armigen randomisierten Studie in den Stadien IIB–IVA (Lorvidhaya, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003) ist auch der Einsatz von Mitomycin C und oralem 5-FU-Pro-Drug möglich. Die Ergebnisse waren den bisherigen mit Cisplatin

hinsichtlich Kontrolle und Toxizität vergleichbar, die simultane RChT war der alleinig adjuvanten ChT nach RT überlegen.

Carboplatin kann ggf. als Alternative bei Kontraindikation gegen Cisplatin eingesetzt werden. Es gibt keinen systematischen Vergleich Cisplatin/Carboplatin, allerdings scheint Carboplatin in der metastasierten Situation weniger effektiv als Cisplatin, die gleichzeitige Anwendung von Carboplatin (Hämatotoxizität!) und großvolumiger Beckenbestrahlung dürfte problematisch sein!

MERKE

Bei HDR-Brachytherapie keine ChT an Brachytherapie-Tagen.

Rezidive

Kleine zentrale Rezidive bis 2–3 cm ohne vorherige RT: definitive RT, resultiert in 40 % 5-JÜ.

Rezidiv nach RT: ggf. Exenteration, aber auch dann selbst bei LK-neg. Patientinnen nur ca. 30 % 5-JÜ; ggf. Chemotherapie und Reevaluation lokaler Therapieoptionen (OP-oder RE-RT). Patienten entwickeln meist in kurzer Zeit Fernmetastasen.

18.5 Radiotherapie

18.5.1 Technik

Teletherapie (EBRT) Becken

Generell: IMRT/VMAT/IGRT – mit gefüllter Blase, insbesondere bei primärer RT. Signifikant reduzierte Toxizitätsraten im Vergleich zur 3-D-Mehrfeldertechnik (Qiao, Oncol Lett, 2016); diese wird daher nur ausnahmsweise eingesetzt, falls IMRT/VMAT nicht machbar.

Dosis EBRT (gilt für postop. und primäre): 45–50,4 Gy in 1,8 Gy Einzeldosis, evtl. Aufsättigung der Parametrien je nach Befall, ggf. Boost kleinvolumig auf R1- oder Resttumoregion. Bei interstitieller Brachytherapie, kein parametraner Boost durch EBRT.

Zielvolumen bei primärer RT (Lim, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011):

- Zervix, Uterus je nach Abgrenzbarkeit des Tumors
- Parametrien

- LK der Iliaca communis, externa und interna sowie präsakrale LK
- Vagina: oberes Drittel bis obere Hälfte, falls kein oder minimaler Befall
- Bei Befall des oberen Drittels: $\frac{2}{3}$ der Vagina, bei ausgedehntem Vaginalbefall: ganze Vagina

Zielvolumen EBRT bei adjuvanter RT (Small, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008):

- Vagina bis 3 cm unterhalb der Vaginalmanschette (Vaginalmarkierung, s. o.)
- Paravaginale/parametrische Region
- LK der Iliaca communis, externa und interna

Risikostrukturen:

- Bowel Bag: lateral: Knochen und Muskulatur; ventral: Bauchwand; dorsal: Knochen; kaudal: ca. 2 cm unterhalb der letzten sichtbaren Darmschlinge; kranial: 1–1,5 cm oberhalb (Dominello, Practical radiation oncology, 2014)
- PTV, je nach Einschätzung der Motilität
- Sigma: vom anorektalem Übergang bis Colon ascendens
- Rektum: Analrand bis zum sigmoidalen Übergang Anus
- Dünndarm: Einzelschlingen (ca. 30 min nach KM-Gabe)
- Blase: Ganzes Organ, auch außerhalb PTV
- Vagina: dto., nach Markierung
- Ovarien falls sichtbar

Dose-Constraints-EBRT:

- Dünndarm-Einzelschlingen: $V_{15 \text{ Gy}} < 120 \text{ m}^3$ (Marks, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010)
- Bowel Bag:
 - $V_{40 \text{ Gy}} < 170 \text{ m}^3$ [Marks, IJROBP, 2010]
 - $V_{45 \text{ Gy}} < 100 \text{ m}^3$ ideal, wohl bis $< 195 \text{ m}^3$ (Marks, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010)
 - $V_{50 \text{ Gy}} < 5 \%$
 - $D_{\text{mean}} < 30 \text{ Gy}$, $D_{\text{max}} < 50 \text{ Gy}$ (Simpson, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012)
- Rektum/Sigma: $V_{40 \text{ Gy}} < 70 \%$
- Blase: $V_{30 \text{ Gy}} < 60 \%$, $V_{50 \text{ Gy}} < 30 \%$
- Vagina und Ovarien: ALARA

Brachytherapie

1913 erste Radiumeinlagen durch Döderlein, dann Entwicklung der Stockholmer Methode, 1919 Etablierung des Pariser Systems, 1938 des Manchester-Systems.

Dosierung nach ICRU-Report 38 von 1985 und gemäß DIN 6827-3.

Isotope mit verschiedenen Dosismaten werden verwendet; diese unterscheiden sich stark in der biologischen Wirkung und erfordern daher **unterschiedliche Applikationsmodi:**

- **Low Dose Rate (LDR): 0,4–0,8 Gy/h**, Cs-137 (früher Ra-226), 2 Fraktionen, Abstand 10 d.
- **High Dose Rate (HDR) > 0,2 Gy/min**, d. h. > 12 Gy/h, Ir-192, 10–15 min./Applikation (Vorteil gegenüber LDR: geringere Gefahr des Verrutschens, Dosioptimierung bei schrittbewegter Quelle), 4–7 Applikationen à 5–8 Gy (Nachteil gegenüber LDR: geplante Bestrahlungsgeometrie muss öfter reproduziert werden), u. U. mehrfache Narkose notwendig. Alternativ Einbringung einer Zervixhülse, dann sind mehrere Applikationen unproblematischer.
- **Spezialtechnik: Pulsed Dose Rate (PDR).** Hier handelt es sich um eine gepulste HDR-Bestrahlung mit Pulsen von 0,5 Gy, 1-mal pro Stunde. Die biologische Wirkung der PDR-Therapie ist bei gleichen Nominaldosen etwa vergleichbar der LDR-Bestrahlung. PDR verbindet damit die biologische Charakteristik von LDR mit deutlich erleichterter Pflegearbeit, da die Strahlung nur 1-mal kurz pro Stunde aktiviert wird und die Patientin dazwischen zugänglich ist.

M E R K E

Als Faustregel gilt: Im typischen LDR-Bereich mit 0,5 Gy/h sind die kontinuierlich applizierten Nominaldosen in etwa biologisch äquivalent zu den applizierten Nominaldosen einer konventionellen Fraktionierung mit 2 Gy/d.

Dies gilt bei höheren Dosisleistungen nicht mehr! Da die HDR-Dosisleistung dem 100-Fachen der Radiumdosisleistung entspricht, ist die HDR-Dosis relativ 1,3- bis 1,6-mal wirksamer als LDR, da die Zellen nicht mehr wie bei LDR den subletalen Strahlenschaden reparieren können. Daher ist im Allgemeinen die applizierte HDR-Dosis 0,5- bis 0,6-mal die applizierte LDR-Dosis!

Ausnahme ist PDR (gepulste HDR-Bestrahlung): Bei Pulsen von 0,5 Gy/h sind die nominalen PDR-Summendosen äquivalent zur nominalen LDR-Dosis.

Historische Entwicklung der Brachytherapie und der Dosimetriesysteme

Da zurzeit der Entwicklung der Brachytherapie keine rechnergestützte dreidimensionale Bestrahlungs-

planung zur Verfügung stand, wurden unterschiedliche Dosimetriesysteme entwickelt, die durch Anwendung fester, geometrisch definierter Applikationssysteme bei Einhaltung dieser Vorschriften die einfache Bestimmung der räumlichen Dosisverteilung aus der verwendeten Geometrie und Primäraktivität der Strahler für die LDR-Brachytherapie ermöglichten. Dazu gehörten die **Pariser Technik** (Regaud), die **Manchester-Technik** (Tod, Paterson, Raumausnutzungsmethode) sowie die **Stockholm-Technik** (Forsett, Heymann, Raumanpassungsmethode).

Heute setzt sich aufgrund der kürzeren Behandlungszeit mehr die **HDR-Afterloading-Brachytherapie** durch. Verschiedene Applikatoren, wie z. B. Mehrweg-Applikatoren, teilweise mit Abschirmungen, sowie Ring- bzw. Zylinder-Stift-Applikatoren, werden verwendet. Der Einsatz einer Zervixhülse unter Narkose bei der ersten Brachytherapie ermöglicht dann die weiteren Brachytherapien ohne Vollnarkose.

Charakteristika der verschiedenen Systeme in der gynäkologischen Brachytherapie:

- **Pariser Technik:** Quelle rechts und links vaginal, jeweils laterokranial und intrauterine Quelle.
- **Manchester-Technik:** Verwendung zweier spreizbarer Ovoides für das Scheidengewölbe ursprünglich zur Dosiserhöhung an der Beckenwand wegen Orthovolttechnik, keine RT der restlichen Vagina. Problem: HDR mit Ovoiden kann Dosis Spitzen in der Blase erzeugen; zudem gibt es heute durch die Megavolttherapie kein Problem mit der Tiefendosis. Bei Verwendung von Ovoiden gilt: immer größtmögliche Ovoides benutzen.
- **Essener Methode:** Zylinder-Stift-Applikator, Dosierung nach Risikoorganen, nicht nach Rezidivrisiko. Der Abstand Rektummukosa zu Applikator beträgt ca. 2 cm bei intakter Zervix (daher entspricht die Dosis dort auch der an Punkt A bei symmetrischer Applikation). Eine Belastung von 5 ml Rektummukosa mit $3 \times 6,5\text{--}7\text{ Gy}$ in wöchentlichen Abständen ist tolerabel (+ 36 Gy Teletherapie-Box ergibt nämlich eine resultierende Gesamtdosis am Rektum von ca. 60 Gy). Bei Tumorbefall der Zervix oder Infektion kann der Abstand zum Rektum u. U. geringer sein, daher ggf. Dosisreduktion notwendig.

Angestrebte Tumordosis **80 Gy**, max. tolerable Blasen-/Rektumdosis **< 60–70 Gy**.

Zielvolumen der Brachytherapie: Zervix, benachbartes Korpus, kraniale Vagina, Parametrien.

Risikoorgane der Brachytherapie: Sigma, Rektum, Zäkum, Dünndarm, Blase, Ureter, Urethra, kaudale Vagina.

Die Dosierung wurde früher gemäß ICRU 38 vorgenommen, aber die Dosis an Risikoorganen wurde auf diese Weise unterschätzt. Daher wird diese Methode heute eigentlich nicht mehr benutzt.

Verbreitet ist die Dosierung nach Referenzpunkten A + B (Manchester, Tod und Meredith, 1938) und VA 1–5 (Rotte, 1980):

Punkt A repräsentiert die **Tumor-Minimaldosis** in der **Parazervikalregion**, Ureterdosis (ursprünglicher Zweck von Punkt A) und außerdem die **Rektum-/Blasenmaximaldosis** bei Essener Methode. Lokalisation: 2 cm kranial und 2 cm lateral der Portio (Abstand Septum zur Blase 5–20 mm, zum Rektum 10–16 mm).

Punkt B: Lokalisation: 5 cm lateral der Mittellinie bzw. 3 cm lateral von Punkt A. Gibt die Dosis an der **Beckenwand** und **mittlere Belastung der Risikoorgane** wieder.

Wenn Uterus verkippt, wandert Punkt A mit, wohingegen Punkt B von der Körpermitte aus gemessen wird und daher relativ zur Beckenwand stabil bleibt. Bis zu 20 % der Brachytherapie-Dosis von Punkt A kommen an der Beckenwand an.

Bei einer **Dosis von 7 Gy/Fraktion in Punkt A** beträgt die **Dosis in Punkt B etwa 2 Gy/Fraktion** → Im Bereich der meisten Normalgewebe herrscht also konventionelle Fraktionierung. Wird mit einem Zylinder-Stift-Applikator gearbeitet, dann ist die Dosierung im **vaginalen Anteil** so zu wählen, dass **5 Gy in 5 mm Gewebstiefe** ankommen (d. h. bei 3-Wege-Applikator 5 mm vor der Applikatoroberfläche; bei Ring-Stift-System ist durch Packung die Vaginalschleimhaut weiter distanziert, prinzipiell gilt aber das Gleiche).

Es können Messsonden in Rektum und Blase eingebracht werden, im Rektum maximal 40–60 % der Maximaldosis. Durch die 3-D-geplante Brachytherapie ist die Notwendigkeit unklar. Kann noch zur Qualitätssicherung genutzt werden, allerdings ist die stabile Positionierung aufgrund der Organmotilität unsicher.

Dosierung exemplarisch

- **IB₁, IIA, IIB (< 4 cm):**
 - Die **Brachytherapie-Dosis** (HDR) sollte **35–45 Gy** in 5–6 Fraktionen (ED an Punkt A ca. 7 Gy) betragen! Früher (und in den USA): 2×20 Gy LDR, wohl angesichts o. g. Faktors zwischen LDR und HDR weniger radikal.
Beispiel: 4er-Box 20 Gy, dann ap/pa mit Mittelblock (MB) 20 Gy, parallel zur Bestrahlung mit Mittelblock (1-mal/Wo., jeweils zur Wochenmitte) $5 \times 7,5$ Gy Brachytherapie (= 37,5 Gy an Punkt A, entspricht $5 \times 1,6$ Gy = 8 Gy an Punkt B).
 - **Gesamtdosis** daher ca. **57 Gy** nominal (biologisch 75 Gy) an **Punkt A** sowie **ca. 45–50 Gy** (physikalisch = biologisch) an **Punkt B**.

MERKE

An Brachytherapietagen keine EBRT!

- **IB₂ und IIB (> 4 cm), IIIA, IIIB**
 - Die **Brachytherapie-Dosis** (HDR) sollte **20–30 Gy** in 3–4 Fraktionen (ED an Punkt A ca. 7 Gy) betragen.
Beispiel: 40 Gy perkutan, dann ap/pa mit MB („Parametrien-Boost“) 10 Gy (also bis 50 Gy, wenn Parametrien nicht befallen) bzw. 20 Gy (also bis 60 Gy bei Befall der Parametrien), parallel zum Parametrien-Boost (1-mal/Wo., jeweils Wochenmitte) $3 \times 7,5$ Gy Brachytherapie an Punkt A (= 22,5 Gy an Punkt A, entspricht $3 \times 1,6$ bzw. GD 4,8 Gy an Punkt B).
 - **Gesamtdosis** daher ca. **62 Gy** (biologisch 75 Gy) an **Punkt A** und **55 bzw. 65 Gy** (physikalisch = biologisch) an **Punkt B**.
- **Postop. RT nach Wertheim-Meigs-OP:** 50,4 Gy, bei Vaginalbefall (R1) $1 \times 7,5$ Gy mit Kolpostat (Dosierung auf 5 mm Entfernung von Applikatoroberfläche) ergibt ca. 65 Gy biologisch äquivalente Dosis am Scheidenstumpf.
- **Präop. RT bei IB₂:** 50,4 Gy, Box bis L5, anschließend 1×5 Gy (Punkt A) intrazervikale Brachytherapie ergibt ca. 57 Gy biologisch äquivalente Dosis am Tumor und ca. 52 Gy im Bereich der LK-Stationen.

Bildgestützte Brachytherapie

Durch die modernen Bestrahlungstechniken werden die o. g. Verfahren zunehmend abgelöst. Auch bei der Brachytherapie sollte sich die Planung nach der Zielvolumendefinition (GTV und CTV) und Dosistoleranzen der Risikostrukturen richten. Durch die GEC-ESTRO wurde eine dementsprechende Richtlinie entwickelt und soll der neue Therapiestandard für die kurative Strahlentherapie des Zervixkarzinoms werden. Dies führt zu einer Vereinheitlichung der Dosisverschreibung und ermöglicht die bessere Abschätzung der applizierten Gesamtdosis durch EBRT und Brachytherapie. Der zeitliche und logistische Aufwand ist erheblich größer. Die bisher publizierten Daten zeigen eine deutlich besserer lokale Kontrolle (> 90 % nach 3 J. IB2-IIIB; Pötter, 2011).

Medizinisch-physikalische Bestrahlungsplanung:

Neben der klinischen Untersuchung und Dokumentation der makroskopischen Tumorausdehnung vor und während der Bestrahlung, sind bildgebende Verfahren insbesondere das **MRT** durchzuführen. Das MRT ist das Verfahren der Wahl, um die Tumorausdehnung zu bestimmen. Im CT lassen sich Infiltrationen nur schlecht abgrenzen. Es eignet sich aber gut, um Risikostrukturen zu definieren. In der Regel werden beide Verfahren kombiniert. Bisheriger Standard war die röntgengestützte Rechnerplanung, nun sollte eine **schnittbildgestützte 3 D-Rechnerplanung** erfolgen.

Hier stellte die Entwicklung von **MR-gängigen Applikatoren** einen entscheidenden Fortschritt dar, da auch die Brachytherapie auf Basis des MRT geplant werden kann. Hinzu kommt die Anwendung von interstitiellen Applikatoren, die bei ausgedehnten Tumoren in das befallene Parametrium zusätzlich eingebracht werden können und damit eine bessere Dosisabdeckung unter Schonung der Risikostrukturen ermöglichen.

Zielvolumen:

Definiert wird ein **Hochrisikobereich** (HR), der das GTV erfasst ohne Sicherheitssäumen (HR-CTV = GTV). Hier werden Dosen von 75–90 Gy angestrebt.

Der **intermediäre Risikobereich** (IR) schließt das HR-CT mit Sicherheitssäumen von 10–15 mm ein (Richtung Parametrien, Vagina und Corpus). Es werden Dosen von 60 Gy angestrebt.

Bei kleinen Tumoren (2–3 cm) inkludiert das HR-CTV immer die gesamte Zervix, die Definition des IR-CTV bleibt identisch.

Die ZV-Definition orientiert sich an der aktuellen Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der Brachytherapie. **Es soll aber auch bei Komplettremission immer die gesamte Zervix behandelt werden.** Für die ZV-Definition orientiert man sich am MRT, d.h. pathologische Veränderungen, sogenannte Grey Zones werden in das HR-CTV eingeschlossen.

Bei schlechtem Ansprechen und verbleibenden Parametranen-Befall kommt eine zusätzliche interstitielle Brachytherapie der Parametrien zum Einsatz, da durch die konventionellen Applikatoren das ZV unter Einhaltung der Dose Constraints nicht ausreichend möglich ist.

Dosierung:

- Die Dosierung der Brachytherapie sollte so geplant werden, dass die Summe von EBRT und BT am Tumor als EQD2 (bei $\alpha/\beta = 10$ Gy) berechnet wird.
- $\geq 80\text{--}85 \text{ Gy}_{\alpha/\beta 10}$ bei Resttumor < 4 cm (zum Zeitpunkt des BT-Beginns).
- $\geq 85\text{--}90 \text{ Gy}_{\alpha/\beta 10}$ bei Resttumor > 4 cm.
- Wenn möglich sollte bei der Brachytherapie die Dosierung so erfolgen, dass mind. 90 % des GTVs die Verschreibungsdosis erhalten (D_{90}). Falls technisch nicht machbar, kann ersatzweise auf Punkt A dosiert werden. In jedem Fall soll die Dosis am Punkt A dokumentiert werden.

Gängige Fraktionierungsschemata sind (Viswanathan, Brachytherapy, 2012):

- 5×5 Gy bei EQD2 $31 \text{ Gy}_{\alpha/\beta 10}$
- 6×5 Gy bei EQD2 $38 \text{ Gy}_{\alpha/\beta 10}$
- 4×7 Gy bei EQD2 $40 \text{ Gy}_{\alpha/\beta 10}$

Dose Constraints bei primärer kombinierter RT (EBRT + BT) (Viswanathan, Brachytherapy, 2012; bei $\alpha/\beta = 3$, D_{2cc} = bezogen auf 2 m^3 Organvolumen):

- Blase: EQD2 $\leq 90 \text{ Gy}_3$
- Rektum: EQD2 $\leq 75 \text{ Gy}_3$
- Sigma: EQD2 $\leq 75 \text{ Gy}_3$

Diese Art der Dosisberechnung ist approximativ (Worst Case) und nur bedingt realistisch, da die „volle“ Nominaldosis im PTV der EBRT als Additionsparameter für die OAR zugrunde gelegt wird.

18.6 Ergebnisse

Primäre RT: FIGO-Stadien I/IIA 82 % 5-JÜ, Stadien IIB/III 56 % 5-JÜ.

Alleinige OP: FIGO-Stadien I/IIA 85–93 % 5-JÜ (aber mehr pelvine Rezidive, daher Rationale für postop. RChT in Hochrisikosituation, detaillierte Diskussion s. o.)

5-JÜ

- **IA:** 95–100 %
- **IB:** 70–80 %
- **IIA:** 60–70 %
- **IIB:** 60–65 %
- **IIIB:** 25–48 %
- **IVA:** 18–34 %

Alleinige EBRT ergibt $\frac{2}{3}$ der Überlebensraten von EBRT in Kombination mit Brachytherapie.

Prognose sehr schlecht bei HIV-Assoziation.

18.7 Nebenwirkungen/ Aufklärung

Potenzielle Komplikationen: 2 % Perforationen, 25 % Fieber, Diarrhö.

Ansonsten Bauchkrämpfe, Proktitis, Zystourethritis, Hämaturie, Vaginitis (Spülung mit $1 : 5 \text{ H}_2\text{O}_2 : \text{H}_2\text{O}$, Östrogencreme), Rektumstenose, Ulkus, Darmverschluss, chronische Zystitis, Inkontinenz, Urethralstriktur, Vaginalstenose, Beinödem, Fistelung, Dyspareunie (30 %), Störung der Hormonproduktion/Ovarfunktion.

Inzidenz der Spätfolgen:

- Stadien FIGO I/IIA: 3–5 %
- Stadien FIGO IIB/III 10–15 %

18.8 Besonderheiten

- Kleinzelliges Karzinom: Behandlung wie Lunge (SCLC), häufig LK pos. (50–65 %) und M + , daher 2- bis 3-mal ChT (Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin), dann RT entsprechend FIGO-Stadium, ggf. prophylaktische Ganzhirn-RT.
- Zervixkarzinom und Schwangerschaft: Konisation möglich, aber 20 % Blutungen, 20 % Aborte, 20 % Frühgeburten. Alternativ Punch-Biopsie (weniger invasiv, weniger zuverlässig). Im letzten

Trimenon vorgezogene Sectio, z. B. 34.–

35. Schwangerschaftswoche, vorher besser Abbruch und schnelle Therapie.

- Nach pelviner RT seltener Mammakarzinom wegen Ovarialablation (Storm, 1988).
- Nach Brachytherapie allein mehr Leukämien als nach Brachytherapie + EBRT (Erklärungsansatz: geringere Dosis am Knochenmark, daher mehr Mutationen, Zelltod seltener).
- Einfluss der Gesamtbehandlungszeit auf das Ergebnis: 1 % Verlust von Tumorkontrolle pro Tag, um den sich die Therapie jenseits von 30 Tagen Gesamtbehandlungsdauer noch verlängert.
- Lokale Kontrolle wesentlich für Überleben, kaum suffiziente Salvage möglich, max. 20 % 5-JÜ bei Rezidiv.
- Bei **Blutungen** ist die Brachytherapie nur sinnvoll und indiziert, wenn es sich um eine kapilläre Blutung handelt, bei arteriellen Blutungen wird Leck u. U. eher größer.

LITERATUR

- Dimopoulos J, Petrow P, Tanderup K, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2012;103:113–22.
- Haie-Meder C, Pötter R, van Limbergen E, et al. Recommendations from the gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group: 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* 2005;74:235–45.
- Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO working group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2010;96:153–60.
- NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines) 1.2018 Cervical Cancer.pdf. 2018 25.10.2017]; Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.
- Pötter R, Haie-Meder C, van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose – volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78:67–77.
- S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom Version 1.0 – September 2014. AWMF-Registernummer 032/033OL.

19

Katja Lindel

Vaginalkarzinom

19.1 Allgemeines

19.1.1 Vorkommen

Altersgipfel: 50–70 Jahre. **Inzidenz:** Selten, macht nur 1–2 % der gynäkologischen Tumoren aus, meist im oberen Vaginadrittel lokalisiert. Vaginalkarzinome unterscheiden sich im Wachstumsmuster durch oberflächliches Wachstum (5–10 %), exophytisch (50–70 %) und multifokales Wachstum (40–50 %).

19.1.2 Prophylaxe

Der Impfstoff Gardasil ist seit 2006 in Deutschland zugelassen und wendet sich gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18, die insgesamt etwa 70 % aller Gebärmutterhalskarzinome auslösen und (HPV 6 und 11) 90 % der Genitalwarzen verursachen. Neben der im Beobachtungszeitraum vollständigen Prävention von Zervixkarzinomen konnte in einer anderen Studie (Future II) auch eine Protektion gegenüber Vaginal- und Vulvakarzinomen nachgewiesen werden.

19.1.3 Metastasierung

Tumoren im oberen Vaginadrittel metastasieren bevorzugt in pelvine LK, Tumoren des unteren Vaginadrittels bevorzugt in inguinale LK.

19.2 Histologie

- 80–85 % Plattenepithelkarzinome (vorwiegend in älteren Patientinnen)
- 10–15 % Adenokarzinome (vorwiegend in Patientinnen < 20 J.)
- 2–3 % Sarkome und Melanome
- 1–2 % andere

19.3 Staging

➤ **Tab. 19.1** zeigt das Staging nach TNM und FIGO.

NI: Metastasen in Leisten-LK oder Beckenlymphknoten.

LK-Inzidenz:

- **Pelvin:** Stadium I 14 %, Stadium II 32 %, vaginaler Vollbefall 67 %
- **Inguinal:** Bei Lage im oberen und mittleren Drittel 0 %, im unteren Drittel 38 %

19.4 Therapie

19.4.1 Operation

- VAIN 1: Beobachtung oder Exzision
- VAIN 2: Beobachtung oder Exzision; bei inoperablen Patientinnen Brachytherapie
- Stadium 1: kleine Läsion unteres Drittel: Exzision weit im Gesunden, ggf. Kolpektomie
- Kleine Läsion obere zwei Drittel: Resektion der Parakolpien, Sicherheitsabstand 2 cm, bei einem Tumorsitz im oberen und mittleren Drittel ggf. in Analogie zu einem Zervixkarzinom mit radikaler Hysterektomie, iliakaler und u. U. paraaortaler Lymphadenektomie
- Stadium II und III: ➤ Kap 19.4.2
- Stadium IV: Exenteration

Tab. 19.1 Staging nach TNM und FIGO

TNM	FIGO	Charakteristika
Tis	0	Carcinoma in situ
T1	I	Begrenzt auf Vaginalwand
T2	II	Befall von Paravaginalgewebe, aber keine Ausdehnung auf Beckenrand
T3	III	Tumor erreicht Beckenrand
T4 oder M1	IV IVA IVB	Außerhalb des Beckens, Befall von Blase oder Rektum Organbefall außerhalb des Beckens per continuitatem Fernmetastasen

19.4.2 Radiotherapie

Primär:

- **VAIN 2 und 3:** Sofern keine Exzision erfolgen kann: alleinige Brachytherapie.
- **Stadium I:** Falls keine Operation möglich ist, ist eine alleinige Brachytherapie ausreichend, eine zusätzliche perkutane RT erhöht die Lokalkontrolle von 80–100 % nicht (DKG, Perez 1999) Devita: OP, wenn Hinterwand des oberen Drittels befallen. Ansonsten RT Therapie der Wahl, da die notwendige Radikalität einer Operation eine totale Vaginektomie oder sogar eine Exenteration erfordert. In einer kleinen Serie (wie immer bei Vaginalkarzinomen) erreichte die Operation eine 5-JÜ-Rate von nur 56 %. In den Bestrahlungsserien erreicht man 75–95 %.

Stadium II und III: Primäre kombinierte Radiotherapie + Cisplatin ist einer (ausgedehnten) Operation überlegen. Die Ergebnisse der RT sind mindestens so gut wie die der OP. Letztere erfordert wegen der notwendigen Radikalität eine totale Vaginektomie oder sogar eine Exenteration. Neben der Tumorgöße hat die Bestrahlungsdosis einen Einfluss auf die lokale Kontrolle. Die primäre Radiochemotherapie erzielt eine sehr gute lokale Kontrolle, wenn eine Dosis von mindestens 70–85 Gy (EQD2) im Primärtumor verabreicht wird (Greenwalt, American journal of clinical oncology, 2015; Lian, Gynecol Oncol, 2008; Dalrymple Int J Gynecol Cancer 2004; [Hiniker, Gynecol Oncol, 2013](#); Lalscia, Anticancer research, 2016). Diese kann durch eine perkutane Strahlentherapie, die Brachytherapie oder durch eine Kombination aus perkutaner Therapie und Brachytherapie bzw. modernen stereotaktischen Verfahren erreicht werden (de Crevoisier, Radiology and Oncology, 2007; [Damast, Oncol Rep, 2016](#)). Retrospektive Daten zeigen, dass die Überlebensrate sinkt, wenn Dosen im Tumor von < 70 Gy zur Anwendung kommen (Lian, Gynecol Oncol, 2008). Radiochemotherapie kann analog der Behandlung von Zervix- oder Vulvakarzinomen durchgeführt werden, abhängig von HPV-Status, Tumorsitz oder Risikofaktoren. Von Rajagopalan et al. zeigte durch Auswertung einer Datenbank mit 13.689 Patientinnen, diagnostiziert zwischen 1998 und 2011, dass der Einsatz der Radiochemotherapie

das mediane Gesamtüberleben von 41,2 auf 56,2 Monate verlängerte (Rajagopalan, Gynecol Oncol, 2014). Ein prospektiver Nachweis fehlt.

- **Stadium IVA:** Wie Stadium III. Wenn aber eine Blasen- oder eine Rektumscheidenfistel vorliegt, Exenteration.

Adjuvante bzw. postoperative RT: Indikation analog Vulvakarzinom bei befallenen Lymphknoten, Kapseldurchbruch oder knapper Absetzungsrand pT2b (einwachsen in umliegendes Gewebe), Verzicht auf LNE (DKG-Richtlinien).

19.5 Radiotherapie

19.5.1 Vorgehen

Alleinige Brachytherapie für VAIN 2/3 (Vagina GD 60 Gy, Tumor 60–85 Gy Oberflächendosis) und nicht infiltrierende Tumoren

- < 0,5 cm: gesamte Vagina Oberflächendosis 65–80 Gy;
- > 0,5 cm: 65–70 Gy in 5 mm Tiefe (entspricht 100 Gy Oberflächendosis); z. B. 8 × 6,2 Gy, 2-mal/ Wo = 49,6 Gy (biologisch ≈ 67 bzw. 92 Gy für $\alpha/\beta = 10$ bzw. 3)

Ansonsten **Standardtherapie** für dickere Läsionen und generell ab **Stadium II:** Kombination von **Brachytherapie** (endovaginal oder interstitiell bei größeren Tumoren) + **EBRT** (3-D oder bevorzugt IM-RT unter Einschluss der pelvinen und – bei Befall des mittleren und unteren Vaginadrittels – inguinalen LK). Brachytherapie-Boost unter der Einhaltung der GEC-ESTRO-Kriterien für Risikostrukturen (3-D-geplant!) als Boost sequenziell; z. B. **Wiener HDR-Brachytherapie-Schema:**

- Primäre Brachytherapie: 5–6 × 5–7 Gy in 5 mm Gewebetiefe (entspricht Oberflächendosis 8–12 Gy)
- Kombinierte EBRT (IMRT) + Brachytherapie: EBRT 45–50 Gy + Brachytherapie 3–4 × 5–7 Gy, dosiert auf 5 mm Gewebetiefe oder auf CTV bei interstitieller Applikation: isoefektive Gesamtdosis 75–90 Gy.

Stadium II

Zielvolumen EBRT

Das Zielvolumen ist im Wesentlichen analog zum Vulva- oder Zervixkarzinom abhängig vom Tumorsitz.

Bei Tumoren im mittleren und unteren Drittel müssen die Leisten mit eingeschlossen werden. Die paraaortalen LK werden nur bei manifestem Befall miterfasst. Zur Bestrahlungsplanung sollte ein aktuelles MRT-Becken vorliegen.

CTV schließt das GTV plus einen Sicherheitssaum von 1–2 cm ein. Bei großen Läsionen oder multifokalem Wachstum sollte die gesamte Vagina eingeschlossen sein. Abhängig von der Tumorausdehnung müssen auch die Parametrien, paravaginales Weichgewebe oder Vulva im CTV eingeschlossen sein. CTV der LAW schließt die zugehörigen LK-Stationen mit entsprechendem Sicherheitssaum ein (Konsensusleitlinie: Gaffney, 2016).

Beckenlymphknoten

Mindestens 45–50 Gy, bei Befall 55–60 Gy.

19.6 Ergebnisse

5-JÜ bei primärer RT beträgt für

- FIGO I 70 %,
- FIGO II 45 %,
- FIGO III 25 % und
- FIGO IV < 20 %.

Bei Lokalisation im oberen Vaginadrittel sind die Ergebnisse günstiger als bei kaudalen Lokalisationen.

19.7 Nebenwirkungen/ Aufklärung

Nebenwirkungen/potenzielle Komplikationen: Vaginalfibrose/Vaginalstenose (Dilatation zur Prophylaxe), Darmschäden, Blasenschäden, Fistelbildung (ca. 4%).

CAVE

Toleranzgefälle der Vaginalschleimhaut von kranial nach kaudal! Kranial ist je nach Autor die Applikation von 75 bis > 100 Gy (2 Gy Tageeseinzeldosis bzw. LDR) möglich, kaudal max. 60–80 Gy (ebenfalls konventionell fraktioniert bzw. LDR). Für HDR müssen diese Daten umgerechnet werden (> Kap. 18). Faustregel für die anzustrebende Tumordosis unter konventioneller Fraktionierung bzw. LDR-Bedingungen im oberen/mittleren/unteren Drittel: 80/70/60 Gy.

LITERATUR

- Damast S, Takiar V, McCarthy S, Higgins SA. Treatment of early stage vaginal cancer with EBRT and MRI-based intracavitary brachytherapy: A retrospective case review. *Gynecol Oncol Rep* 2016;17:89–92.
- GEC-ESTRO Handbook of Brachytherapy: www.estro.org.
- Greenwalt JC, Amdur RJ, Morris CG, et al. Outcomes of Definitive Radiation Therapy for Primary Vaginal Carcinoma. *American journal of clinical oncology* 2015;38(6):583–7.
- Hiniker SM, Roux A, Murphy JD, et al. Primary squamous cell carcinoma of the vagina: prognostic factors, treatment patterns, and outcomes. *Gynecol Oncol* 2013;131(2):380–5.
- ICRU/GEC-ESTRO report 89: www.icru.org; <http://jicru.oxfordjournals.org>
- Mock U, Pötter R, Knocke TH, et al. HDR-brachytherapy with or without external beamradiotherapy in the treatment of primary vaginal carcinoma: results and side effects. *Radioth Oncol* 2000;55(1):43.
- Perez C, Slessinger E, Grigsby PW. Design of an afterloading vaginal applicator (MIRALVA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:1503–8.
- Rajagopalan MS, Xu KM, Lin JF, et al. Adoption and impact of concurrent chemoradiation therapy for vaginal cancer: a National Cancer Data Base (NCDB) study. *Gynecol Oncol* 2014;135:495–502.
- S2K-Leitlinien AWMF Registriernummer 032-042

20.1 Allgemeines

20.1.1 Vorkommen

In den letzten 10 Jahren hat sich die Neuerkrankungsrate verdoppelt. Jüngere Frauen erkranken zunehmend häufiger. *Inzidenz 2010:* 4,6/100.000 und 2014 5,8/100.000. Mittleres Erkrankungsalter 72 Jahre. Die 5-JÜ-Wahrscheinlichkeit über alle Stadien beträgt in Deutschland 71 % (S2k-Leitlinie AWMF 015/059, 1.2).

20.1.2 Risikofaktoren

- HPV-Infektion (HPV 16, 21, 33)
- Rauchen
- Immunsuppression nach Organtransplantation, HIV-Infektion
- Intraepitheliale Neoplasie, Lichen sclerosus
- Krebserkrankungen im Anogenitalbereich

20.1.3 Prophylaxe

Der Impfstoff Gardasil ist seit 2006 in Deutschland zugelassen und immunisiert gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18, die insgesamt etwa 70 % aller Gebärmutterhalskarzinome auslösen und 90 % der Genitalwarzen (HPV 6 und 11) verursachen. Neben der im Beobachtungszeitraum vollständigen Prävention von Zervixkarzinomen konnte in einer anderen Studie (Future II) auch ein Schutz gegen Vaginal- und Vulvakarzinome nachgewiesen werden.

20.1.4 Lokalisation

- 70 % Labien
- 15 % Klitoris

20.1.5 Metastasierung

Relativ häufiger LK-Befall. Zunächst Befall von LK-Station inguinofemoral superfizial, dann inguinofemoral

tief. Meist nur ipsilateraler, seltener kontralateraler Befall. Bei klitoralem Sitz jedoch häufig bilateraler Befall.

Bei klinischer Negativität werden im Verlauf 35 % positiv. Nur 60 % sind histologisch pos., wenn sie klinisch palpabel sind, daher sind bis zu 40 % klinisch falsch positiv. Insgesamt werden bei Erstdiagnose > 30 % pos. LK diagnostiziert.

Bei unilateral befallenen Leisten-LK ist in 15–20 % mit pos. iliakalen/obturatorischen LK zu rechnen, bei bilateralem Leistenbefall in 50 %! Unterhalb 1 mm Infiltrationstiefe werden praktisch keine LK-Metastasen beobachtet, ab 1 mm besteht ein reales Risiko und bei mehr als 3 mm Infiltrationstiefe ist bereits von einem hohen Risiko eines LK-Befalls auszugehen (ca. 30 %).

20.2 Histologie

- Das invasive Vulvakarzinom entsteht aus einer vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN). Es werden zwei Arten unterschieden:
 - Klassische VIN (*Syn.*: Usual VIN, u-VIN): 90 % aller Läsionen, betrifft jüngere Frauen, HPV-positiv
 - Differenzierte VIN (d-VIN): meist bei älteren Frauen, häufig assoziiert mit Lichen sclerosus, HPV-negativ
- Vulvärer Morbus Paget (1 %): obligate Präkanzerose, ausgehend von den follikulo-apokrinen Einheiten der Schweißdrüse der Vulva.
- Verhornendes Plattenepithelkarzinom (60–80 %, betrifft ältere Frauen, eher HPV-negativ).
- Nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom (20–40 % HPV-positiv, jüngere Frauen).
- Basalzellkarzinom: selten, bessere Prognose.
- Verruköses Karzinom: oberflächliche Invasion, selten LK-Metastasen, früher als Buschke-Löwenstein-Tumor bezeichnet.
- Adenokarzinom: sehr selten, unklare Prognose.

20.3 Staging

20.3.1 Primärtumor (TNM)

- **T1 (FIGO I)**, auf Vulva und/oder Perineum begrenzt:
 - T1a (IA): Tumor ≤ 2 cm, Stromainvasion ≤ 1 mm
 - T1b (IB): Tumor > 2 cm, Stromainvasion > 1 mm
- **T2 (FIGO II)**: Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: unteres Drittel der Urethra, der Vagina oder des Anus.
- **T3 (FIGO IVA)**: Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: obere zwei Drittel der Urethra, der Vagina. Blasen-, Rektummukosa oder Fixation am Knochen.

20.3.2 Lymphknoten

- **N0: keine regionären LKN1**: regionäre LK:
 - **N1a (IIIA[ii])**: 1 oder 2 LK-Met $< 0,5$ cm
 - **N1b (IIIA[i])**: 1 LK-Met $> 0,5$ cm
- **N2**: regionäre LK:
 - **N2a (IIIB[i])**: ≥ 3 LK $< 0,5$ cm
 - **N2b (IIIB[ii])**: ≥ 2 LK $\geq 0,5$ cm
 - **N2c (IIIC)**: LK mit extrakapsulärer Ausbreitung
- **N3 (IVA[ii])**: fixierte oder ulzerierte regionäre LK

20.3.3 Fernmetastasen

M1: Fernmetastasen (dazu zählen auch pelvine LK-Metastasen).

20.3.4 Prognosefaktoren

Tumorstadium, Nachweis von LK-Metastasen, Größe der LK-Metastasen, extrakapsuläre Ausbreitung, Zahl der LK-Metastasen.

Erhöhtes Lokalrezidivrisiko: R1- oder R2-Situation, allerdings wird die Bedeutung des Absetzungsrandes diskutiert, da sich die OP-Techniken verändert haben. In Studien variiert der Abstand zwischen 0,8 und 2 cm. Aktuell sollte ein Abstand von mind. 0,3 cm erreicht werden.

Peritumorale VIN korreliert mit höheren Rezidivraten, ist allerdings auch mit größeren Tumoren assoziiert.

Prognostische Bedeutung ist aufgrund fehlender Daten für folgende Faktoren unklar: Perineural-Status, L-Status, V-Status, Grading, Wachstumsmuster des Primärtumors.

20.4 Therapie

20.4.1 Therapie des Primärtumors

- **T1**: Unifokale Läsionen sollten durch eine radikale lokale Exzision entfernt werden.
- **T2**:
 - Radikale lokale Exzision: Vulvektomie unter Mitresektion der befallenen Strukturen von Urethra, Vagina und Anus
 - Alternativ, falls die OP die Kontinenz gefährdet, eine primäre Radio(chemo)therapie
- **T3 (FIGO IVA)**:
 - Primäre Radio(chemo)therapie.
 - Alternativ: neoadjuvante Radio(chemo)therapie.
 - Bei Einbruch in die Nachbarorgane und/oder Fistelbildung sollte eine primäre Exenteratio erfolgen.

20.4.2 Therapie der Lymphabflusswege

Beim pT1a-Karzinom, Basalzellkarzinom und beim verrukösen Karzinom wird kein operatives inguinofemorales LK-Staging durchgeführt.

Beim pT1b-Karzinom (Infiltrationstiefe > 1 mm) soll ein operatives inguinofemorales LK-Staging durchgeführt werden (LK-Risiko ca. 8 %).

Bei lateralem Karzinom (> 1 cm Abstand zur Mittellinie) bis 2 cm Durchmesser und histologisch tumorfreiem ipsilateralem LK kann auf ein kontralaterales LK-Staging verzichtet werden.

Voraussetzungen für eine Sentinel-Lymphonod-ektomie:

- Max. Tumordurchmesser in der Hautebene < 4 cm
- Unifokaler Tumor
- Klinisch und ggf. sonografisch unauffällige Leisten-LK

Operative Erfahrung:

- Eingehende Aufklärung über Vorteile und mögliche Risiken der Methode

- Compliance für regelmäßige Nachsorge
(**cave:** LK-Rezidivrisiko leicht erhöht in GROINSS-V-I-Studie; [Te Grootenhuis, Gynecol Oncol, 2016](#))

Pelvine Lymphonodektomie: insgesamt bei weniger als 10 % aller Vulvakarzinome und weniger als 2 % aller T1b-Tumoren. Bei positiven Leisten-LK ist in bis zu 28 % der Fälle mit Becken-LK zu rechnen. Daher kann die Indikation zur Staging-Lymphonodektomie bei erhöhtem Risiko zur Vermeidung einer Becken-RT gestellt werden bei:

- Multiplen inguinalen LK-Metastasen ≥ 2 LK
- > 5 mm Größe oder Kapseldurchbruch
- Als Debulking (im multimodalen Konzept)

20.5 Radiotherapie

20.5.1 Indikationen

Adjuvante RT des Tumorbetts ist indiziert bei R1/R2, Close Margin (< 3 mm; S2k-Leitlinie 2015). Eine adjuvante RT des Tumorbetts bei LK-Befall, L1-, V1-Grading oder Alter wird nicht mehr empfohlen.

Postoperative RT der inguinalen Lymphabflusswege sollte bei ≥ 2 befallenen inguinalen LK oder ≥ 1 befallenen LK > 5 mm und immer bei extrakapsulärem Befall (FIGO IIIC) oder fixierten LK (FIGO IVAii) durchgeführt werden. Die Vermeidung inguinaler Rezidive verbessert das Überleben ([Kunos, Obstet Gynecol, 2009](#)).

Postoperative RT der pelvinen Lymphabflusswege sollte nur bei Patientinnen mit gesicherten pelvinen Lymphknotenmetastasen durchgeführt werden. Daher sollte zum Ausschluss pelviner LK-Metastasen eine pelvine Lymphonodektomie bei ≥ 2 befallenen inguinalen LK oder ≥ 1 befallenen LK > 5 mm und immer bei extrakapsulärem Befall (FIGO IIIC) oder fixierten LK (FIGO IVAii) durchgeführt werden ([Klemm, Gynecol Oncol, 2005](#)).

Eine primäre Radiochemotherapie kann bei Patientenwunsch (Organerhalt) oder Inoperabilität durchgeführt werden. In retrospektiven Studien waren RChT und OP vergleichbar, obwohl die bestrahlten Patientinnen höhere Tumorstadien aufwiesen ([Landrum, Gynecol Oncol, 2007](#)).

Eine neoadjuvante Radiochemotherapie kann bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen eine Tumorreduktion von 60–90 % bewirken und so einen

operablen Zustand herstellen ([Shylasree, Cochrane Database Syst Rev, 2011](#)).

Als simultane Chemotherapie wird analog zu der Behandlung anderer Plattenepithelkarzinome v.a. 5-FU in Kombination mit Cisplatin oder Mitomycin oder Cisplatin mono eingesetzt (SK2-Leitlinie 2015).

20.5.2 Technik

Für alle Indikationen sollte eine 3-D-Bestrahlungsplanung mit anschließender intensitätsmodulierter Bestrahlungstechnik erfolgen. Vergleichsstudien zur konventionellen 3-D-Strahlentherapie konnten zeigen, dass dadurch eine signifikante Senkung der mittleren Dosis und der Hochdosisvolumina (V40 Gy und V45 Gy) aller betrachteten Risikoorgane erreicht werden konnte ([Bloemers, Med Dosim, 2012](#)). Insbesondere die Hüftkopfbelastung konnte um ca. 50 % reduziert werden (S2K-Leitlinie 2015).

Das Zielvolumen (CTV) bei der adjuvanten Bestrahlung des Tumorbetts sollte die ehemalige Region der Vulva inklusive des unteren Scheidendrittels erfassen. Die PTV-Grenzen sind stark von der Lageungsgenauigkeit abhängig, die durch die Qualität der bildgestützten Strahlentherapie bestimmt wird. Das Gleiche gilt für die jeweiligen Lymphknotenregionen.

Dosiskonzepte:

In der adjuvanten/neoadjuvanten Situation sollte eine Dosis ≤ 50 Gy appliziert werden. Bei Risikofaktoren (z.B. R1 oder ECS) sollten Dosen zwischen 54–56 Gy und bei R2 ≤ 60 Gy angestrebt werden. Im definitiven Konzept mit Chemotherapie sollte eine Gesamtdosis von ≤ 60 Gy verabreicht werden; ohne Chemotherapie sollte in Abhängigkeit von der Verträglichkeit ein Boost ≤ 66 Gy erfolgen. In speziellen Fällen kann auch eine lokale interstitielle Brachytherapie zum Einsatz kommen (S2k-Leitlinie 2015).

Die Brachytherapie kann sowohl im kombinierten Konzept als Boost geeignet sein als auch als alleinige Therapie im frühen Stadium bei komorbiden Patientinnen. Sie sollte 3-D-geplant werden und benötigt i.d.R. eine interstitielle Applikation. Diese Technik kann auch bei der Rezidivtherapie zum Einsatz kommen. Die Dosiskonzepte sind abhängig von der Art des Implantats und ob eine LDR- oder eine

HDR-Brachytherapie zum Einsatz kommt (Lee, Brachytherapie, 2012).

20.6 Ergebnisse

5-JÜ in

- Stadium I 92 %,
- Stadium II 88 %,
- Stadium III 70 % und
- Stadium IV 25 %;
- im Schnitt 70 %.

5-JÜ 93 % vs. 25 % bei LK-neg. vs. LK-pos. (Homesley Obstet Gynecol, 1986). Inzidenz von Lymphödem nach LK-Resektion: 60 %.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

Bloemers MC, Portelance L, Ruo R, et al. A dosimetric evaluation of dose escalation for the radical treatment of locally advanced vulvar cancer by intensity-modulated radiation therapy. *Med Dosim* 2012;37:310–3.

Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986;68:733–40.

Klemm P, Marnitz S, Kohler C, et al. Clinical implication of laparoscopic pelvic lymphadenectomy in patients with vulvar cancer and positive groin nodes. *Gynecol Oncol* 2005;99:101–5.

Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, et al. Radiation therapy compared with pelvic node resection for nodepositive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;114:537–46.

Landrum LM, Skaggs V, Gould N, et al. Comparison of outcome measures in patients with advanced squamous cell carcinoma of the vulva treated with surgery or primary chemoradiation. *Gynecol Oncol* 2007.

Lee LJ, Damato AL, Viswanathan AN. Clinical outcomes of high-dose-rate interstitial gynecologic brachytherapy using real-time CT guidance. *Brachytherapy* 2012;12:303–10.

S2k-Leitlinien: Vulvakarzinom und seine Vorstufen, Diagnostik und Therapie Registernummer 015-059, 2015.

Shylasree TS, Bryant A, Howells RE. Chemoradiation for advanced primary vulval cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD003752.

Te Grootenhuis NC, van der Zee AG, van Doorn HC, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol* 2016 Jan;140(1):8–14. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.09.077. Epub 2015 Sep 30.

21.1 Allgemeines

21.1.1 Vorkommen

Altersgipfel: Keiner, homogen über alle Dekaden verteilt, allenfalls leichte Betonung der 5. Dekade. *Inzidenz:* 2/10⁵.

Weichteilsarkome sind seltene Tumoren und verantwortlich für ca. 1 % aller Tumoren (Jemal, et al. 2007), wobei bei Kindern die Weichteilsarkome einen weitaus höheren Anteil an den bösartigen Tumoren ausmachen (ca. 10 %). Jährlich erkranken europaweit ca. 11.000 Menschen und es sterben ca. 3.300 an einem Weichteilsarkom (keine Geschlechtsunterschiede).

21.1.2 Risikofaktoren

- Vinylchlorid, Thorotrast, Arsen
- Immundefizite (Olsson 2004)
- Basalzellnävus
- Tuberöse Sklerose
- Ionisierende Strahlung (v. a. für malignes fibröses Histiozytom oder das Lymphangiosarkom)
- Syndrome: Neurofibromatose von Recklinghausen-Syndrom Typ I, Werner-Syndrom, Gardner-Syndrom, Li-Fraumeni-Syndrom, familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), Retinoblastom (Olsson, 2004; Cance et al., 1990)
- Herbizide und Chlorophenole sowie hormonelle Faktoren im Kindes- und Jugendalter (Smith et al. 1984)

21.1.3 Lokalisation

- Häufigste Lokalisation insgesamt: untere Extremität (> 50 % Extremitäten, davon 43 % untere, 16 % obere Extremität)
- 35 % viszeral/retroperitoneal (dort 50 % Lokalrezidivrate)/Rumpf
- 5 % Kopf-Hals-Bereich
- 3 % thorakal

21.1.4 Metastasierung

Insgesamt sind 90 % der Tumoren bei Diagnose lokalisiert. Langfristig beträgt die Metastasierungswahrscheinlichkeit jedoch > 50 % für höhergradige, < 15 % für niedergradige Tumoren. Nur in 5 % sind LK befallen (v. a. bei **Rhabdomyosarkom [RMS]**, **Synovial**-, Angio- und Epitheloidzellsarkom).

70–80 % der Fernmetastasen sitzen in der Lunge, daher bei GI/II mind. Rö-Thorax-Kontrolle, bei Grad 3–4 sogar eher CT Thorax.

Ausnahme: Bei Liposarkomen findet sich in 60 % der Fälle die erste M1-Station außerhalb der Lunge.

Patienten mit befallenen LK haben die gleiche oder eine schlechtere Prognose als Patienten mit Lungenfernmastasen.

21.1.5 Prognosefaktoren

- Weitaus am wichtigsten: Grading (Grad I + II: niedergradig [< 15 % Metastasen], Grad III + IV: höhergradig [> 50 % Metastasen])
- Größe des Primärtumors
- Vorliegen von Metastasen
- Tiefe (mit oder ohne Faszienbeteiligung)
- Patientenalter
- Positive Schnittränder
- Rezidivtumor
- Tumorlokalisation (Sarkome im Bereich der Extremitäten prognostisch besser im Vergleich zu Retroperitoneal- und Kopf-Hals-Sarkomen)

5-JÜ: kleine niedergradige Sarkome 90 %, große hochgradige 50 %, metastasierte Tumoren 5 %.

Für Extremitäten-Sarkomen spielt die Histologie prognostisch keine Rolle.

p53+ geht mit schlechterer, bcl-2 mit besserer Prognose einher, hat aber untergeordnete Bedeutung.

21.1.6 Osteosarkome

Altersgipfel: 2. Dekade. Manifestation in Epiphysen um das Knie herum. Häufigster primärer

Knochentumor. 3,5% der kindlichen Tumoren.

Therapie: Nach Protokoll (> Kap. 22).

21.1.7 Ewing-Sarkome

Therapie: nach Protokoll (> Kap. 30).

21.1.8 Kindliche Weichteilsarkome

Therapie: nach CWS-Protokollen (> Kap. 30).

21.2 Histologie

- Malignes fibröses Histiozytom: 35 %, häufigstes Extremitätenweichteilsarkom
- Liposarkom: 30 %, häufigstes retroperitoneales Weichteilsarkom
- Synovialsarkom: 10 %, meist bei Patienten < 35 J., per definitionem immer GIII
- Neurosarkom (10 %)
- Seltener mit zusammen 25 %: Leiomyosarkom (vornehmlich Uterus, oft Grad III/IV, daher schlechtere Prognose; gastrointestinale Leiomyosarkome sind extrem therapierefraktär, daher in Studien einschließen), Fibro-, Angio-, Rhabdomyosarkom (alveolär und embryonal [häufigstes kindliches Weichteilsarkom]), epitheloides, alveoläres Sarkom und malignes Hämangioendotheliom, gastrointestinale Stromatumoren (GIST)
- Selten: multifokales Angiosarkom nach Lymphadenektomie/RT wegen Mammarkarzinom und hierdurch assoziiertem chronischem Lymphödem (Stewart-Treves-Syndrom)

Hohes Lokalrezidiv- und Metastasierungsrisiko bei Fibrosarkomen und malignen Nervenscheidentumoren.

Bei der histologischen Untersuchung sollten molekularbiologische Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden (FISH, RT-PCR), um eventuelle chromosomale Alterationen auszuschließen und so die Subtypendiagnose zu vereinfachen.

21.3 Staging

21.3.1 Aktuell nach AJCC/UICC 2016

Primärtumor

Extremitäten, oberflächlicher Stamm und Retroperitoneum:

- **T1:** Tumor ≤ 5 cm.

- **T2:** Tumor > 5 cm, aber nicht mehr als 10 cm.
- **T3:** Tumor > 10 cm, aber nicht mehr als 15 cm.
- **T4:** Tumor > 15 cm.

Kopf/Hals:

- **T1:** Tumor ≤ 2 cm.
- **T2:** Tumor > 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm.
- **T3:** Tumor > 4 cm.
- **T4:** Tumor infiltriert die Nachbarorgane.

Eingeweide des Thorax und Abdomens:

- **T1:** Tumor begrenzt auf ein Organ.
- **T2a:** Tumor infiltriert Serosa des viszerale Peritoneums (kein Durchbruch).
- **T2b:** Tumor mit mikroskopischer Ausbreitung jenseits der Serosa.
- **T3:** Tumor infiltriert ein zusätzliches Organ oder makroskopische Ausbreitung jenseits der Serosa.
- **T4a:** multifokaler Tumor mit Beteiligung von > 2 Lokalisationen in 1 Organ.
- **T4b:** multifokaler Tumor mit Beteiligung von > 2, aber nicht > 5 Lokalisationen.
- **T4c:** multifokaler Tumor mit Beteiligung von > 5 Lokalisationen.

Ausdehnung

- **a:** oberflächlich
- **b:** tief

Differenzierung

Dreistufiges Gradingssystem nach French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC) und NCI: G1 (niedrigmaligne), G2 und G3 (hochmaligne).

Stadieneinteilung (nur Extremitäten, oberflächlicher Stamm und Retroperitoneum)

- **Stadium IA:** T1 G1
- **Stadium IB:** T2, T3 G1/X
- **Stadium II:** T1 G2/3
- **Stadium IIIA:** T2 G2/3
- **Stadium IIIB:** T3, T4 G2/3
- **Stadium IIIC:** jedes T, N1, jeder G
- **Stadium IV:** jedes T, jedes N, M1, jeder G

21.4 Therapie

Um eine optimale Therapie zu gewährleisten, ist eine multimodale Therapieplanung in einem

Tumorboard in einem Sarkomzentrum zu empfehlen. Die Therapie richtet sich nach der Gesamtsituation (Lokalisation und Größe, Histologie, Grading, Staging und Allgemeinzustand des Patienten).

Prinzipiell existieren drei Optionen für die Therapie von Weichteilsarkomen:

- Operation
- Strahlentherapie (adjuvant/neoadjuvant/primär)
- Chemotherapie (adjuvant/neoadjuvant/primär)

21.4.1 Operation

Prinzipiell soll immer die komplette Entfernung des Tumors mit einem Sicherheitsabstand von 3–5 cm longitudinal und eine freie Schicht zirkumferenziell angestrebt werden.

Je nach Größe und Lokalisation, bestehen folgenden Optionen:

- Weite Resektion (Wide Excision); bei retroperitonealen Sarkomen multiviszerale Resektion
- Kompartimentresektion (aufgrund von Funktionsverlust nur noch in Ausnahmefällen)
- Amputation (heutzutage nur noch eine Einzelfallentscheidung nach Ausschöpfung aller Therapiemöglichkeiten)

Definitive OP: Bei intraläsionaler oder marginaler Resektion (R+) immer Nachresektion anstreben, da sonst 90–100 % Lokalrezidive, bei Wide Excision (nach Enneking) nur 50 %, bei Kompartimentresektion 7–28 % Lokalrezidive.

MERKE

Gegenwärtige Standardtherapie: Wide Excision mit minimalem Sicherheitsabstand von 2 cm mit adjuvanter postop. RT. Keine LK-Dissektion notwendig, außer wenn LK klinisch vergrößert (v. a. beim Synovialsarkom, Rhabdomyosarkom und Epitheloidsarkom; Weingrad und Rosenberg 1978). Bei radikaler Kompartimentresektion ist ein Vorteil der adjuvanten RT nicht nachgewiesen und RT wohl nicht nötig, da Ergebnisse der radikalen Resektion (Kompartiment oder Amputation) in etwa der Kombination Wide Excision + RT entsprechen.

Notwendigkeit der R0-Resektion

Bei 2 cm Tumordurchmesser = 4 ml = 4×10^8 Zellen ergeben sich bei (65 –) 80 Gy 90 % lokale Kontrolle.

Bei 5 cm Tumordurchmesser = 100 ml = 10^{10} Zellen ergeben sich nur noch 50 % lokale Kontrolle.

Bei R0-Resektion bleiben ca. 10^{4-6} Zellen übrig, daher sind mit 60–66 Gy ca. 80 % lokale Kontrolle erzielbar.

Eine OP mit 99 % Tumorreduktion (100 ml auf 1 ml) ist nicht sinnvoll, da dann noch 10^8 Zellen übrig sind, sodass eine Dosis von weit mehr als 70 Gy nötig wäre, mit entsprechend hohem Komplikationsrisiko. Erst wenn R0-Resektion durchgeführt ist, reichen 60–66 Gy aus.

21.4.2 Chemotherapie

Allgemein

Die hochmalignen Weichteilsarkome neigen zu einer frühen hämatogenen Metastasierung.

Rhabdomyosarkome sollten in **jedem** Stadium adjuvant systemisch behandelt werden, am ehesten nach pädiatrischem Protokoll (CWS Protokolle; 5-Jahres-Lokalkontrolle von ca. 50 % und 5-JÜ von ca. 45 %; Esnaola et al. 2001; Ferrari et al. 2003; Khosla et al. 2015).

Verwendete Kombinations-ChT: CyVADIC, MAID, AI, AD. Während die Ansprechraten höher für die aggressiven Schemata (MAID; AI) als für CyVADIC und AD sind, unterscheidet sich das Überleben nicht, teils wegen höherer Toxizität. Dennoch werden heute meist die aggressiven Schemata, insbesondere AI verwendet, da hier die beiden Substanzen, die einzeln am aktivsten sind, kombiniert werden und deren Dosis nicht zugunsten weniger aktiver Substanzen reduziert wird.

Adjuvante Chemotherapie

Mit Ausnahme einer italienischen randomisierten Studie (Frustaci und Picci, JCO, 2001) hat keine Serie eines der aggressiven Schemata verwendet. Meist wurden IIIB-Tumoren (nach alter Klassifikation) rekrutiert (**hochgradig, groß**). Lediglich die o.g. Studie konnte einen signifikanten Überlebensvorteil (krankheitsfreies und Gesamtüberleben) nach ChT zeigen. Die Studie wurde bei signifikantem Überlebensunterschied vorzeitig geschlossen.

Die meisten anderen Studien waren aber trendmäßig positiv (z. B. EORTC; Bramwell, JCO, 1995). Der Vorteil der aggressiveren Schemata ist noch nicht gezeigt (z. B. EORTC-Studie; Santoro, JCO, 1995; kein Vorteil von CyVADIC vs. Doxorubicin + Ifosfamid

vs. Doxorubicin allein). Eine Metaanalyse bestätigte dies (Tierney, Br J Cancer, 1995 bzw. Sarcoma Meta-an. Coll, Lancet, 1997]. Das krankheitsfreie Überleben war signifikant verbessert, das Gesamtüberleben jedoch nur trendmäßig, **am meisten scheinen IIB-Tumoren der alten Klassifikation zu profitieren**, insbesondere mit hoher S-Phase.

Eine Metaanalyse zeigte einen marginalen Vorteil der adjuvanten Chemotherapie, wobei v. a. für Ifosfamid- und Doxorubicin-basierte Kombinationstherapien ein Vorteil vermutet wurde. Die Ergebnisse der EORTC 62931-Studie zeigten jedoch keinen Vorteil der adjuvanten Chemotherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid (wobei allerdings > 40 % der Patienten einen Tumor > 10 cm hatten; Woll 2012). Auch die momentan aktuellste Metaanalyse der 2 großen EORTC-Studien (62931 und 62771) war negativ (Le Cesne, 2014).

Eine adjuvante Chemotherapie sollte dennoch v. a. Patienten mit Extremitätensarkomen mit hochgradiger Histologie, gutem Allgemeinzustand und Tumoren > 5 cm angeboten werden.

Neoadjuvante Chemotherapie

Eine neoadjuvante Chemotherapie ($\pm$ Radiotherapie, Kap 21.5) ist eine Option für Patienten mit einem ausgedehnten oder rezidivierenden Tumor oder chemosensitiven Tumoren (**Osteosarkome, Ewing-Sarkome und pädiatrische Rhabdomyosarkome** sowie Synovialsarkom und myxoides Liposarkom). Die großen Serien von UCLA und MDACC zeigen exzellente lokale Kontrolle (2 % Lokalrezidive) und gutes Überleben (bis zu 85 %). Keine randomisierten Daten. Die letzte Analyse der italienischen Sarkomgruppe zeigt einen absoluten Benefit der neoadjuvanten („Standard“-) Chemotherapie mit Anthracyclinen und Ifosfamid von ca. 20 % (rezidivfreies Überleben und Überleben) für Hochrisikopatienten (Gronchi 2016).

Interessanterweise konnte die ISG-STS 1001-Studie keinen Vorteil einer an die Histologie des Tumors angepassten Systemtherapie gegenüber der Standardchemotherapie (s. o.) zeigen (Gronchi 2017).

Palliative Chemotherapie

Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung oder in einem metastasierten Stadium haben eine limitierte Lebenserwartung von 12–14 Monaten.

ChT allein bei metastatischem Weichteilsarkom ist nur für Rhabdomyosarkome potenziell kurativ (20–30 % Langzeitüberlebende schon mit konventionellen Schemata, potenziell noch besser für Hochdosis mit Stammzell-Rescue; Boulad, JCO, 1998).

Bei den übrigen Weichteilsarkomen ist kein Einfluss der ChT auf das Überleben nachgewiesen – sie wird in den meisten Fällen zur Symptomlinderung eingeleitet. Meistverwendetes Agens zur Palliation: Doxorubicin (60–90 mg/m² alle 3–4 Wo.) oder Ifosfamid (9 g/m² alle 3–4 Wo.). Synovialsarkome sind besonders empfindlich gegen Ifosfamid.

Die Ergebnisse der EORTC 62012-Studie zeigten zwar eine höhere Ansprechrate nach Kombinations-ChT mit Doxorubicin und Ifosfamid verglichen mit alleiniger Doxorubicin-Therapie (26 % vs. 14 %), aber keinen Benefit im Überleben (Judson 2014). Es scheinen allerdings v. a. G3-Tumoren besser auf die Kombinations-ChT (Doxorubicin + Ifosfamid) anzusprechen (Young 2017; Grunwald 2016).

Auch die Daten der GeDDiS zeigten keinen Benefit der Kombinations-ChT hinsichtlich Überleben, jedoch eine deutlich höhere Toxizität verglichen mit Doxorubicin mono (10,2 % vs. 0,8 %; Seddon 2015).

Eine aktuelle Phase-II-Studie zeigte ein deutlich verbessertes medianes Überleben nach Kombinationstherapie mit Doxorubicin und Olaratumab (humaner IgG1-Antikörper gegen PDGF-R) verglichen mit Doxorubicin allein (26,5 Mon. vs. 14,7 Mon.; Tap 2016). Aktuell werden die Ergebnisse der geschlossenen, randomisierten Phase-III-ANNOUNCE-Studie (NCT02451943) abgewartet, eine weitere Phase-IB-Studie (NCT02783599) rekrutiert noch.

Bei Patienten, die bereits eine Anthracyclin-haltige ChT erhalten haben, kann bei erneutem Progress Trabectedin, Eribulin oder Pazopanib versucht werden. Bei Trabectedin kann das Ansprechen stark verzögert sein (nach bis zu 20 Zyklen; NCT01343277, Demetri 2016). Eribulin zeigte einen Benefit im medianen Überleben von ca. 2 Monaten, verglichen mit Ifosfamid (Schoffski 2016). Pazopanib zeigte in der PALETTE-Studie einen Überlebensvorteil von 3 Monaten (van der Graaf 2012).

Weitere experimentelle Therapien/Heilversuche mit Imatinib, Everolimus, Cediranib, Sunitinib und Sorafenib sind in kleinen Fallserien mit unterschiedlichem Ansprechen versucht worden.

21.4.3 Therapie bei Rezidiv

Re-Resektion, ggf. mit RT, falls nicht bei primärer Behandlung bestrahlt. Systemtherapie s. o.

21.5 Radiotherapie

Prinzipiell zeigten Ende der 1980er-Jahre schon mehrere retrospektive Serien (und dann auch randomisierte Studien), dass zum einen die RT die Lokalrezidivraten bei alleiniger Wide Excision senken konnte und dass zum anderen die Ergebnisse quoad vitam mit radikaler Chirurgie (Kompartimentresektion oder Amputation) dem organerhaltenden Vorgehen in etwa äquivalent waren (Rosenberg, Ann Surg, 1982; Yang, Sem Oncol, 1989): Vergleich von Amputation vs. Wide Excision + RT, resultiert nach 9-Jahres-Follow-up in 6 % vs. 19 % Lokalrezidiven (nicht signifikant), einem krankheitsfreien Überleben von 63 % vs. 71 % (nicht signifikant) und einem Überleben von 70 % vs. 71 % (nicht signifikant), daher Amputation obsolet.

Wann immer möglich ist daher heute das organerhaltende Vorgehen Standard. Auch die retroperitonealen Sarkome, die ca. 15 % aller Sarkome ausmachen, haben sehr hohe Lokalrezidivraten von 72 % nach alleiniger Resektion. Nach einer Radiotherapie nach R0/R1-Resektion können die Lokalrezidive unter 50 % gesenkt werden, nach R2 auf ca. 80 %. Auch das Überleben kann mit der zusätzlichen RT nach Operation um fast 30 % angehoben werden (Cody, 1981; Heslin, 1997, Tepper, 1984).

Nach Feinnadelbiopsie oder Inzisionsbiopsie (immer longitudinal) immer Biopsieweg bei definitiver OP mit exzidieren.

Ein ausführlicher Therapiealgorithmus, adaptiert an den Lokalbefund, findet sich z. B. bei [Wannemacher et al., 2013](#)).

INFO

Bisher kein Nachweis einer Überlebensverlängerung durch adjuvante RT, jedoch konsistent Reduzierung der Lokalrezidivrate. Problem: Die meisten Daten sind Single-Center-Erfahrungen und damit potenziell mit einem Bias belastet. **Keine RT** notwendig für weit exzidierte, kleine oberflächliche niedergradige (T1–G1-)Tumoren mit reichlich umgebendem Normalgewebe. **Ansonsten adjuvante RT** (entweder Brachytherapie mit intraoperativer

Applikatorplatzierung und/oder Tele-RT für alle Tumoren). Der Trend in aktuellen Studien geht zur neoadjuvanten (R)ChT. Auch multizentrisch werden in Phase II der postop. adjuvanten Therapie mindestens vergleichbare Ergebnisse erzielt bei verbesserter Resektabilität und reduzierter Spättoxizität.

- **Primäre RT:** möglichst zu vermeiden, da selbst bei Dosen von 70–80 Gy nur 30 % langfristige Kontrolle erreicht werden.
- **Präop. RT:** Ziel der neoadjuvanten Radiotherapie ist die Reduktion der Lokalrezidivrate und die Erhöhung der R0-Resektionsrate.
 - In alten Studien kein Vorteil prä- vs. postop. RT für Tumoren < 15 cm
 - Gute Ergebnisse für präop. RChT v. a. bei **großen und höhergradigen** Tumoren (Eilber, Hem/Onc Clin N Amer, 1995). Vielversprechende Ansätze mit MAID-ChT und 2 × 22 Gy Split Course im historischen Vergleich (DeLaney, IJROBP, 2003; Kraybill JCO 2006 [RTOG 9514, multizentrische Phase II]) sowie nach 50 Gy + Doxorubicin (Pisters, JCO, 2004) in einer Phase-I-Studie des MDACC, allerdings um den Preis einer sehr hohen Toxizität. Die RTOG 0330 zeigte eine deutlich erhöhte Rate und Thromboembolien bei MAID- und THAL-Kombinationsschemotherapie und 22 Gy-Radiotherapie und wurde daher vorzeitig geschlossen (Kane, 2012). Die Langzeitergebnisse der RTOG 9514 zeigen ein 5-Jü von 71,2 % mit einem krankheitsfreien Überleben von 56,1 % (Kraybill, 2010). Vermutlich auch Benefit der kombinierten RChT mit Temozolomid und IMRT (Jakob 2009). Aktuell werden auch hypofraktionierte Schemata untersucht (5 × 5 Gy + Ifosfamid/Doxorubicin), wobei eine bessere pathologische Ansprechrate erwartet wird (Spencer 2017).
 - Die RTOG 0630-Studie zeigte eine deutliche Reduktion der Spättoxizität durch die Implementierung von bildgestützter Therapie (IGRT) während der neoadjuvanten Radiotherapie (10,5 % vs. 37 % in der kanadischen SR2-Studie). Zusätzlich waren alle Rezidive außerhalb des Bestrahlungsfeldes lokalisiert (Wang, 2015; Sampath, 2011).

- **Zielvolumen:**
 - Dosis von 45–50 Gy anstreben (besser als 66–70 Gy adjuvant bei Extremitätensarkomen hinsichtlich lokaler Kontrolle und Spättoxizität (O’Sullivan, Lancet, 2002; Davis, JCO, 2002; Radiother Oncol, 2005).
 - Sicherheitsabstände können bei Verwendung der IGRT/IMRT reduziert werden. Wenn eine inkomplette Resektion bereits im Vorfeld zu erwarten ist, sollte nach Möglichkeit eine IORT geplant werden, ansonsten muss postoperativ eine Dosisaufsättigung erfolgen. Alternativ kann nach Rücksprache mit dem Chirurgen ein integrierter Boost im Rahmen der neo-adjuvanten RT im Bereich der zu erwarteten R1-Region, geplant werden.
- **Intraoperative Radiotherapie:** entweder als intraoperative Brachytherapie, mit Elektronen oder mit niedrigerenergetischen Röntgenstrahlen. Vorteile gegenüber dem perkutanen Boost sind die reduzierten Sicherheitsabstände und die Schonung der Risikoorgane (v. a. Nerven und Haut), was die Spättoxizitäten reduzieren kann. Bisher keine randomisierten Daten. In gepoolten Analysen liegt die 5-Jahres-Lokalkontrolle nach IORT (10–15 Gy) + postop. EBRT (45–50 Gy) bei ca. 80–90% (Roeder, Radiat Oncol, 2017).
- **Postop. RT:** nach marginaler Resektion 10–28% Lokalrezidive (90–100% ohne RT), bei R0 7–13% (50% ohne RT), bei radikaler Resektion ohne RT bis 33% (Harrisson [MSKCC-Brachytherapie-Serie, OP-Arm], IJROBP, 1993; Yang (NCI), JCO, 1998), randomisiert prospektive Studie: Adjuvante RT reduziert Lokalrezidivrate für nieder- und höhergradige Tumoren. Wie immer konnte jedoch kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden und die Funktionsergebnisse sind meist nicht zufriedenstellend. Nicht randomisierte Daten konnten allerdings für vollständig resezierte hochgradige Tumoren < 5 cm **keinen** Benefit nachweisen, aufgrund eines potenziellen Selektionsbias sollte dies jedoch mit Vorsicht zur Kenntnis genommen werden (Alektia, JCO, 2002). Jebsen, 2008 zeigte keinen Unterschied in den Lokalrezidivraten zwischen Patienten, die innerhalb von 7 Wochen nach der Operation mit der RT begonnen haben, und Patienten, die später begonnen haben. Reduzierte Lokalrezidivraten mit IMRT (Folkert, 2014).

- **Zielvolumen:**
 - RT des gesamten Kompartments meist nicht möglich, daher zunächst (bis 50 Gy) Primärtumor + 5 cm in Längsrichtung bzw. 2–3 cm Seite und Tiefe, ggf. mit nur 1 cm Abstand über Faszien/Knochen/interossäre Membranen hinaus, inklusive Narbe und Drainagen sowie ggf. (OP-Bericht!) verletzten anderen Kompartimenten.
 - Bei gelenknahen Tumoren mind. 1 cm zur gesunden Seite hin über Gelenkspalt hinaus. Mind. Hautstreifen von $\frac{1}{5}$, möglichst $\frac{1}{3}$ der Zirkumferenz stehen lassen, um Lymphödem zu verhindern. Wenn dies nicht möglich ist, eher Amputation erwägen. Auch wenn möglich, nicht vollen Querschnitt eines nicht befallenen Knochens bis zur vollen Dosis belasten. Auch möglichst Schonung von Strukturen, die wiederholten Traumata ausgesetzt sind (Achillessehne, prätibiale und Präolekranon-Haut). Knie zählt immer als extrakompartimentaler Sitz. Anschließend Primärtumor + 2 cm bis 60–66 Gy (max. 70–72 Gy bei R1/R2 auf kleines Volumen, wenn keine Nachresektion möglich).
 - Keine elektive RT der Lymphabflusswege, evtl. bei manifestem Befall Ausräumung und postop. RT.
 - Bei retroperitonealen Sarkomen ist die postop. RT mit > 50 Gy zwar erstrebenswert, aber sehr schwierig. Daher immer präoperative RT (Tumor verlagert die Normalgewebe nach außen) oder IORT (10–15 Gy, je nach Lokalisation) erwägen.
 - Zielvolumen/Dosis: Mind. 5 cm Sicherheitsabstand, häufig ist aber dieser Abstand aufgrund der Nähe zu Risikoorganen (Darm, Nieren, Magen, Rückenmark) nicht einzuhalten. Wenn möglich sollen hier moderne Techniken (IMRT!) angewendet werden, v. a. wenn z. B. eine einseitige Nierenerhaltung während der Operation nicht möglich ist und die verbleibende Niere maximal geschont werden soll.

21.6 Nebenwirkungen/ Aufklärung

- Lymphödem, insbesondere wenn gesamte Zirkumferenz mit > 40 Gy belastet wird

- Hornhautnekrosen des Fußes, wenn mit > 30 Gy belastet
- Gelenkkontrakturen mit Bewegungseinschränkung, seltener Knochenfrakturen
- Bei retroperitonealen Sarkomen radiogene Enteriden mit Fisteln als Spätkomplikation, sowie Nephrotoxizität

21.7 Nachsorge

Patienten mit hochgradigen Tumoren: 3-monatliche Nachsorge mit Röntgen-Thorax und Kontrolle des Lokalbefunds (MRT oder CT) für 2 Jahre, danach halbjährlich für weitere 3 Jahre, dann jährlich. Bei niedriggradigen Tumoren 6-monatliche Nachsorge, im Verlauf jährlich.

21.8 Besonderheiten

- **Rezidive:** Die Therapie wird analog zur Therapie des Primärtumors durchgeführt: Kombinationstherapie (OP, Brachytherapie, intraop. RT) kann nochmals 50–70 % langfristige Kontrolle erreichen.
- **Lungenmetastasen:** bei 50 % der Patienten einzige Lokalisation. Wenn R0-Resektion möglich und keine extrathorakalen Metastasen vorliegen, Resektion (auch wenn mehrere Metastasen vorhanden). Wenn eine Resektion nicht durchführbar ist (technisch oder funktionell) oder aber nicht erwünscht ist, kann eine stereotaktische Bestrahlung (SBRT) durchgeführt werden. Resektion bei Primärtumorkontrolle und Fehlen anderer Filiae ermöglicht 5-JÜ von 26 %. Falls keine vorherige ChT im Rahmen der Primärtherapie oder falls therapiefreies Intervall von mehreren Jahren ggf. mit adjuvanter ChT behandeln.
- **Desmoide:** aggressive Fibromatosen, häufigster Tumor im Bereich der Bauchwand, selten mit 5/1.000.000 neue Erkrankungen pro Jahr; lokal aggressiv, keine Fernmetastasen, assoziiert mit Gardner-Syndrom (besondere Ausprägung der familiären adenomatösen Polyposis, FAP). Führen in nur 8 % zum Tod. **Therapie:** wenn operabel, primär immer OP. Bei R0- und ggf. auch R1-Situation abwarten, da Rezidivrate nur ca. 50 % beträgt. V. a. Desmoide im Bereich der Bauchwand neigen zu einem sehr langsamen

Wachstum und rezidivieren sehr selten auch nach einer marginalen Resektion. Desmoide im Bereich der Extremitäten haben deutlich höhere R2-Raten, daher in der Konsequenz auch höhere Lokalrezidivraten nach OP (60–80 %; Kasper 2015). Hier kann die postop. RT die Rezidivraten auf 10–30 % senken (Ergebnisse nicht randomisierter Studien).

- **Klare RT-Indikationen:**

- Inoperabler Tumor/R2-Resektion im Bereich der Extremitäten, im Bereich der Bauchwand eher zurückhaltend
- R1 und Close Margin bei Rezidiv-OP
Dosis: Auch bei primärer RT mit 56–60 Gy Rezidivraten nur 30 % sowie 80 % krankheitsfreies Überleben. Rezidive meist am Feltrand. Auch hier kann über eine IORT nachgedacht werden

Metaanalyse von Kirschner und Sauer, Strahlenther Onkol, 1993: RT verbessert Lokalkontrolle um 17 % bei R0-Resektion, deutlich mehr bei R1-/R2-Resektionen. Ergebnisse bei Schultz-Ertner, Strahlenther Onkol, 2002: 70 % lokale Kontrolle bei OP + RT von R1-resezierten Desmoiden. Ähnliche Ergebnisse (OP + RT oder RT allein erreichen overall bessere Ergebnisse als alleinige OP mit konsekutiver R1- bzw. sogar R0-Situation) in aktueller Metaanalyse (Nuytens, Cancer, 2000).

Systemische Therapie als Alternative und in 2nd Line, aber mit insgesamt geringerem Stellenwert: Tamoxifen, NSAR, Indometacin, ggf. Doxorubicin-haltige ChT. Auch neue Substanzen wie Tyrosinkinase-Inhibitoren (Imatinib, Pazopanib, Sunitinib, Sorafenib).

Uterine Sarkome: > Kap. 17.

21.8.1 Kaposi-Sarkom

Allgemeines

Häufig bei älteren Männern der Mittelmeerregion an der unteren Extremität (klassisches Kaposi-Sarkom), bei Aschkenasi, bei iatrogener Immunsuppression (transplantationsassoziiert) und bei HIV-Infektion (epidemisches Kaposi-Sarkom, in Deutschland mittlerweile die häufigste Form, jedoch aufgrund der effektiven antiretroviralen Therapie rückläufig). 15 % der Läsionen sind intraoral. Im Gegensatz zum klassischen Kaposi-Sarkom haben die anderen Formen

keine Prädispositionsstellen. Assoziation mit humanen Herpesviren (HHV) Typ 8.

Therapie

RT für Manifestationen an Gesicht, Stamm, Extremitäten und Penis. Hohe Strahlensensibilität, Regression in < 80 %.

Alternative: Vinblastin intraläsional.

Systemisch Bleomycin, Vincristin und Steroide für aggressive Haut- und viszerale Manifestationen, aber problematischer Einsatz unter Immunsuppression.

Medianes Überleben: 1,5 Jahre.

Häufig vergesellschaftet mit gastrointestinalem Befall bei HIV. Gelegentlich therapierefraktäre blutende Lungenaffektionen, die nicht auf ChT ansprechen.

Radiotherapie

Technik

1,5–2 cm Sicherheitsabstand, 6 MV-Elektronen mit Bolus (ggf. Extremität mit Bolus umwickeln). Dicke-re Knoten mit höherer Energie behandeln.

Dosierung z. B. 10×3 Gy bei oberflächlichen Läsionen, 20×2 Gy bei großen, tiefen Läsionen, 1×8 Gy in hochpalliativer Situation.

Gelegentlich bleibt nach RT ein Hämosiderin-Ring, daher limitierter kosmetischer Benefit. Therapierefraktäre Lungenaffektion: unter genauer Kontrolle der Klinik $6\text{--}10 \times 1,5$ Gy, 4-mal/Wo.

CAVE

Bei Therapie in der Mundhöhle schon bei niedrigen Dosen kräftige Reaktionen.

21.8.2 Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

Allgemeines

Altersgipfel: 55–65 Jahre.

Einer der häufigsten Mesenchymaltumoren des Gastrointestinaltrakts. GIST umfassen eine recht heterogene Gruppe mesenchymaler Tumoren, die bis vor einigen Jahren als gastrointestinale Leiomyosarkome klassifiziert wurden. Die häufigsten Lokalisationen sind der Magen (50 %) und der Dünndarm

(25 %). Meist führen Oberbauchsymptome (krampfartige Schmerzen) zur Diagnose. Wesentliches Diagnosekriterium ist die Expression von c-kit (CD117, Grundlage der neuen Therapie), darüber hinaus exprimieren 60 % der Tumoren CD34, 40 % Aktin und einige auch S100.

Therapie

Kurative Maßnahme ist die Resektion. Bei kleinen Magentumoren (< 3 cm) reicht u. U. eine Wandresektion, ansonsten wird typischerweise eine Magenteilresektion mit 2 cm Sicherheitsabstand durchgeführt. Bei Dünndarmtumoren ist eine Resektion des betroffenen Darmabschnitts mit 2–5 cm Sicherheitsabstand angezeigt. Rektumtumoren werden entsprechend den Rektumkarzinomen operiert.

Den Durchbruch in der Therapie der GIST brachte Imatinib-Mesylat (Glivec®). Während das mediane Überleben in der metastasierten Situation bisher 10–20 Monate betrug, beträgt mittlerweile das 3-JÜ 60 %, das mediane Überleben ist auch nach 3,5 Jahren nicht erreicht. Die Japanische NCT00171977-Studie zeigte ebenfalls eine Lokalrezidivrate nach 3 Jahren von 42,7 % (Kanda 2013). Eine PET hat eine Sensitivität von 90 % und scheint bereits nach 24–48 Stunden ein Therapieansprechen auf Imatinib anzuzeigen. PET-Positivität nach > 30 Therapietagen ist ein ungünstiger prognostischer Faktor, ein Therapieversagen ist dann wahrscheinlich.

Die adjuvante Therapie mit Imatinib nach potenziell kurativer Resektion wird gegenwärtig im Rahmen zweier europäischer Studien (der EORTC 62024 und einer Studie der Scandinavian Sarcoma Study Group) sowie in einer Phase-II-Studie des Herstellers (NCT00867113) geprüft. Auch neoadjuvante Ansätze bei primärer Inoperabilität werden untersucht.

Eine postop. Bestrahlung bei inkompletter Resektion bzw. eine primäre RT von inoperablen Tumoren ist vor dem Hintergrund der Therapiemöglichkeit mit Imatinib nicht indiziert.

LITERATUR

- Cance WG, Brennan MF, Dudas ME, Huang CM und Cordon-Cardo C. Altered expression of the retinoblastoma gene product in human sarcomas. 323(21):1457–62.
Esnaola NF, Rubin BP, Baldini EH, Vasudevan N, Demetri GD, Fletcher CD et al. Response to chemotherapy and

- predictors of survival in adult rhabdomyosarcoma. 234(2):215–23.
- Ferrari A, Dileo P, Casanova M, Bertulli R, Meazza C, Gandola L et al. Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. 98(3):571–80.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J und Thun MJ. Cancer statistics. 2007, 57(1):43–66.
- Khosla D, Sapkota S, Kapoor R, Kumar R und Sharma SC. Adult rhabdomyosarcoma: Clinical presentation, treatment, and outcome, 11(4):830–4.
- Olsson H. An updated review of the epidemiology of soft tissue sarcoma. 75(311):16–20.
- Smith AH, Pearce NE, Fisher DO, Giles HJ, Teague CA und Howard JK. Soft tissue sarcoma and exposure to phenoxyherbicides and chlorophenols in New Zealand. 73(5):1111–17.
- Wannemacher, Wenz und Debus. Strahlentherapie. 2.A. Springer, 2013.
- Weingrad DN und Rosenberg SA. Early lymphatic spread of osteogenic and soft-tissue sarcomas. 84(2):231–40.

22.1 Allgemeines

22.1.1 Vorkommen

Altersgipfel: Osteosarkom 15–25 Jahre, Chondrosarkom 60 Jahre, Ewing-Sarkom 10–20 Jahre. **Inzidenz Osteosarkom:** Häufigster primärer Knochentumor, 3,5 % der kindlichen Tumoren $0,15/10^5$, übrige Verteilung s. u. Männer : Frauen für alle Entitäten 1,4–1,8 : 1.

22.1.2 Risikofaktoren

- **Osteosarkom:**
 - Morbus Paget des Knochens
 - Strahlung
 - Li-Fraumeni-Syndrom (p53-Mutation)
 - Retinoblastom
- **Chondrosarkom:**
 - Multiple hereditäre Exostosen
 - Multiple Enchondrome (Morbus Ollier).

22.1.3 Lokalisation

- **Osteosarkom:** hauptsächlich an Metaphysen der unteren Extremität, meistens um das Knie herum
- **Chondrosarkom:** meist im Achsenskelett (Becken, Wirbelsäule, Femur und Humerus)
- **Ewing-Sarkom:** meist im Beckengürtel und in der unteren Extremität, im Gegensatz zu den anderen Histologien oft in flachen Knochen und Diaphysen

22.1.4 Prognose

Grading $\approx$ Prognose.

22.2 Histologie

Am häufigsten: Osteosarkom (50 %), Chondrosarkom (25 %), Ewing-Sarkom (15 %).

Selten: malignes fibröses Histiozytom (MFH), Fibrosarkom und Leiomyosarkom des Knochens.

22.3 Staging

Nach UICC 2002. In der Neufassung der TNM-Klassifikation haben sich wesentliche Veränderungen ergeben.

22.3.1 Primärtumor

Ausdehnung:

- **T1:** Tumor ≤ 8 cm in größter Ausdehnung
- **T2:** Tumor > 8 cm in größter Ausdehnung
- **T3:** Diskontinuierliche Ausbreitung im primär befallenen Knochen

Differenzierung:

- **G1:** hoch differenziert
- **G2:** mäßig differenziert
- **G3:** schlecht differenziert
- **G4:** undifferenziert

Diese Einteilung ist formal gültig. Es gibt aber kaum „niedergradige“ Osteosarkome, sodass sie von untergeordneter Bedeutung ist. Ewing-Tumoren sind *per definitionem* Grad 4.

22.3.2 Lymphknotenbefall

- **N0:** keine regionären LK
- **N1:** regionäre LK

22.3.3 Fernmetastasen

- **M0:** keine Fernmetastasen
- **M1:** Fernmetastasen:
 - M1a: Lungenmetastasen
 - M1b: andere Fernmetastasen

22.3.4 Stadien

Es gibt kein allgemein akzeptiertes Stadiensystem für Osteosarkome. Lokal wird teilweise das postop.

Enneking-Schema angewendet. Im Wesentlichen wird aber die **lokal begrenzte** von der **metastatischen** Erkrankung unterschieden. Metastasen in andere Knochen haben dabei eine sehr schlechte Prognose. Ob sich das ebenfalls neu formulierte TNM-System der klinischen Stadien durchsetzt, bleibt abzuwarten. Das histologische Ansprechen des Tumors nach präop. ChT wird nach den Salzer-Kuntschik-Kriterien beurteilt.

22.4 Therapie

Osteosarkom: Klassische Osteosarkome sind wenig strahlensensible Tumoren, die kleinzellige Variante ist etwas sensibler. Therapie generell immer in Studieneinschluss prüfen oder nach Rücksprache mit einem Referenzzentrum analog nach Studien behandeln. Die EURAMOS 1-Studie wurde bereits für Patienten geschlossen, alle neuen Patienten werden analog behandelt (neoadj. Methotrexat, Doxorubicin, Cisplatin), anschließend Operation. Die EURAMOS 2-Studie ist bereits in Vorbereitung. Ältere Patienten (41–65 J.) können in die Euro-B.O.S.S.-Studie eingeschlossen werden

Ewing-Sarkom: Therapie in der Vergangenheit nach IECS, UK-ET, CESS, EICESS 92 bzw. aktuell Euro-Ewing 2012. Rezidivtumoren werden im Rahmen von der rEECur-Studie behandelt.

22.4.1 Lokalthherapie

Nach Feinnadelbiopsie oder Inzisionsbiopsie (immer longitudinal) wird immer der Biopsieweg bei definitiver OP mit exziiert.

Definitive OP: keine intraläsionale oder marginale Resektion; Lokalrezidive sind meist auch mit Metastasen vergesellschaftet.

Gegenwärtige **Standardtherapie:** Wide Excision mit Weichteilmanschette. Radikale OP mit Entfernung des ganzen Knochens nur bei intraossären „Skip-Metastasen“ oder massivem Befall des ganzen Knochens.

Ewing-Sarkom: Bei Befall von Knochen, auf die nicht verzichtet werden kann: Primäre RT. Keine LK-Dissektion notwendig, außer wenn LK klinisch vergrößert.

Die meisten Low-grade-Läsionen werden mit lokaler Therapie allein kontrolliert, die meisten

hochgradigen Läsionen haben jedoch mikro- oder makroskopische Metastasen.

22.4.2 Chemotherapie

Osteosarkom

- **Aktive Substanzen:** Doxorubicin, MTX, Cisplatin, Carboplatin (weniger als Cisplatin), Ifosfamid.
- **Landmark-Trials für Osteosarkome:**
 - Mayo-Studie (Edmonson, JCO, 1984), aufgrund inadäquater MTX-Dosen kein Vorteil durch ChT
 - Multi-Institutional Osteosarcoma Study (Link, NEJM, 1986): krankheitsfreies 6-JÜ 11 % ohne vs. 61 % mit ChT
 - UCLA (Eilber, JCO, 1987; Update: [Bernthal, Cancer, 2012](#)): Benefit durch postop. ChT
- **Nach diesen Studien:** ChT ist Standard für Osteosarkome. Hinsichtlich der Frage präop. vs. postop. randomisierten Daten aus der POG-8651: Hier scheinen beide Modi äquivalent zu sein (Goorin, JCO, 2003). Daher ist folgendes Schema gegenwärtig Basis der Studien: Präop. ChT mit 2 oder (besser) 3 ([Anninga, Eur J Cancer, 2011](#)) der o. g. wirksamen Medikamente, dann OP. Für ChT-Responder Fortsetzung der primären ChT, für Non-Responder Wechsel auf anderes Schema.
- **Metastasierte Erkrankung:**
 - Extrathorakale Metastasen oder pulmonale mit ansonsten schlechter Prognose: palliative Therapie
 - Pulmonale Metastasen mit ansonsten guter Prognose: kurative Therapie mit Metastasektomie und ChT, dann immer noch 20–30 % Heilungen
- **Hochdosistherapie:** bisher kein Vorteil nachgewiesen

Ewing-Sarkom (> Kap. 30.10.2)

- **Aktive Substanzen:** Ifosfamid, Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Actinomycin
- **Landmark-Trials für Ewing-Sarkom:**
 - IECS I (1973–1978): 60 % der Patienten mit nichtmetastasierten/nichtpelvinen Primärtumoren sind mit Vincristin/Actinomycin/Cyclophosphamid/Doxorubicin heilbar.

- **IESS II** (1978–1982): Studienziel war Dosisintensivierung. Erreicht wurden 68 % Heilung bei nichtmetastasierten Tumoren, 57 % Heilung bei pelvinen Tumoren.
- **IESS III** (1988–1993): Ifosfamid/Etoposid zusätzlich, krankheitsfreies 3-JÜ inklusive pelvine Tumoren 68 %.
- **IESS IV**: 5-Drug-Regimes aus IESS III konventionell vs. dosiseskaliert. Standardsequenz: 3 Mon. ChT, dann Lokalthherapie (OP oder RT), dann Fortsetzung der ChT.
- UK-ET 1 und 2: ChT mit VAIA ist VACA überlegen.
- CESS 81: Hohe Lokalrezidiv-Raten für Tumoren > 100 ml, wenn VACA und moderate RT-Dosen verwendet wurden. Daher wurde in der folgenden Studie CESS 86 für Tumoren > 100 ml die Therapie intensiviert.
- CESS 86: Durch Verwendung von VAIA und hohen RT-Dosen (60 Gy) bei Tumoren > 100 ml konnte auch bei diesen Hochrisikopatienten jetzt ein 10-JÜ von 66 % erreicht werden. Außerdem wurde die Gleichwertigkeit von primärer RT und OP einerseits sowie konventioneller und hyperfraktionierter RT andererseits festgestellt.
- **Metastasierte Erkrankung**: 25 % der Patienten können mit konventioneller ChT geheilt werden. Kein definitiver Überlebensvorteil durch Hochdosistherapie mit Stammzellrescue (Ladenstein, Ann Oncol, 1993).

Chondrosarkom und Chordom

Diese Tumoren sind nicht chemosensitiv (> Kap. 31).

Malignes fibröses Histiozytom, Fibrosarkom und Leiomyosarkom des Knochens

Werden im Allgemeinen wie Osteosarkome und nicht wie deren Weichteilgestenstücke behandelt.

22.5 Radiotherapie

22.5.1 Indikation

- **Osteo- und Chondrosarkome**:
 - Als **palliative** Therapie.
 - Als Primärtherapie evtl. bei **inoperablen** Manifestationen im **Achsen skelett** oder

Ablehnung der OP: Ein Schema mit neoadjuvanter CT gefolgt von RT (bis mind. 60 Gy) ergab in einer kleinen Fallserie ein metastasenfreies 5-JÜ von 91 %, wenn gleichzeitig ein Ansprechen auf die ChT vorlag (Machak, Mayo Clin Proc, 2003).

- Bisher zusätzlich zur OP bei **Teilresektion (R1, R2, Close Margin)**, wenn keine Nachresektion möglich war (Dosis > 55 Gy, DeLaune, IJROBP, 2005); jedoch kein entsprechendes Vorgehen mehr in den aktuellen Protokollen (s. u. und > Kap. 30).
- **Ewing-Sarkom**: RT gleichwertige Alternative zur OP für nicht verzichtbare Knochen, wird nach 3 Mon. ChT zwischengeschaltet, dann Fortsetzung der ChT (Details zum EICESSEuro-Ewing-Protokoll > Kap. 22.5.2 und > Kap. 30).

22.5.2 Schemata

EURAMOS 1

Als amerikanisch-europäische Studie Nachfolger von COSS 96 für Osteosarkome. Stellenwert der RT wie im COSS-Protokoll (primär inoperable Tumoren, absehbar nur R+-operable Tumoren oder R+-Situation nach OP). Das Protokoll basiert auf MTX, Adriamycin und Cisplatin (MAP). Nach der MAP-Induktions-ChT erfolgt die operative Entfernung des Tumors. Abhängig vom histologischen Ansprechen des Tumors nach den Salzer-Kuntchik-Kriterien, werden die Patienten einem Therapiearm für gute oder einem für schlechte ChT-Response zugewiesen. Die Patienten mit gutem Therapieansprechen werden anschließend für eine MAP-Therapie mit oder ohne Interferon randomisiert. Die Patienten mit schlechtem Ansprechen auf die Induktions-ChT werden für MAP vs. zusätzlich Etoposid oder Ifosfamid (MAPIE) randomisiert.

EURO-B. O. S. S.

Für Patienten > 40 Jahre (≤ 65 J.) ist seit 2004 ein eigenes Therapieprotokoll vorgesehen (EURO-B.O.S.S-Protokoll), in das neben Patienten mit Osteosarkomen auch Patienten mit „ähnlichen“ Knochensarkomen (MFH, Leiomyosarkom, dedifferenziertes Chondrosarkom, Angiosarkom, Fibrosarkom) aufgenommen werden. Die Therapie umfasst analog zum COSS-Protokoll

die Medikamente MTX, Adriamycin, Cisplatin und Ifosfamid. Für die postop. Stratifizierung ist das Therapieansprechen von Bedeutung, hier werden aber > 50% bzw. < 50% vitale Tumorzellen als Entscheidungsgrundlage für die ChT genommen.

Dabei gibt es einen rein postop. ChT-Arm für die Patienten, die primär operiert wurden. Für die Patienten, die noch nicht operiert wurden, wird analog zum EURAMOS-Protokoll eine präop. ChT durchgeführt, abhängig vom Ansprechen (> oder < 50% vitale Tumorzellen) wird dann zwischen zwei ChT-Armen ausgewählt.

EICESS 92

European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study, aktiviert 7/92.

- **Basis:** UK-ET- und CESS-Studien.
- **Ziel:** Überlebensverbesserung für Hochrisikopatienten durch zusätzlich VP16 sowie Toxizitätsreduktion für Standardrisikopatienten durch Ersatz von Ifosfamid durch Cyclophosphamid.
- **ChT:** 14-mal VACA, VAIA oder EVAIA (zusätzlich Etoposid).
- **Lokaltherapie** richtet sich nach Ansprechen des Tumors nach 2 Zyklen ChT: Good vs. Poor Response (< 10% vs. > 10% vitales Tumorgewebe).
 - OP mit Kompartmentresektion oder
 - intrakompartmentale OP ± postop. RT (bei R2 mit 55 Gy, bei Close Margin mit 55 Gy, bei Close Margin + Good Chemoresponse mit 45 Gy, bei Wide Resektion mit 45 Gy, bei Wide Resektion + Good Chemoresponse keine RT); Indikation hängt demnach vom Resektionsgrad nach Enneking ab. Randomisierung zwischen Hyperfraktionierung und konventioneller Fraktionierung wie CESS 86 oder
 - präop. RT (bei schlechter Chemoresponse, wird immer hyperfraktioniert mit 44,8 Gy durchgeführt) oder
 - alleinige RT, Randomisierung zwischen Hyperfraktionierung und konventioneller Fraktionierung wie CESS 86. Im Arm mit Hyperfraktionierung zweite Serie dann mit 32 Gy (GD 54,6 Gy).
- **Zielvolumen:** Nicht zwangsläufig ganzes Kompartiment, sondern prätherapeutische Tumorausdehnung + 3–5 cm bei Extremitätentumor,

2–3 cm bei stammnaher Lokalisation. Bei Infiltration der Markhöhle/Skip Lesions ganzen Knochen einschließen, bei alleiniger RT Boost auf Tumorstelle + 2 cm nach ChT.

- **Ganzlungenbestrahlung:** Im Hochrisikoarm, wenn pulmonale Metastasen vorhanden (**auch bei CR nach ChT, Unterschied zum Nephroblastom!**). Bei PR nach ChT ggf. OP vor RT. Dosis: 15 Gy (Patienten < 14 J.) bzw. 18 Gy (Patienten > 14 J.), Fraktionierung 5 × 1,5 Gy. 45% Gesamtüberleben, allerdings keine Lungen-RT durchführen, wenn Ganzkörperbestrahlung geplant ist.
- **Erste Ergebnisse:**
 - Negative prognostische Faktoren: Tumorstadium (Inoperabilität), pelvine Tumorklassifikation (krankheitsfreies Überleben 32%)
 - Krankheitsfreies 3-JÜ bei lokalisierten Tumoren **66%**, bei primären Lungen-/Pleurametastasen **43%**, bei anderen M1-Lokalisationen **29%**
 - Aber: **67% Grad-IV-Toxizität**, bisher 6 Sekundärmalignome

Euro-Ewing 99

Unabhängig von den vorhandenen Risikofaktoren werden im Rahmen des Euro-Ewing-99-Protokolls zunächst 6 Therapiezyklen mit Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin und Etoposid (VIDE) durchgeführt. Hieran schließt sich die lokale Tumorbildung, meist in Form einer OP, an. Die Konsolidierungstherapie erfolgt entsprechend den individuellen Risikofaktoren (das histopathologische Tumorsprechen bei resektablen Tumoren [gut: < 10% viable Zellen; ungenügend: ≥ 10% viable Tumorzellen], das Tumorstadium [vs. ≥ 200 ml]).

Dementsprechend werden die Patienten nach diesen Risikofaktoren in unterschiedliche Therapiearme gruppiert. Für drei Risikogruppen wird randomisiert:

- **Gruppe 1:** Patienten mit lokalisiertem Tumorbefall und günstigem Risikoprofil (Therapiearm R1) erhalten eine Fortsetzung der Therapie im Standardarm VAI oder im Therapiearm VAC.
- **Gruppe 2:** Patienten mit lokalisiertem Tumorbefall und ungünstigem Risikoprofil erhalten eine Fortsetzung im Standardarm VAI oder eine

Hochdosistherapie (Bu-Mel) mit anschließender autologer Stammzellretransfusion.

- **Gruppe 3:** Patienten mit initial pulmonaler Metastasierung erhalten eine Fortsetzung mit der Standardtherapie VAI oder eine Hochdosistherapie (Bu-Mel) mit anschließender autologer Stammzellretransfusion.

Ein weiteres Studienziel besteht in der Entwicklung neuer Therapiestrategien für Hochrisikopatienten mit primär extrapulmonaler Metastasierung. Eine Phase-II-Studie ermittelt, ob eine vorgeschaltete Therapie aus 2 Zyklen Irinotecan eine Verbesserung in der Behandlung der Patienten erbringt.

Ziel: Verbessertes Überleben, risikoadaptierte Therapie auf Basis der o. g. Risikofaktoren.

ChT: VIDE für alle Patienten, dann Randomisation abhängig von Risikofaktoren.

RT: Indikation im Prinzip wie EICESS-92: Kleine Tumoren, technische Irresektabilität, unzureichende Tumorregression auf präop. ChT, postop. adj., postop. additiv nach inkompletter Resektion, palliativ.

Wenn irgend möglich, immer hyperfraktionierte RT als Split Course, $10 \times 1,6$ Gy/Wo., Pause von 7–12 d. Wenn allerdings ZNS-Strukturen im Bestrahlungsareal liegen (z. B. Rückenmark), sollte stets eine konventionelle Fraktionierung erfolgen.

Im konventionellen VAI- + -Lungenbestrahlungsum ist bei primärer Lungenmetastasierung auch nach einer kompletten Remission eine Lungenbestrahlung über ap/pa Felder bis 15 Gy (< 14 J.) oder 18 Gy vorgesehen. Fraktionsdosis beträgt 1,5 Gy bzw. 1,25 Gy bei Hyperfraktionierung. Gleiches gilt

für eine Hemithoraxbestrahlung bei pleuraler Infiltration. Keine Lungenbestrahlung nach Busulfan-Therapie.

Dosiskonzepte:

- Präop. RT: 54,4 Gy
- Intraläsionale OP: 54,4 Gy
- Marginale OP mit schlechter histologischer Response ($\geq 10\%$ residuale Tumorzellen): 54,4 Gy
- Marginale OP mit guter histologischer Response ($< 10\%$ residuale Tumorzellen): 44,8 Gy
- Wide Resection mit schlechter histologischer Response ($\geq 10\%$ residuale Tumorzellen): 44,8 Gy je nach nationalen Guidelines
- Definitive RT: 44,8 Gy und Boost bis mind. 54,4 Gy, u. U. bis 64 Gy

22.6 Nachsorge

Patienten mit hochgradigen Tumoren: 3-monatliche Nachsorge mit CT Thorax für 3 Jahre, danach halbjährlich für weitere 2 Jahre, dann jährlich.

LITERATUR

- Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: Where do we stand? *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990) 2011;47:2431–45.
- Berenthal NM, Federman N, Eilber FR, et al. Long-term results (> 25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer* 2012;118:5888–93.
- DeLaney TF, Park L, Goldberg SI, et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005;61:492–8.

23.1 Allgemeines

Altersgipfel: 1. sowie 6.–7. Dekade. **Inzidenz:** $10/10^5$, bei Erwachsenen 1 % aller Tumoren, bei Kindern 20 % aller Tumoren (zweithäufigste nach Leukämien, meist infratentoriell). Glioblastome und Meningeome sind die häufigsten primären Hirntumoren, Metastasen sind die häufigsten sekundären Hirntumoren.

Ätiologie allgemein:

- Keine Korrelation von Inzidenz jeglicher primärer Hirntumoren und Handynutzung (Little, BMJ, 2012).
- Es besteht eine inverse Korrelation zwischen Allergien und Gliomen (Linos, JNCI, 2007).
- Deutlicher Zusammenhang zwischen Exposition gegenüber ionisierender Strahlung im Kindesalter.
- Überzufällig häufig wird CMV in Glioblastomen nachgewiesen (kein onkogenes Virus, vermutlich eher Konsequenz der Immunsuppression).

Prognose: Je nach Tumorentität wird die Prognose von multiplen Faktoren beeinflusst. Es empfiehlt sich die Verwendung von **Scoring-Tools** wie z. B. <http://brainmetgpa.com> für Gehirnmetastasen oder www.eortc.be/tools/gbmcalculator für Glioblastome.

23.2 Klassifikation

Klassifikation nach WHO (Louis, Acta Neuropathol, 2016) mit Grading in vier Stufen (I–IV):

- Meningeome
- Diffuse astrozytäre und oligodendrogliale Tumoren (z. B. diffuses und anaplastisches Astrozytom, Glioblastom mit und ohne IDH-Mutation, Oligodendrogliom)
- Andere Gliome (z. B. Chordoides Gliom des 3. Ventrikels)
- Andere astrozytäre Tumoren (z. B. pilozytisches Astrozytom, PXA)

- Ependymale Tumoren
- Plexustumoren (z. B. Plexuspapillom, -karzinom)
- Lymphome
- Epiphysentumoren (Pineozytom, -blastom)
- Keimzelltumoren (z. B. Germinom, Dottersackkarzinom, Chorionkarzinom)
- Embryonale Tumoren (z. B. Medulloblastom, Neuroblastom)
- Tumoren der kranialen und paraspinalen Nerven (z. B. Schwannom, Neurofibrom, Nervenscheidentumor)
- Tumoren der Sellaregion (z. B. Kraniopharyngeom)
- Neuronale und neuronal-gliale Tumoren (z. B. Gangliozytom, Gangliogliom)
- Mesenchymale Tumoren (z. B. Hämangioperizytom, Hämangioblastom, Sarkom, Chordom)
- Melanozytische Tumoren (z. B. meningeales Melanom, meningeale Melanozytose)
- Histiocytytische Tumoren (z. B. Langerhans-Zell-Histiocytytose)
- Metastasen

23.3 Meningeome

23.3.1 Allgemeines

Inzidenz: $6/10^5$, machen 20 % der primären intrakraniellen Tumoren aus. 8 % sind maligne. Männer: Frauen ca. 1 : 2, maligne (höhergradige) Meningeome sind jedoch häufiger bei Männern als bei Frauen. Multiple Meningeome werden bei 2 % der Patienten beobachtet (zu 90 % Frauen).

Ätiologie: meist idiopathisch, selten mit Neurofibromatose Typ 2 vergesellschaftet. Fast alle Meningeome haben Östrogenrezeptoren, 50 % auch Progesteronrezeptoren. Vielleicht daher oft rasches, symptomatisches Wachstum während der Schwangerschaft (wird kontrovers diskutiert). Weder für Chemotherapie noch für Antiprogesterontherapie ist allerdings ein Benefit nachgewiesen.

Symptome: bei ca. 40 % der Patienten initial Anfälle (v. a. bei Konvexitätsmeningeomen). Bei Schädelbasismeningeomen Symptome je nach Lokalisation (Optikusschädigung, Augenmuskellähmungen etc.).

23.3.2 Therapie

Benigne Meningeome (WHO Grad I)

Mehr als 50 % der Tumoren sind an der Schädelbasis lokalisiert. Bei kompletter Resektion inklusive Dura und hyperostotischem Knochen werden 90 % Tumorkontrolle erreicht, daher keine Indikation zur RT (McCutcheon, J Neurooncol, 1996; Mirimanoff, J Neurosurg, 1985), auch wenn in manchen Serien Rezidivraten bis zu 20 % nach 15 Jahren berichtet werden. Komplette Entfernung mit mikrochirurgischen Mitteln auch in der mittleren Schädelgrube möglich, ohne Folgen nicht möglich im Sinus cavernosus und in den hinteren $\frac{2}{3}$ des Sinus sagittalis (dort keine Ligation möglich). Komplikationen bei mikrochirurgischem Vorgehen (Grumme, 1995): Letalität meist < 2–5 %, bei suprasellären und Clivustumoren jedoch höher (Letalität dann 6,1 %, hier Nachblutungen bei 8,2 % der Patienten, neurologische Verschlechterung bei 10,2 %). Neuere Daten weisen auch auf eine hohe Inzidenz (40 %) postoperativer Kognitionsstörungen hin (Van der Vossen, J Rehabil Med, 2014).

Postoperative Radiotherapie

Aktuelle Leitlinie (EANO/Goldbrunner 2016):

- Asymptomatische WHO-Grad-I-Meningeome **können** verlaufskontrolliert werden.
- Die Operation ist die Therapie der Wahl bei symptomatischen WHO-Grad-I-Meningeomen.
- Bei lokaler oder funktioneller Inoperabilität sowie bei incompletter Resektion **sollte** eine fraktionierte Bestrahlung oder eine Radiochirurgie erwogen werden.
- Empfohlenes Nachsorgeintervall: jährlich, nach 5 J. alle 2 J.

Der Benefit gegenüber alleiniger OP bei subtotaler Resektion wurde in zahlreichen retrospektiven Studien nachgewiesen (Barbaro, Neurosurg, 1987; Condra, IJROBP, 1997; Soyuer, Radiother Oncol, 2004). Lange Nachbeobachtungszeiten sind nötig, da die

Volumenverdopplungszeit im Mittel 8 Jahre beträgt (Jung, Neurosurgery, 2000).

R+ -Situation ohne postop. RT: 30–60 % (teils sogar 80 %) Rezidive innerhalb von 5 Jahren (vs. 7 % nach 5 J., 32 % nach 15 J. bei primärer R0-Resektion). Medianes krankheitsfreies Überleben beträgt ca. 4 Jahre (Soyuer, Radiother Oncol, 2004).

OP + SRS Dosis üblicherweise 14–16 Gy auf die tumorumschließende (50 %-)Isodose. Rezidivraten nach OP + SRS ca. 10 % (dos Santos, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011). Mögliche Risikoreduktion der OP durch Kombination von geplanter R+ -Operation und anschließender SRS (Jung, Neurosurgery, 2000).

OP + FSRT (50–54 Gy): Reduktion des Rezidivrisikos bei R+ auf < 10 %, Toxizitätsraten < 3 %, 5-JÜ ca. 90 % (Soldà, Radiother Oncol, 2013). Aber: Wie oben bereits angedeutet existieren nur retrospektive Daten, keine randomisierten Studien. Dabei scheint bei R+ -Resektion die sofortige RT äquivalent zur RT erst bei Progress zu sein.

Zielvolumen: Bei Gammaknife-basierter SRS gilt GTV = PTV. Bei FSRT mit präziser Fixierung des Patienten reichen 2 mm Sicherheitsabstand zum Hirnparenchym aus, bei Fixierung mit geringerer Präzision sollten 3–5 mm gewählt werden.

Häufig wird eine Ausbreitung entlang der Dura beobachtet (sog. Dural Tail). Die Relevanz dieses Phänomens wird kontrovers diskutiert, da es sich vermutlich um hypervaskularisierte Meningen handelt, in denen sich nur selten Meningeomzellen finden und ein Vorteil des Einschlusses dieser Region in das Zielvolumen bisher nicht eindeutig nachgewiesen wurde (DiBiase, IJROBP, 2004; Bulthuis, Surg Neurol Int, 2014). In aktuell laufenden Studien (z. B. RTOG 0539) wird der Dural Tail ausdrücklich nicht zum GTV gezählt, wenn aber keine wesentliche Morbiditätserhöhung zu erwarten ist, kann der Dural Tail eingeschlossen werden.

Insbesondere bei Schädelbasismeningeomen sollte der Sicherheitsabstand nach kaudal (v. a. im Bereich der Neuroforamina) ebenfalls mit mindestens 10 mm großzügig gewählt werden, da oft eine Infiltration und ein Durchbrechen der Schädelbasis entlang nervaler Strukturen beobachtet wird. Die fettunterdrückte MRT bringt hier Vorteile für die Definition des Zielvolumens.

Die EORTC 26021-Studie wurde 2012 aufgrund schlechter Rekrutierung vorzeitig beendet. Somit

existieren bis heute keine prospektiven Daten welche Technik hinsichtlich des Outcomes überlegen ist (SRS vs. FSRT).

Primäre Radiotherapie bei inoperablen WHO-Grad-I-Meningeomen

SRS: bis 3 cm Größe tolerable Nebenwirkungen, 90 % mehrjährige Kontrolle; bei Tumorgroße > 3 cm können die Nebenwirkungen ggf. zu hoch sein (Pollock, IJROBP, 2003; Flickinger, IJROBP, 2003).

Multisession-SRS: meist 5 × 5 Gy, Option bei größeren inoperablen Tumoren oder perioptischer Lokalisation (Nguyen, World Neurosurg. 2014; Adler, Neurosurgery, 2008).

FSRT meist mit Dosen um 57,6 Gy in ED von 1,8 Gy, Dosis sollte in jedem Fall > 52 Gy sein (Goldsmith, J Neurosurg, 1994):

- 80 % lokale Kontrolle nach 10 Jahren (Condra, IJROBP, 1997)
- Lokale Kontrolle nach median 3 J. und 6,5 J. 100 %, progressionsfreies Überleben nach 5 und 10 J. > 95 %. Volumenreduktion um > 50 % bei 14 % (Debus, JCO, 2001). Bei 1,6 % klinisch signifikante Nebenwirkungen (Literatur: 3,6 % bis max. 12 %, Goldsmith, 1994; Miralbell, 1992)).

Maligne Meningeome (WHO Grad II und III)

Rezidivraten ca. 40–50 % bei Grad II und bis zu 80 % bei Grad III auch nach Komplettresektion (Jääskeläinen, Surg Neurol, 1986). Trotzdem wird die postoperative RT bei Komplettresektion kontrovers diskutiert, da prospektive Daten fehlen. Aktuell rekrutiert die ROAM/EORTC 1308-Studie (postoperative RT bis 60 Gy mit 2 Gy ED vs. Beobachtung; Jenkinson, Trials, 2015).

Bei der Wahl der RT-Technik sollte FSRT einer SRS bevorzugt werden (gleiche Ergebnisse vermutlich nur bei kleinen Tumorresten). Wie bei malignen Gliomen sollte mit 2–3 cm Sicherheitsaum bestrahlt werden. Die Dosis sollte analog zum Vorgehen in der aktuell laufenden RTOG 0539-Studie bei mindestens 54 Gy (komplett resezierte WHO Grad II) bzw. 60 Gy (WHO Grad III, inkomplett resezierte oder rezidierte WHO Grad II) liegen.

Aktuelle Leitlinie (EANO/Goldbrunner, Lancet Oncol, 2016):

- Die Operation ist die Therapie der Wahl bei WHO-Grad-II- und -Grad-III-Meningeomen.
- Bei inkompletter Resektion von WHO-Grad-II-Meningeomen **soll** eine fraktionierte Bestrahlung durchgeführt werden.
- Nach Resektion (komplett oder inkomplett) von WHO-Grad-III-Meningeomen soll eine adjuvante fraktionierte Bestrahlung durchgeführt werden.
- Empfohlene Nachsorgeintervalle: Grad II: halbjährlich, nach 5 J. jährlich. Grad III: 3–6 Mon. (unbegrenzt)

Hormontherapie/ChT

Keine Indikation in der Erstlinie. Schwache Datenlage für WHO-Grad-II-Meningeome, einzig kleinere Fallserien mit Bevacizumab und Trabectedin (Preusser, Cancer, 2012; Lou, J Neurooncol, 2012). Keine Daten zu Grad-III-Meningeomen.

Die Wirksamkeit einer systemischen Therapie mit Trabectedin bei Grad-II- und -III-Rezidiven wird aktuell in einer randomisierten Phase-II-Studie (EORTC 1320, NCT02234050) untersucht.

23.4 Gliome

23.4.1 Allgemeines

Einteilung nach neuer WHO-Klassifikation: Molekulare Marker (z. B. IDH1, 1p/19q, TERT) sind nun stärker gewichtet als klassische histologische Charakteristika (Louis, Acta Neuropathol, 2016).

CAVE

Die neue WHO-Klassifikation vermeidet die Einteilung in Low- und High-grade-Gliome. Vielmehr ist die Kombination aus histologischer Einordnung, WHO Gradierung und molekularen Markern („integrierte Diagnose“) entscheidend. So ist beispielsweise das Vorliegen einer 1p/19q-Kodeletion ein Hinweis auf eine oligodendrogliale Komponente.

Stärkster prognostischer Faktor ist vermutl. die IDH1-Mutation (medianes Überleben mutiert vs. Wildtyp bei Grad II: 12 vs. 5 J., bei Grad III: 6,5 vs. 1,5 J., bei Grad IV 2 vs. 1 J.; Sanson, JCO, 2009).

Symptome: 50 % Kopfschmerzen, 50 % Anfälle (partiell/generalisiert), 20 % neurologische Ausfälle. Selten kognitive Veränderungen, hier aber v. a. Gefahr der Fehldiagnose bei älteren Patienten (Überschneidung der Symptome bei Demenz).

23.4.2 Therapie

Grad-I-Gliome

Beispiele: pilozytische Astrozytome, subependymales Riesenzellastrozytom (sehr selten).

Die Wahrscheinlichkeit einer malignen Transformation liegt vermutlich unter 1 % (Dirks, Neurosurgery, 1994).

Gegenwärtig gilt:

- OP in kurativer Intention (auch beim Rezidiv); bei kompletter Entfernung keine adj. Therapie
- Primäre RT nur bei inoperablen Tumoren oder bei progredienter, symptomatischer Erkrankung (v. a. bei ausgedehntem Resttumor zu erwarten)

RT: Dosis 54 Gy bei 1,8 Gy ED. Da in fast 90 % eine langfristige Stabilität erzielt werden kann (selbst bei R+ beträgt die 10-JÜ 70–80 %), muss besonders auf Langzeit-Toxizitäten geachtet werden (je nach Lokalisation, z. B. Endokrinopathien bei Bezug zum Hypothalamus/Hypophyse, Neurokognition bei Bezug zum Hippocampus etc.).

Aktuelle Leitlinie (S2k, DGN 2015): Die Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion (54 Gy) soll nur bei fehlenden chirurgischen Optionen erwogen werden.

Grad-II-Gliome

Beispiele: diffuse Astrozytome (IDH1-mutiert und 1p/19q intakt), Oligodendrogliome Grad II (IDH1-mutiert und 1p/19q kodeletiert), pleomorphe Xanthoastrozytome (BRAF V600E mutiert).

Insgesamt malignisieren 70–80 % der Grad-II-Astrozytome und 40 % der Oligodendrogliome. Der Einfluss der ChT und der RT auf die Konversion ist unklar.

Gegenwärtig gilt:

- OP wichtigste Komponente des kurativen Konzepts
- Wichtigste Risikofaktoren:
 - Alter $\geq$ 40 J.

- Fehlende 1p/19q-Kodeletion/astrozytäre Histologie
- Inkomplette Resektion
- (Hoch) Symptomatischer oder großer präoperativer Tumor ($\geq$ 5 cm)
- MIB-1 $>$ 3 %

- Weglassen/Verzögern der adju. Therapie (bei engmaschiger Kontrolle) bei niedrigerem Risiko gerechtfertigt (z. B. bei Patienten $<$ 40 J. ohne RF)
- Ansonsten adj. Therapie indiziert (v. a. bei hohem Rezidivrisiko, z. B. bei Patienten $<$ 40 J. und inkompletter Resektion oder Patienten $\geq$ 40 J. und einem weiteren RF).

Therapieschema: Nach OP sequenzielle Kombination (RT $\rightarrow$ CT oder CT $\rightarrow$ RT). V. a. bei oligodendroglialer Komponente (1p/19q-Kodeletion) kann die Vorschaltung der CT sinnvoll sein. Bei inoperablen oder grenzwertig operablen Tumoren ist die primäre Chemotherapie zur Tumorverkleinerung möglich.

RT: Dosis klassischerweise 50–54 Gy (1,8 Gy ED). RT-Feld analog RTOG 9802: CTV = präoperative Hyperintensität in T2-gewichteter MRT + 2 cm (niedriggradige Gliome nehmen meist kein KM auf). RT verbessert nur PFS (von 3,7 auf 5,4 J.), nicht OS (ca. 7 J.; van den Bent MJ, Lancet, 2005). Eine Dosiseskulation auf 59,4 bzw. 64,8 Gy war in randomisierten Studien nicht von Nutzen (Karim, IJROBP, 1996; Shaw, JCO, 2002).

Chemotherapie: deutliche Verbesserung des OS von 8 auf 13 J.(!) durch adj. Chemotherapie mit 6 Zyklen Procarbazin, CCNU (=Lomustin) und Vincristin (PCV; Buckner, N Engl J Med, 2016). Bei Vorliegen einer oligodendroglialen Komponente (bzw. 1p/19q-Kodeletion) scheint der Benefit noch größer zu sein. Alternativ zu PCV ist die dosisdichte Therapie mit 12 Zyklen Temozolomid (75 mg/m²/d für 21 d, dann 7 d Pause) möglich (Baumert, Lancet Oncol, 2016).

Aktuelle Leitlinie (S2k, DGN 2015):

- Biopsisch/operativ gesicherte diffuse, kleinere, nicht komprimierend wachsende WHO-Grad-II-Gliome, die klinisch bis auf epileptische Anfälle asymptomatisch und bildgebend stabil sind, können insbesondere bei jüngeren Patienten ($<$ 40 J.) beobachtet werden.
- Sollte bei oligodendroglialen Tumoren des WHO-Grads II eine über operative Maßnahmen hinausgehende Therapie indiziert sein, so sind

alkylierende Chemotherapie, am ehesten Temozolomid, und Strahlentherapie als ähnlich wirksam einzuschätzen

Grad-III- und -IV-Gliome

Beispiele: Grad III: anaplastische Astrozytome (IDH1-mutiert oder IDH1-Wildtyp, 1p/19q intakt), anaplastische Oligodendrogliome (IDH1-mutiert und 1p/19q kodeletiert). Grad VI: Glioblastom (primäres GB: IDH1-Wildtyp, sekundäres GB: IDH1-mutiert, ca. 5%), Gliosarkom (sehr selten, histologische Variante des Glioblastoms).

CAVE

Grad III ist nicht mehr automatisch „high grade“ (s.o., dieser Begriff wird von der WHO vermieden). IDH1-mutierte Grad-III-Oligodendrogliome haben vermutlich eine bessere Prognose als Grad-II-Astrozytome mit IDH1-Wildtyp.

Gegenwärtig gilt:

- Immer OP mit maximalem Resektionsausmaß hinsichtlich des Erhalts neurologischer Funktionen anstreben (Maximum Safe Resection); hierdurch auch Erhalt suffizienter Mengen an Gewebe zur verlässlichen Ermittlung der molekularen Prognosefaktoren
- Wichtigste allgemeine prognostische Faktoren
 - Alter
 - Allgemeinzustand (KPS)
 - Resektionsausmaß (OP vs. Biopsie)
- Molekulare prognostische und prädiktive Faktoren:
 - IDH1/IDH2-Mutation
 - 1p/19q-Kodeletion (oligodendrogliale Differenzierung)
 - Methylierung des MGMT-Promoters (hypermethyliert oder nicht methyliert) als prädiktiver Marker für ein Ansprechen auf die Chemotherapie
- Die adjuvante Therapie ist immer indiziert:
 - Adjuvante Radiochemotherapie gefolgt von Erhaltungskemotherapie
 - Elektrische Wechselfelder (aktuell noch kontrovers diskutiert)

Therapieschema: nach OP 3–5 Wo. Pause, danach adjuvante kombinierte Radiochemotherapie gefolgt von Erhaltungskemotherapie.

RT:

- Es gibt bis heute keine optimierten Fraktionierungsschemata für Grad-III-Gliome. Gängiges Schema: Gesamtdosis 59,4 Gy in 33 Fraktionen (1,8 Gy/Fraktion; CATNON, van den Bent, ASCO, 2017).
- Bei Grad-IV-Gliomen (Glioblastom/Gliosarkom) ist die in vielen Phase-III-Studien gefestigte Gesamtdosis von 60 Gy in 30 Fraktionen (2 Gy/Fraktion) anzuwenden (Stupp, NEJM, 2005). Zielvolumenkonzept nach RTOG: zunächst 46 Gy auf Ödemzone (T2-FLAIR) plus 2 cm (muss immer die Tumorröhle einschließen; wenn kein T2-Signal sichtbar ist: Tumorröhle + 2,5 cm). Danach 14 Gy Boost auf T1-KM-aufnehmenden Läsionen + 2 cm (wenn keine T1-Läsion sichtbar ist Tumorröhle + 2 cm). Nach EORTC: GTV = Resektionshöhle + T1-KM-anreichernde Läsionen, CTV = GTV + 1,5–2 cm, PTV = CTV + 0,5–0,7 mm.

Eine Serienbiopsie-Studie ergab eine Tumorzellausbreitung bis ins Ödem (T2-hyperintense Zone im MRT; Kelly, Mayo Clin Proc, 1987), daher wird das Ödem immer eingeschlossen. Allerdings finden sich nach OP und RT > 80 % der Rezidive innerhalb von 2 cm um das Tumorbett (KM-Aufnahme im CT; Petrecca, J Neurooncol, 2013). Für die RT existiert eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung (Walker, IJROBP, 1979), allerdings beobachtete man auch bei höheren Dosen (selbst bei 90 Gy) hauptsächlich lokale Rezidive (Chan, JCO, 2002), wobei hier mit noch unbekannter Inzidenz vermehrt posttherapeutische Schrankenstörungen auftreten („Pseudoprogress“), die fälschlicherweise als Rezidiv gewertet wurden. Es wurden bereits diverse Boostkonzepte geprüft, ein Nutzen konnte allerdings bisher nicht gezeigt werden (Souhami, IJROBP, 2004; Selker, Neurosurgery, 2002).

Ein Vorteil hyperfraktionierter Konzepte ist bisher ebenfalls nicht nachgewiesen (Khan, Cochrane Syst Rev, 2016).

Chemotherapie:

- Während der RT: täglich (auch am Wochenende) Temozolomid 75 mg/m²KOF/d (Stupp, NEJM, 2005). Neue Daten zu anaplastischen Grad-III-Gliomen mit intaktem 1p/19q-Status (CATNON-Studie) zeigen ebenfalls einen deutlichen Vorteil

(PFS steigt von 19 auf 43 Mon.) der kombinierten Radiochemotherapie (van den Bent, ASCO, 2017).

- Nach der RT: 4 Wo. Pause, danach Beginn der Erhaltungsc-ChT mit Temozolomid: 150 mg/m²/d (ein Zyklus: 5 d ChT, 23 d Pause). Bei guter Verträglichkeit: Steigerung auf 200 mg/m²/d ab dem 2. Zyklus möglich. Die Gesamtzahl der Zyklen sollte 6 nicht überschreiten.

Tumortheraiefelder: Schnell wechselnde (200 kHz) elektrische Felder, die über auf die (rasierte) Kopfhaut aufgeklebte Arrays appliziert werden, sollen die Zellteilung unterbrechen. Neue Daten aus einer multizentrischen Phase-III-Studie zeigen dadurch eine signifikante Verbesserung des OS von 16 auf 21 Monate (Stupp, 2017). Sie wird allerdings aktuell kontrovers diskutiert, denn es wurde gegen eine Gruppe ohne Sham-Device (also gleiches Gerät ohne Funktion) geprüft.

Supportivtherapie: Jede symptomatische Epilepsie muss behandelt werden. Antiödematöse Therapie mit Dexamethason 4–20 mg/d, aber keine generell prophylaktische Gabe von Dexamethason oder Antiepileptika. Bei symptomatischen Radionekrosen kann die Gabe von Bevacizumab (zwei Zyklen 7,5 mg/kg alle 3 Wo.) erwogen werden (Levin, IJROBP, 2014). Bei symptomatischer Epilepsie gilt weiterhin die Indikation zur dauerhaften antikonvulsiven Therapie (**cave:** Fahrverbot).

Sonderfälle:

- Kinder: prinzipiell immer Studieneinschluss, ansonsten Therapie analog „deutscher“ HIT-GBM-C-Studie mit RCT und Erhaltungchemotherapie (Cisplatin, Etoposid und Vincristin bzw. Ifosfamid); hierdurch dramatische Verbesserung des 5-JÜ auf 63 % (historische Kontrolle 17 %, Wolff, Cancer, 2010)
- Der geriatrische Patient:
 - **≥ 65 J. und guter AZ (KI ≥ 70 %):** hypofraktionierte RChT nach NCIC (Perry, ASCO, 2017): EBRT bis 40,05 Gy in 15 Fraktionen und parallel Temozolomid 75 mg/m²KOF/d; danach Erhaltungsc-ChT wie oben beschrieben.
 - **≥ 65 J. und schlechter AZ (KI < 70):** hypofraktionierte Behandlung nach IAEA-Protokoll (Roa, JCO, 2015): Gesamtdosis 25 Gy in 5 Gy Einzeldosis. Alternative falls der MGMT-Promoter methyliert ist: alleinige ChT mit

Temozolomid dosisdicht nach NOA-08 („Methusalem-Studie“): 100 mg/m²/d für 1 Wo., dann 1 Wo. Pause (Wick, Lancet Oncol, 2012).

- Das Glioblastom-Rezidiv:
 - Es existiert kein genereller Standard beim Glioblastom-Rezidiv. Generell sollte daher angestrebt werden, den Patienten die Teilnahme in klinischen Studien anzubieten.
 - **Rezidiv-OP:** Sofern technisch machbar ist die OP die vermutlich beste Option, jedoch läuft aktuell eine randomisierte Phase-II-Studie („RESURGE“), die eine Rezidiv-OP gegen andere Alternativen testet (NCT02394626). Intraoperativ können Wafer eingebracht werden (BCNU-imprägnierte biodegradierbare Implantate), die das Überleben gegenüber Placebo verlängern (Brem, Lancet, 1995). Wafer haben jedoch keinen Vorteil gegenüber systemischer Chemotherapie bei gleichzeitig hoher Nebenwirkungsrate (Westphal, Neuro Oncol, 2003).
 - **Rezidivbestrahlung:** Bei kleinem Rezidiv verlängert ein Einzeit-Boost (SRS) das mediane Überleben um weitere 9–10 Mon. (Combs, Cancer, 2005), ebenso wie eine hypofraktionierte RT (Shepherd, IJROBP, 1997; Combs, JCO, 2005), wobei die maximale Verträglichkeit je nach Größe des Rezidivs bei 13–20 Gy (Einzeit) und 40 Gy (hypofraktioniert 5 Gy ED) liegen dürfte. Bei 13 Gy Einzeit muss mit bis zu 22 % Nekrosen (je nach Behandlungsvolumen) gerechnet werden, die unter Bevacizumab jedoch meist unproblematisch verlaufen.
 - Die Zielvolumina in der Rezidivsituation sind noch nicht einheitlich vorgegeben. Aktuell untersucht die deutsche GLIAA-Studie die Re-Bestrahlung mit GTV-Definition nach FET-PET gegenüber der Re-Bestrahlung mit GTV-Definition nach MRT mit KM (Oehlke, Cancer, 2016).
 - **Chemotherapie:** Als Therapeutikum beim Rezidiv kann CCNU (Lomustin) mono versucht werden. Eine Kombination von CCNU mit Bevacizumab ergab keine Vorteile (Wick, ASCO, 2016). Alternativ existieren schwache Phase-II-Daten zu Irinotecan + Bevacizumab, das mediane OS lag hier bei ca. 10 Mon. (Vredenburgh, JCO, 2007).

Aktuelle Leitlinie (S2k, DGN 2015):

- **Grad III:**
 - Standardtherapie des anaplastischen Astrozytoms sind Resektion oder Biopsie, gefolgt von der Strahlentherapie der erweiterten Tumoreregion (**cave:** Neue Daten zeigen den Vorteil der kombinierten Therapie.).
 - Anaplastische Oligoastrozytome werden analog zu den Strategien bei anaplastischen Oligodendrogliomen des WHO-Grads III behandelt.
- **Grad IV:**
 - Standardtherapie des Glioblastoms sind weitestmögliche Resektion oder Biopsie, gefolgt von der Strahlentherapie der erweiterten Tumoreregion und der begleitenden sowie erhaltenden (adj.) Chemotherapie mit Temozolomid mit 6 Zyklen.
 - Bei älteren Patienten mit Tumoren mit MGMT-Promoter-Methylierung sollten mit Temozolomid allein oder ggf. mit Temozolomid plus Strahlentherapie behandelt werden. (**cave:** Neuere Daten zeigen den Vorteil der kombinierten Therapie auch bei geriatrischen Patienten.)
 - Im Rezidiv ist keine Standardtherapie definiert.

Optikusgliome

Besonders bei Morbus von Recklinghausen. Sind histologisch gewöhnlich pilozytische Gliome (Grad I). Die Therapie sollte altersabhängig erfolgen, wobei allerdings bei raschem zunehmendem Visusverlust zunächst die schonende/wenig radikale OP sinnvoll sein kann (bei radikaler OP droht kompletter Visusverlust).

RT:

- **Kinder < 5 J.:** prinzipiell zunächst ChT zur Verzögerung der RT, z. B. Carboplatin/Vincristin, hier gutes Ansprechen v. a. bei Kindern < 5 J. (3-Jahres-PFS 75%; Packer, J Neurosurg, 1997)
- **Kinder > 5 J.:**
 - Primäre RT möglich. Dosis 54 Gy, ED 1,6–1,8 Gy, hier Tumorkontrolle bis zu 100 % erreichbar bei 80 % Visuserhalt (Tao, IJROBP, 1997).
 - **Cave 1:** Radiografisches Tumorsprechen wird gewöhnlich sehr spät beobachtet (im Median 5–6 J. post RT).

- **Cave 2:** höchste Rate an Spättoxizitäten der RT (kognitive und endokrine NW) in dieser Patientengruppe zu erwarten.

Hirnstammgliome

Inzidenzpeak bei Kindern (5–9 J.). Meistens WHO-Grad I/II, selten WHO-Grad III/IV (z. B. diffuses intrinsisches pontines Gliom [DIPG] oder H3.3/K27M-mutantes diffuses Mittelliniengliom). Als Initialtherapie sofort Kortison und falls nötig Shuntanlage.

Therapieschema: Nur selten ist die OP möglich (zwingend unter Einsatz des intraoperativen Neuromonitorings). Die primäre bzw. adjuvante kombinierte Radiochemotherapie wird analog zu den supratentoriellen Tumoren gleichen WHO-Grades durchgeführt.

RT:

- Bei diffuser Ausbreitung im MRT ist das Zielvolumen der ganze Hirnstamm von Diencephalon bis C2 (ggf. auch mit Kleinhirnteilen).
- Bei fokalen Tumoren ist eine kleinvolumige RT (2 cm Margin) oder sogar eine SRS (15–18 Gy) möglich (Yen, J Neurosurg, 2007). Dosis: 45–59,4 Gy bei 1,8 Gy EDs (abhängig vom WHO-Grad).
- Bei DIPG empfiehlt sich aufgrund der kurzen Überlebenszeit ein hypofraktioniertes Schema in 3-Gy-ED bis 39 Gy (Zaghloul, Radiother Oncol, 2014).
- Bisher **kein Vorteil** durch **hyperfraktionierte RT** oder **ChT** (z. B. Fallai, Radiother Oncol, 1997; Jennings, JCO, 2002).

Chemotherapie: Für Grad II/III/IV wird die ChT prinzipiell analog zu den supratentoriellen Tumoren durchgeführt. In DIPG-Studien wurde bisher kein Benefit für die ChT nachgewiesen. Medianes krankheitsfreies Überleben 9 Mon., 40 % 2-JÜ.

Beim Rezidiv kann bei Vorliegen einer BRAF V600E-Mutation (20–60 %, v. a. low-grade) ein Therapieversuch mit BRAF-Inhibitoren (z. B. Vemurafenib oder Dabrafenib) sinnvoll sein.

Neue Therapieansätze mit CAR-T-Zellen (T-Lymphozyten mit chimären Antigenrezeptoren) scheinen bei der H3.3/K27-Mutation Erfolg versprechend zu sein (Mount, Nature Medicine, 2018).

23.5 Gliomatosis cerebri

23.5.1 Allgemeines

Diffuses Wachstum astro- oder oligodendroglialer Zellen, histologisch meist von niedriger Malignität, jedoch dennoch Areale mit Nekrosen und anderen Kriterien hochmaligner Gliome. Betroffen sind meist ältere Erwachsene, selten Kinder. Die Prognose variiert: Das mittlere Überleben nach Diagnose liegt bei 10–34 Monaten.

23.5.2 Therapie

Ganzhirn-RT + Boost mit resultierender Gesamtdosis von 46–60 Gy, ED 1,8 Gy (z.B. Ganzhirn-RT 45 Gy + 15 Gy Boost). Selten Remissionen. Anekdotisch Ansprechen auf Chemotherapie beschrieben. Stellenwert der Kombination mit Temozolomid bisher unklar.

23.6 Ependymome

23.6.1 Allgemeines

30 % der kindlichen ZNS-Tumoren, 70 % infratentoriell. Entstehung entlang der Ventrikelränder, meist am Boden des IV. Ventrikels. Formal besteht die Einteilung in Grad I–IV, für die Praxis spielt aber nur die Unterscheidung zwischen Grad II (Ependymom) und Grad III (anaplastisches Ependymom) eine Rolle. Die meisten Ependymome der Erwachsenen (< 5 % der Hirntumoren) treten mit einem *Altersgipfel* von 30–40 Jahren auf, sind niedergradig und $\frac{2}{3}$ befinden sich in der hinteren Schädelgrube.

Prognose: ohne RT insgesamt 20–30 % 5-JÜ, mit RT 70 % 5-JÜ bei Grad II, 30 % bei Grad III.

23.6.2 Therapie

Gegenwärtig gilt:

- WHO-Grad, Resektionsausmaß, Karnofsky-Index und Tumorlokalisation sind die wichtigsten prognostischen Faktoren. Besonders ungünstig ist der Befall des zervikalen Rückenmarks (Shu, Cancer, 2007).
- Es sollte immer die Komplettresektion angestrebt werden, eventuell sogar als Second-Look-OP

wenn postoperativ noch Tumoranteile erkennbar sind.

- Prinzipiell ist eine adj. Therapie immer indiziert, jedoch sollte immer beachtet werden: Viele Kinder überleben diese Erkrankung und werden mit (teilweise schweren) Nebenwirkungen der RT leben müssen (je nach Lage Gehörverlust, endokrine Störungen, neurokognitive Beeinträchtigungen, Wachstumsverzögerung, Zweitkarzinome).
- Für Grad-I/II-Tumoren: Nach Komplettresektion ist die alleinige Verlaufskontrolle möglich, da die meisten Tumoren lokal rezidivieren.
- Bei Grad-III-Tumoren besteht ein Invasions- und Disseminierungsrisiko (spinale Abklärung mit Liquorpunktion und MRT der gesamten Wirbelsäule vor RT). Daher immer OP und adj. RT (auch bei Komplettresektion).
- Die Rolle der adj. ChT ist kontrovers. Neue Studien prüfen zuerst Chemotherapie (ggf. mit Stammzell-Rescue, Sung, J Neurooncol, 2012) und dann (verzögert) die Salvage-RT (50 % der Patienten brauchen im Verlauf eine Salvage-RT; Grill, JCO, 2001).

RT: Es existiert vermutlich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung (Taylor, Pediatr Blood Cancer, 2004). Daher ab Grad II in jedem Fall postop. RT mit mind. 54 Gy (1,8 Gy ED) und bei postop. Resttumor Boost bis 59,4 Gy.

Klinisches Zielvolumen (CTV) bei supratentoriellen Tumoren ist die Tumorregion/-höhle + 1–1,5 cm. Es ist noch unklar, ob bei Ventrikeleinbruch der gesamte Ventrikel bestrahlt werden sollte.

Feldgrenzen für den Boost bei infratentorieller Manifestation: Unterkante HWK 2, da sich 10–30 % der Tumoren ins obere Zervikalmark ausdehnen. Ansonsten Technik/Dosierung wie Medulloblastom.

Die kraniospinale Bestrahlung wird in erster Linie bei bildgebendem Nachweis einer spinalen Aussaat durchgeführt: Dosis 36 Gy, ggf. bis zu 39,6 Gy bei diffuser leptomeningealer Aussaat plus Aufsättigung der lokalen Tumorregion bis 50,4 Gy empfohlen, wenn auch keine eindeutigen Daten.

Bei fehlendem bildgebenden Nachweis und alleinigem positivem Liquorbefund (2–3 % aller supratentoriellen und 20 % aller infratentoriellen Grad-III-Ependymome) relativiert sich allerdings die Indikation.

Sonderfälle:

- **Spinale Ependymome:**
 - Grad I/II: Bei vollständiger Resektion keine weitere Therapie (Wachstumsstörungen nach RT!). Bei R+ oder Inoperabilität RT der erweiterten Tumorregion.
 - Bei anaplastischen Ependymomen (Grad III): Neigung zur Liquoraussaat. Daher wird von einigen Autoren eine kraniospinale RT (s. o.) mit Aufsättigung der Tumorregion empfohlen. Ein Vorteil dieses Vorgehens ist jedoch nicht nachgewiesen, auch die alleinige lokale RT ist daher eine Option.
- **Rezidiv:**
 - **Re-OP** immer erste Wahl.
 - Bei gut abgrenzbaren Rezidiven auch **SRS** (Stafford, Cancer, 2000).
 - Ansonsten sind die **Re-EBRT** (Bouffet 2012) oder **Temozolomid** im klassischen Glioblastom-Schema (5/28) Optionen (Rudà, Neuro Oncol, 2016).

23.7 Plexustumoren

23.7.1 Allgemeines

Seltene Tumoren, 70 % treten innerhalb der ersten 2 Lebensjahre auf. 50 % wachsen im Seitenventrikel, 40 % im 4. Ventrikel. Histologische Subtypen sind das Plexuspapillom (80 %, WHO-Grad I), das atypische Plexuspapillom (< 1 %, WHO-Grad II) und das Plexuskarzinom (20 %, WHO-Grad III).

Spinale Aussaat (Lumbalpunktion positiv) in 0 % beim Papillom, jedoch in > 40 % beim Karzinom.

23.7.2 Therapie

Gegenwärtig gilt:

- Resektionsausmaß wichtigster prognostischer Faktor (80 % vs. 40 % 5-J-ÜL), besonders ungünstig ist der Befall des zervikalen Rückenmarks (Shu, Cancer, 2007).
- Das Plexuspapillom ist in > 95 % der Fälle komplett resezierbar. Hier ist keine adj. Therapie notwendig (bei R+ unbedingt Nachresektion).
- **Adjuvante RT nur beim Plexuskarzinom** (nur in ca. 60 % der Fälle R0-Resektion möglich), hier auch hohe Rate an Langzeit-Tox zu erwarten

(Wachstumsstörungen, neurokognitive Störungen, Endokrinopathien).

RT: adj. RT der erweiterten Tumorregion bei lokalisiertem Tumor. Dosiskonzept 50 Gy (ggf. Dosisaufsättigung bis 59,4 Gy).

Die (prophylaktische) RT der kraniospinalen Achse (36–46 Gy) scheint das PFS deutlich zu verbessern (5y-PFS 44 vs 15 %; Mazloom, IJROBP, 2010).

23.8 Primäre ZNS-Lymphome

➤ Kap. 27.

23.9 Pinealis-Tumore

23.9.1 Allgemeines

Sehr seltene Tumoren (< 1 % der Hirntumoren) mit *Altersgipfel* bei 20–30 Jahren. Die histologische Sicherung (stereotaktische Biopsie: Letalität 1 % aufgrund der tiefen zerebralen Venen, daher meist offene Biopsie unter Sicht) muss bei nicht sezernierenden Tumoren durchgeführt werden, da die Differenzialdiagnosen vielfältig sind. Die histologische Sicherung ist nicht unbedingt nötig bei sezernierenden Tumoren (bei entsprechendem Liquorbefund).

Die klassische Symptomatik ist bedingt durch den Hydrozephalus und den Hirndruck, d.h. Kopfschmerz (70 %), Schwindel, Übelkeit und Sehstörungen (50 %) wie z. B. Parinaud-Syndrom mit vertikaler Blickparese und „dissoziierter“ Akkommodation (für Nähe, aber nicht für Licht).

Einteilung:• **Keimzelltumoren:**

- 85 % der Pinealis-Tumoren; meist mittellinien-nah in der Pinealis-Region (50 %), seltener suprasellär (30 %) oder im 3. Ventrikel, oft assoziiert mit suprasellären Tumoren (Multiple Midline Tumors), spinale Aussaat in 57 % der Fälle
- Unterscheidung in nicht sezernierende und sezernierende Tumoren:
 - **Germinome:** nicht sezernierend, Biopsie obligat.
 - **Nichtgerminome** (NGGCT, Non-Germinalomatous Germ Cell Tumors): sezernieren AFP und/oder β -HCG, eine Biopsie ist daher meist nicht nötig.

- **Pineozytome** (Grad I)
- **Pineale Parenchymtumoren** (Grad II oder III)
- **Papilläre Tumoren** (Grad II oder III)
- **Pineoblastome** (Grad IV)

23.9.2 Therapie

Germinome (nicht sezernierende Keimzelltumoren)

Beispiele: Dysgerminom, Seminom. AFP immer negativ, β -HCG meist negativ. Prognose sehr günstig. 5-Jahres-PFS bei lokalisierter oder metastasierter Erkrankung 95–97 % und 10-Jahres-OS ca. 90 %.

Gegenwärtig gilt:

- Germinome sind sehr radiosensitive Tumoren und prinzipiell mit einer alleinigen RT heilbar (Wolden, IJROBP, 1995).
- Es gibt zwei etablierte Konzepte für **unifokale Tumoren**:
 - „Deutsches Konzept“ (MAKEI 89, Bamberg, JCO, 1999): RT der kraniospinalen Achse + Boost auf den Primärtumor.
 - „Französisches Konzept“ (SIOP 9; Neuro Oncol, 2013): 4 Zyklen ChT (Carbo/Eto und Ifo/Eto im Wechsel), gefolgt von lokaler RT.
- Bei **multifokaler/metastasierter Erkrankung**: Therapie nach SIOP 96: 4 Zyklen ChT (Carbo/Eto und Ifo/Eto im Wechsel), gefolgt von RT der kraniospinalen Achse + Boost auf den Primärtumor.

RT: bei unifokaler Erkrankung und alleiniger oder postoperativer RT: kraniospinale Achse 30 Gy mit 1,5 Gy/Fraktion ED + 15 Gy Boost auf den Primärtumor (MAKEI 89). Alternativ (v.a. in USA): 24 Gy Whole-ventricular Irradiation (CTV = I.–IV. Ventrikel sowie supraselläre und pineale Zisterne, am besten im T2-MRT konturieren) mit Boost bis 45 Gy.

MERKE

Soll die Whole-ventricular Irradiation erfolgen, empfiehlt es sich immer das Boost-CTV zusammen mit dem WVI-CTV zu konturieren, um eine Unterdosierung zu vermeiden.

kraniospinal und 16 Gy Boost mit jeweils 1,6 Gy/Fraktion (SIOP 96/Calaminus 2013).

Nichtgerminome (sezernierende Keimzelltumoren)

Beispiele: reifes Teratom (beste Prognose, 10-J-ÜL ca. 95 %), unreifes Teratom (intermediäre Prognose, 10-J-ÜL ca. 70 %), embryonales Karzinom, Dottersackkarzinom, Chorionkarzinom (schlechteste Prognose, 10-J-ÜL ca. 10 %).

In 90–95 % der Fälle unifokale Mittellinientumoren (45 % pineal, 40 % suprasellär, 10 % kombiniert), 5–10 % multifokal (Symptomatik aber meist nur von einem Herd). Marker: AFP und β -hCG.

Gegenwärtig gilt:

- OP vor oder nach Radio- und Chemotherapie, optimale Sequenz aktuell kontrovers diskutiert.
- Die RT + platinhaltige Chemotherapie erzielt unabhängig von der Histologie das beste Outcome, optimale RT-Dosis und Zielvolumen sind nicht definiert.
- Aktuell gebräuchlichstes Vorgehen analog zu ACNS-0122 (Goldman, JCO, 2015): 6 Zyklen ChT (Carbo/Eto und Ifo/Eto im Wechsel). Bei CR nach ChT: RT. Wird nach ChT nur SD oder PR erreicht: Second-Look-OP. Wenn danach Markernormalisierung: RT; wenn keine Markernormalisierung: ChT gefolgt von RT.

RT: Analog zu **ACNS-0122** (Sequenz s.o.): 36 Gy kraniospinale Achse (1,8 Gy/Fraktion), dann Boost bis 54 Gy auf den Primärtumor bzw. bis 45 Gy auf spinale Metastasen.

Eine Dosis- und Volumenreduktion untersucht die **ACNS-1123-Studie** (NCT01602666): 6 Zyklen Chemotherapie (Analog ACNS-0122), dann RT-Dosis und -Volumen je nach Ansprechen auf ChT: 30,6 Gy Whole-ventricular Irradiation“ (> [Kap. 23.9.2](#)) mit Boost bis 54 Gy bei Patienten mit unifokaler Erkrankung und partial oder CR nach Chemotherapie.

Pineozytome

Bildmorphologisch unterscheidbar von Pineoblastomen durch gute Abgrenzbarkeit in der T2-Wichtung (hyperintens), homogene KM-Aufnahme in der T1-Wichtung und Kalzifikationen (50 % der Fälle).

Kombiniertes Konzept bei unifokaler Erkrankung: ChT gefolgt von 40 Gy fokal (1,6 Gy/Fraktion), wobei sich das CTV am ursprünglichen Tumor orientiert. Bei Multifokalität erst ChT, dann 24 Gy

Wie niedergradige Astrozytome des WHO-Grades I werden Pineozytome primär operiert, eine adj. RT ist i. d. R. nicht notwendig. Bei ausgeprägtem, nicht in einer zweiten OP resektablem Resttumor oder (multiplem) Rezidiv kann eine RT angeboten werden, hier sollte die Dosis jedoch > 50 Gy sein (Schild, Cancer, 1996). Das CTV ist der residuale Tumor plus 1–2 cm.

Pineoblastome

50 % der Fälle Kinder < 1 Jahr. Pinealer Parenchymtumor vom WHO-Grad IV, Variante von primitiven neuroektodermalen Tumoren (PNET), oft assoziiert mit Retinoblastom („trilaterales“ RB = PB + beidseitiges RB).

Im Verlauf bis zu 50 % leptomeningeale Aussaat, dann Klassifikation wie Medulloblastome nach Chang in M1 (mikroskopische Aussaat), M2 (supratentoriell), M3 (Spinalkanal), M4 (extraneurale Metastasen).

Gegenwärtig gilt:

- Trimodales Konzept: OP (meist inkomplett), RT, ChT.
- Die RT ist essenzieller Bestandteil der Therapie. Alle Versuche, die RT zu verzögern oder wegzulassen, resultierten in deutlich schlechterem Outcome (Jakacki RI, J Clin Oncol. 1995; Duffner PK, Med Pediatr Oncol, 1995). Sogar im Vergleich von Prä-RChT zu Post-RChT (HIT 91-Studie) zeigte sich ein Vorteil der frühen RT (Timmermann, JCO, 2002).
- Bei Kindern < 3 Jahren sollte die RT allerdings bis zum Erreichen des 3. Lebensjahres verzögert werden.
- Sequenzvarianten:
 - **HIT-Protokoll:** zunächst RT, danach 8 Zyklen ChT mit Cisplatin, Lomustin, Vincristin (Timmermann, JCO, 2002)
 - **Packer-Protokoll:** RT + Vincristin weekly, danach 8 Zyklen ChT wie in HIT (Packer, JCO, 2006)

RT: zunächst 36 Gy kraniospinal mit 1,8 Gy/Fraktion (HIT: 35,2 in 1,6 Gy ED), dann Boost bis 54 Gy (HIT: 55,2 Gy) auf den Primärtumor.

Rezidive sollten analog HIT-REZ 2005 (NCT00749723, u. a. mit oralem Temozolomid oder intraventrikulärem Etoposid) und nicht mit einer Re-RT behandelt werden.

23.10 Vestibularisschwannom

23.10.1 Allgemeines

Seltener Tumor (*Inzidenz:* ca. 1 : 100.000), medianes Alter ca. 50 Jahre. Klassisch ist der sehr langsam fortschreitende Hörverlust, der langsam progrediente Tinnitus und (später) eine Gangunsicherheit (Vestibularisausfall). Bei 95 % der Patienten besteht ein messbarer Hörverlust.

Ätiologie: Bei bilateralem Auftreten sehr wahrscheinlich assoziiert mit Neurofibromatose Typ II. Zusammenhang zwischen Strahlenexposition im Kindesalter und VS (Schneider, Neuro Oncol, 2008).

INFO

Der Term „Akustikusneurinom“ sollte nicht mehr verwendet werden.

23.10.2 Therapie

Gegenwärtig gilt:

- Die Wachstumsgeschwindigkeit liegt bei ca. 4 mm/J., aber der Hörverlust schreitet auch ohne sichtbares Tumorstadium voran (Hajioff, Clin Otolaryngol, 2008), Patienten mit erhaltenem, alltagstauglichem Gehör (Useful Hearing) sollten daher behandelt werden.
- Bei vollständigem Hörverlust, ausgeprägter Komorbidität oder hohem Alter ist die Verlaufskontrolle möglich. Die lokale Kontrolle ohne Therapie liegt nach 4 J. nur bei ca. 25 %. Bei 40 % der Patienten müssen Salvage-RT/-OP durchgeführt werden.
- Therapieoptionen:
 - **FSRT:** 95 % lokale Kontrolle; Größenreduktion bei 45 %; Gehör: 85–95 % Erhalt des Status quo; 95–98 % Erhalt der Trigemino- und Fazialisfunktionen (Murphy, IJROBP, 2011)
 - **SRS:** 90 % lokale Tumorkontrolle (Kondziolka, NEJM, 1998), Volumenabnahme ca. 30 %, Trigemino-/Fazialisfunktionsstörung bei 15–20 % der Patienten, Hörerhalt (Useful Hearing) bei 70 % (Flickinger 1996)
 - **OP:** 90 % lokale Kontrolle, 30–50 % mit Erhalt von nützlichem Gehör, 20 % befriedigendes Gehör; bei großen Tumoren nahe 100 % Hörverlust; 45 % Fazialisfunktionsstörungen, 4 %

kompletter Fazialisausfall, 1,7 % dauerhafter Fazialisausfall (Samii, Neurosurgery, 1997; Pollock, Neurosurg, 1995)

RT: Es gibt keine randomisierten Vergleiche zwischen den Modalitäten. Die Entscheidung wird meist individuell nach Patientenpräferenz (und nach lokaler Verfügbarkeit einer Technik) getroffen.

- **FSRT:** CTV ist die T1-KM-aufnehmende Läsion + 1–2 mm Margin; Gesamtdosis meist 57,6 Gy (1,8 Gy/Fraktion).
- **SRS:** 12–14 Gy auf 50 % Isodose (PTV = GTV am Gammaknife). In der Literatur geringfügig niedrigere lokale Kontrolle und Nebenwirkungsraten bei SRS am LINAC bei gleicher Nominaldosis, da historisch nicht auf die 50 %, sondern auf die 60–80 % (meist 80 %) Isodose dosiert wurde. Wird de facto aber die gleiche Dosis verabreicht, sind die Kontroll- und Nebenwirkungsraten gleich (Suh, Int J Cancer, 2000).
- **Salvage-RT:** bei Progress nach stattgehabter Resektion FSRT mit 50–55 Gy bei 1,8 Gy ED.

23.11 Hypophysenadenome

23.11.1 Allgemeines

Inzidenz (klinisch) 2/100.000, 10 % der intrakraniellen Tumoren, aus dem Hypophysenvorderlappen. 80 % davon sind hormonaktiv, ca. 20 % sind hormoninaktiv. Hormonaktive Tumoren sezernieren zu 50 % Prolaktin (Hypogonadismus), 20 % GH (Akromegalie) und 5 % ACTH (Cushing).

Mikroadenome sind Tumoren < 1 cm, **Makroadenome** sind > 1 cm. Makroadenome verursachen gelegentlich eine **Begleithyperprolaktinämie** (v. a. bei großen, nicht sezernierenden Tumoren).

Cave: Nicht jeder Vergrößerung der Hypophyse liegt ein Adenom zugrunde. Vor allem die immer weiter verbreitete Therapie mit Anti-CTLA-4-Antikörpern (Ipilimumab, Tremelimumab) kann eine Hypophysitis verursachen.

23.11.2 Therapie

Gegenwärtig gilt:

- Etwa 90 % der Hypophysenadenome können ohne Schädelöffnung transsphenoidal operiert werden (Letalität < 1 %). Nur bei großen,

unregelmäßigen Tumoren transkraniale OP (Letalität > 5 %). Bei Einbruch des Tumors in den Sinus cavernosus ist dieser sicher nicht komplett operabel. Die OP ist dringlich indiziert bei sich akut verschlechternder Visusminderung und Apoplexieerscheinungen.

- Eine RT kann zwar 90–100 % der Tumoren hinsichtlich des Wachstums kontrollieren, die Hormonspiegel sinken allerdings nur sehr langsam (ca. 50 % der Patienten haben 10 Jahre nach der RT normalisierte Spiegel).
 - **ACTH** wird zu 50–80 % und im Vergleich zu GH nach kurzer Zeit kontrolliert (in 3–12 Mon.).
 - **GH** wird zu 80 % innerhalb von Monaten bis Jahren kontrolliert (max. kumulativer Effekt nach 5 J., GH von < 10 ng/ml gilt als erfolgreiche Therapie). Das Erreichen des Normalwerts für GH hängt ausschließlich von der Größe des Ausgangsbefunds ab. Berichte über schnelleres Absinken nach Einzeit-RT (Landolt, J Neurosurg, 1998) beruhen daher auf der Selektion kleiner Größen.
 - Prolaktin wird zu 30 % kontrolliert (Ziel: Normalbereich).
- Hauptnebenwirkung der RT (egal ob FSRT oder SRS) ist die schleichend progrediente **Hypophyseninsuffizienz** (80 % der Patienten innerhalb von 10 J., GH sinkt als erstes ab). Das Risiko der Beeinträchtigung der Sehfähigkeit liegt bei 45 Gy < 1 % (Jiang, Radiother Oncol, 1994).
- Bei der Wahl der RT-Technik (FSRT oder SRS) spielen Tumorgöße und Abstand zum Optikus/Chiasma eine Rolle:
 - **SRS** bei Tumoren ≤ 3 cm und/oder > 3–5 mm Abstand zum Chiasma/Opticus
 - **FSRT** bei Tumoren > 3 cm und/oder < 3–5 mm Abstand zum Chiasma/Opticus
- Nicht sezernierende Tumoren sind **strahlenempfindlicher** als sezernierende Tumoren.
- Bei Prolaktinomen steht die medikamentöse Therapie im Vordergrund:
 - **Mikroadenome:** Bromocriptin (Pravidel®) oder Lisurid (Dopergin®) oder Cabergolin (Dostinex®), reduzieren nicht nur die Hormonproduktion, sondern auch das Tumolvolumen. Wenn der Tumor nicht mehr nachweisbar ist, kann ein Absetzversuch unternommen werden

(meist nach 3–5 J.). Intervention mit OP oder RT nur falls der Tumor unter medikamentöser Therapie nicht kontrollierbar ist.

- **Makroadenome:** Zügige OP, wenn sich Sehstörungen auf medikamentöse Therapie(n) nicht zurückbilden. OP immer bei zystischen und bei eingebluteten Tumoren.
- Bei **anderen hormonaktiven Tumoren** ist die medikamentöse Therapie (Bromocriptin, Octreotid) möglich, aber meist erfolglos, daher hier vorrangig OP und/oder RT:
 - **Mikroadenome:** OP und RT führen zu dem gleichen Ergebnis.
 - **Makroadenome:** Ein großer Teil der Makroadenome kann nicht komplett reseziert werden, es resultieren 50 % Rezidive nach incomplett Resektion. Daher postoperative RT bei **R+**, persistierenden **Hormonspiegeln** oder **invasivem Wachstum**.
- Bei **nicht sezernierenden Tumoren** ist bei Kompletresektion (MRT) mit einer Rezidivrate < 10 % zu rechnen, was ein Zuwarten rechtfertigt. Bei Tumorrest kann mit einer Rezidivrate von 50 % gerechnet werden, hier ist die postoperative RT indiziert (O'Sullivan, Clin Endocrinol, 2009; Brochier, Eur J Endocrinol, 2010).

RT: Es wird ein Zeitraum von 3–4 Wochen zwischen dem Absetzen der medikamentösen Therapie und Beginn der RT empfohlen, da die Medikamente den Zellzyklus beeinflussen, was die Strahlenempfindlichkeit senken kann (Sheehan, J Neurosurg, 2011).

- **SRS:** Generell immer dann machbar, wenn die Maximaldosis von 8–10 Gy auf Opticus oder Chiasma unterschritten wird. Am Gammaknife ist PTV = GTV (im MRT sichtbarer Tumor).
 - Bei nicht sezernierenden Adenomen sind 15–20 Gy Margin Dose (Gammaknife: 50 % Isodose) ausreichend.
 - Bei sezernierenden Adenomen 20–25 Gy Margin Dose.
- **FSRT:** Es existiert eine Dosis-Wirkungs-Beziehung (< 40 Gy: 30–70 % lokale Kontrolle, > 45 Gy: 99 % lokale Kontrolle). Das CTV ist klassischerweise das GTV + 2–3 mm.
 - Bei nicht sezernierenden Adenomen 45–50,4 Gy mit 1,8 Gy/Fraktion (54 Gy bei Tumoren > 2 cm)
 - Bei sezernierenden Adenomen 50,4–54 Gy

23.12 Arteriovenöse Malformation (AVM)

23.12.1 Allgemeines

Betrifft v. a. jüngere Erwachsene (20–40 Jahre). Initialsymptomatik Blutung (60–80 %) oder Krampfanfall (20–40 %, meist fokal). Blutungsrisiko ca. 3–4 % pro Jahr (im 1. Jahr nach einer Blutung höher), durchschnittliche Mortalität 1 % pro Jahr.

Die Blutung hat ihren Ursprung oft aus einer varikös erweiterten drainierenden Vene und aus intranidalen Aneurysmen.

23.12.2 Therapie

Gegenwärtig gilt:

- Die offene **OP** ist die Methode der ersten Wahl, insbesondere nach stattgehabter Blutung. In 10 % der operierten AVM verbleiben allerdings Reste.
- Bei multiplen Läsionen, eloquenter Lage oder tiefer venöser Drainage ist die OP jedoch sehr risikobehaftet und eine **SRS** die vermutlich bessere Option. Sie erzielt bei AVM < 3 cm eine Verschlussrate von ca. 80 %, wobei Verschlüsse verzögert (ca. 1–2 J.) einsetzen. Bei größeren AVM sind 50–70 % Verschlussraten zu erreichen, hier ist ggf. ein kombiniertes Konzept mit vorgeschalteter Embolisation sinnvoll.
- Die **Embolisation** ist als definitive Therapie ineffizient (vollständiger Verschluss gelingt nur in 10 % der Fälle). Allerdings kann sie in „neoadjuvanter“ Intention die Nidusgröße reduzieren, was die Komplikationsrate von OP und SRS senken kann (Krings, Eur Radiol, 2010).

RT: Es besteht eine **Dosis-Wirkungs-Beziehung** bei der SRS (16 Gy – Verschlussrate 70 %, 18 Gy – 80 %, 20 Gy – 90 %; Flickinger, IJROBP, 1996). Gesamtdosis daher 20 Gy tumorumschließend (Gammaknife: 50 % Isodose). Zielvolumen ist der Nidus, Feeder oder Drainage müssen nicht bestrahlt werden.

Die Auswertung einer größeren Serie von fraktioniert behandelten, größeren AVM ließ erstmals die Berechnung eines α/β -Werts für AVM zu, der zwischen 3 und 6 Gy abgeschätzt werden konnte. Ein Vorteil der Fraktionierung ist in dieser Situation daher nicht anzunehmen, die fraktionierte Therapie großer AVM ging dementsprechend mit geringen

Obliterationsraten einher (Kocher, Radiother Oncol, 2004).

23.13 Hirnmetastasen

23.13.1 Allgemeines

Inzidenz: 50–60 % aller intrakraniellen Tumoren, klinisch manifest in ca. 20–30 % aller Tumorpationen mit systemischer Erkrankung, autopsisch bei ca. 50 %. Hirnmetastasen treten im Verlauf bei 70–80 % der Patienten mit metastasiertem malignem Melanom, bei 50 % der Patienten mit Bronchialkarzinom (v. a. SCLC und Adeno-NSCLC) und bei 20–40 % der Patientinnen mit Mammakarzinom (v. a. HER2-positiv) auf.

Begrifflichkeiten: Solitär = die Hirnmetastase ist die einzige Metastase im ganzen Körper (20–30 % der Fälle), singulär = nur eine Metastase im Gehirn (30–40 % der aller Hirnmetastasen).

Lokalisation: 80 % hemisphärisch, 20 % infratentoriell, selten Hirnstamm.

INFO

Symptomatik

Die 5 Leitsymptome der Hirnmetastasen sind **persistierende Kopfschmerzen** (50 % der Fälle, meist verstärkbar durch Husten/Vorbeugen/Valsalva – im Gegensatz zu Spannungskopfschmerz), **Übelkeit** (40 %), **fokal-neurologische Defizite** (ca. 40 %, v. a. Paresen), **kognitive Störungen** (ca. 30 %, v. a. Stimmungsschwankungen) und **Anfälle** (ca. 20 %, nur bei supratentoriellen Metastasen).

Prognose und prognostische Faktoren: Unbedingt vor Therapie abschätzen, um die geeignete Therapie-modalität zu identifizieren (generell sollte bei vergleichsweise hoher Lebenserwartung die Therapie mit der geringsten Langzeit-Toxizität gewählt werden).

Prognose allgemein:

- Ohne Therapie letal in < 2 Mon.
- Mit Therapie stark abhängig von der Biologie und der Ausbreitung des Primärtumors. Meist bestimmt die extrakranielle Tumoraktivität die Gesamtprognose (80–90 % der Patienten mit Hirnmetastasen versterben heute an systemischer/extrakranieller Progression; Yamamoto, Lancet Oncol, 2014).

Prognosemodelle:

Es gibt 2 Modelle: das veraltete rekursive Partitionieren (RPA) und das neuere (diagnosespezifische) graduierte prognostische Assessment (GPA). Letzteres gewichtet je nach Histologie des Primarius unterschiedliche Faktoren (Sperduto, JCO, 2012). Minimal sind 0 (schlechteste Prognose), maximal 4 Punkte erreichbar (beste Prognose).

- SCLC/NSCLC: zusätzlich zu Alter und KPS noch die Zahl der Hirnmetastasen und das Vorliegen extrakranieller Metastasen
- Melanom und Nierenzell-Ca: zusätzlich zu KPS noch die Zahl der Hirnmetastasen (keine Berücksichtigung von extrakraniellen Metastasen oder Alter!)
- Mamma-Ca: zusätzlich zu Alter und KPS histologischer Subtyp (Basal, Luminal A/B oder Her2)
- GI-Tumoren: ausschließlich KPS entscheidend

23.13.2 Therapie

Die Wahl der Therapie ist im Wesentlichen abhängig von der Zahl der Hirnmetastasen und der Prognose (s. o.). Therapieoptionen sind die OP, SRS und die Ganzhirn-RT. Die Systemtherapie spielt keine Rolle.

Solitäre und singuläre Metastasen:

- **OP und SRS sind gleichwertig.** Der Benefit hinsichtlich Gesamtüberleben ist jedoch nur für die OP in randomisierten Studien nachgewiesen worden (Patchell, NEJM, 1990; Nordijk, IJROBP, 1994).
- Symptomatische oder **raumfordernde Metastasen** (z. B. mit Mittellinienverlagerung > 1 cm) sollten eher operiert werden, da die SRS das Ödem vergrößern und die Symptome verstärken kann.
- Bei großen Metastasen kann eine **hypofraktionierte RT** sinnvoll sei, um das Risiko für Radio nekrosen zu senken.
- Die Lokalrezidivrate liegt bei alleiniger OP bei ca. 60 %, nach alleiniger SRS bei 10–20 % daher ist eine adjuvante Therapie nach der OP indiziert:
 - Die **adjuvante Ganzhirn-RT** nach SRS oder OP hat in einer Vielzahl von Phase-III-Studien zwar eine Reduktion des intrazerebralen Progresses aber keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt und sollte daher auch bei solitären und singulären Metastasen aufgrund

signifikanter Toxizität (Neurokognition!) nicht durchgeführt werden (z. B. [Aoyama H, JAMA, 2006](#); [Chang EL, Lancet Oncol, 2009](#); [Kocher M, JCO, 2011](#); [Brown PD, JAMA, 2016](#)).

- Aufgrund der hohen Lokalrezidivrate nach alleiniger OP ist jedoch eine **Tumorbettbestrahlung** als Alternative zur Ganzhirn-RT sinnvoll. Hierzu liegen zwar aktuell nur retrospektive Daten vor, diese deuten aber sehr hohe lokale Kontrollraten (80–95 %) und minimale Toxizitätsraten hin (Soltys SG, IJROBP, 2008; Kelly PJ, IJROBP, 2012). Aktuell testen zwei randomisierte Studien den Tumorbettboost gegen Beobachtung (MD Anderson/NCT00950001) bzw. gegen die adj. Ganzhirn-RT (Alliance for Clinical Trials in Oncology/NCT01372774).
- **Neue Trends:**
 - Eine **neoadjuvante SRS** soll das Risiko der leptomeningealen Aussaat verringern (Patel, Neurosurgery, 2016).
 - Ein intraoperativer Tumorbettboost mittels **IORT** (Weil, J Neurosurg, 2015) oder **Cäsium-Seeds** (Wernicke, J Neurooncol, 2016) soll im Sinne eines One-Stop-Shops die Zeit bis zur Einleitung der Systemtherapie verkürzen.

Multiple Hirnmetastasen

- Bei multiplen Hirnmetastasen ist die OP nur dann indiziert wenn eine „führende“ Metastase Symptome verursacht. Ansonsten sind SRS oder Ganzhirnbestrahlung primäre Therapieoptionen.
- Es gibt keinen Konsensus, bis zu welcher Zahl an Hirnmetastasen die alleinige Lokaltherapie (SRS) sinnvoll ist. Im Allgemeinen gilt die **alleinige SRS bei ≤ 3 Metastasen** (jeweils < 3 cm) noch als vertretbar. Bei günstiger Prognose (GPA $>$ [Kap. 23.13.1](#)) kann im Einzelfall auch bei > 3 Metastasen die alleinige SRS sinnvoll sein, um neurokognitive Funktionen zu schonen (Chang, Lancet Oncol, 2000; [Brown, JAMA, 2016](#)).
- **Ab 4 Metastasen:** primäre Ganzhirn-RT (Ausnahme: symptomatische/führende Metastase: OP).
 - Radiografische Ansprechraten bis zu 60 % bei SCLC und Mamma-Ca, ca. 20–30 % bei Melanomen und NCC. Insbesondere schlechtes Ansprechen von großen, zystischen/nekrotischen Metastasen.
 - Klinische Verbesserung nach Ganzhirn-RT in nur 20–30 % der Fälle.

- Vom Boost nach Ganzhirn-RT profitierte in der RTOG 9508-Studie nur die Subgruppe mit 1–3 Metastasen ([Andrews, Lancet, 2004](#)).

• Neue Trends:

- Ursache des Verlustes von neurokognitiven Funktionen ist vermutlich die Schädigung von neuronalen Stammzellen in der Hippocampus-formation. Der Hippocampus ist nur sehr selten von Hirnmetastasen betroffen (Harth, Radiother Oncol, 2013) und das **Aussparen des Hippocampus bei der Ganzhirn-RT** (Hippocampal-avoidance Whole Brain Radiotherapy) zeigte in einer einarmigen Phase-II-Studie den Erhalt der neurokognitiven Funktionen in > 90 % der Patienten (nach Ganzhirn-RT sonst ca. 50–70 %; Gondi, JCO, 2014). In Konsequenz sind zwei randomisierte Studien aufgelegt worden.
- **Best Supportive Care:** Große Aufmerksamkeit erregte die randomisierte QUARTZ-Studie, die eine alleinige Supportivtherapie gegen die Ganzhirn-RT (5×4 Gy) in einem Kollektiv mit Hirnmetastasen bei NSCLC untersuchte und keinen Unterschied im Outcome gesehen hat (Mulvenna, Lancet, 2016). Die enormen methodischen Mängel (Studie war gepowert auf 1.000 Patienten, es wurden aber nur 538 Patienten rekrutiert, 40 % der Patienten hatten einen KPS < 70 %, das OS betrug nur 2 Mon. in beiden Armen – in fast allen Ganzhirn-RT-Studien liegt es bei > 5 Mon.) lassen aktuell keinerlei Schlussfolgerungen für den Stellenwert der Ganzhirn-RT zu.
- Bei **hoch palliativen Situationen** oder schlechtem AZ (KPS < 70) wird zunehmend die SRS eingesetzt, um lange Therapieschemata zu vermeiden (Kubicek, IJROBP, 2016).
- Radiosensibilisierende Substanzen wie Efaproxiral, Motexafingadolium oder Misonidazol haben sich in Studien nicht durchgesetzt und sollten daher nicht parallel zur Radiatio gegeben werden.

RT:

• SRS:

- Option nur bei ausreichendem Abstand zu Hirnstamm (D_{Max} für die SRS 12 Gy) und Hirnnerven (D_{Max} generell 15 Gy, bei Hör- und Sehnerven jedoch 12 Gy).

- Technik je nach Verfügbarkeit (LINAC, Gammaknife, Cyberknife etc.). Bisher gibt es keinen nachgewiesenen Einfluss der Technik auf Effizienz oder Toxizität.
 - Grobes Größenlimit: ca. 4 cm Durchmesser der Läsion, da größere Metastasen nur unter Inkaufnahme hoher Toxizitäten radiochirurgisch kontrollierbar sind.
 - Verschreibung generell auf die umschließende Isodose (beim Gammaknife z. B. 50 %, beim LINAC 90 %).
 - Generell sind die Invasionszonen um die Metastasen sehr klein, sodass ein GTV-CTV-Margin von max. 1 mm ausreicht (plus je nach Lage- rungsgenauigkeit noch ein 0–2 mm CTV-PTV-Margin; Kocher, Strahlenther Onkol, 2014).
 - Dosis nach RTOG 90–05 je nach Durchmesser (Shaw, IJROBP, 2000): ≤ 2 cm: 24 Gy, 2–3 cm: 18 Gy, 3–4 cm: 15 Gy.
 - Neuere Konzepte schlagen die Ermittlung der $V_{10\text{Gy}}$ und $V_{12\text{Gy}}$ vor. Bei einem $V_{10\text{Gy}} > 10,5\text{ cm}^3$ oder einem $V_{12\text{Gy}} > 7,9\text{ cm}^3$ sollte ein hypofraktioniertes Schema bevorzugt werden, um das Risiko einer symptomatischen Radionekrosen zu senken (Blonigen, IJROBP, 2010).
 - **Hypofraktionierte RT:**
 - Keine prospektiven Daten zur optimalen Fraktionierung. Weitläufig werden Einzeldosen von 5–10 Gy und Gesamtdosen von 18–35 Gy auf die umschließende Isodose (LINAC: 90 %) eingesetzt.
 - Die Lokalkontrollraten liegen bei 60–85 % und „gefühl“ liegt ein Trend zu besserer Lokalkontrolle bei höherer Einzeldosis vor, allerdings sind die Daten aufgrund methodischer Schwächen der wenigen retrospektiven Studien nur sehr schwach aussagekräftig (Aoyama, IJROBP, 2003; Aoki, IJROBP, 2006).
 - **Tumorbettbestrahlung:**
 - Keine prospektiven Daten zu SRS vs. FSRT. Die Hinzunahme eines 2 mm Margins um die Tumorphöhle verdreifacht jedoch die Kontrollrate (Choi, IJROBP, 2012)
 - SRS-Höhlenboost: Dosis analog RTOG 90–05 ans Volumen angepasst (≤ 2 cm: 24 Gy, 2–3 cm: 18 Gy, 3–4 cm: 15 Gy)
 - Hypofraktionierter Höhlenboost: Dosiskonzept z. B. 3×8 –10 Gy
 - Lokale Kontrolle (mit Margin) 90–98 %, Komplikationsrate $< 2\%$ (Kellogg, Surg Neurol Int, 2013)
 - **Ganzhirn-RT:**
 - Standardkonzepte sind 10×3 Gy oder 5×4 Gy über laterale opponierende Felder („Helmfeld“). CTV ist das gesamte Neurokranium plus ca. 1 cm Flash Margin um die Kalotte (obere Feldgrenze) und die Gerade vom Supraorbitalwulst bis zum Mastoid (untere Feldgrenze). Vereinzelt wird die Unterkante von HWK 2 bei infratentorieller Metastasierung als untere Feldgrenze definiert.
- Aktuelle Leitlinie** (Auszug; S2k, DGN 2015):
- Singuläre oder solitäre Hirnmetastasen solider Tumoren sollten bei günstiger prognostischer Konstellation reseziert werden.
 - Die Radiochirurgie ist für viele Patienten mit singulären Metastasen eine Alternative zur Operation, wenn die Metastasen nicht größer als 3 cm sind und keine Mittellinienverlagerung vorliegt.
 - Für die meisten Patienten mit multiplen Hirnmetastasen ist die Ganzhirnbestrahlung eine wirksame palliative Therapiemaßnahme. Bei Vorliegen von 2–4 Hirnmetastasen, die nicht größer als 2,5 cm sind, ist die Radiochirurgie wegen der geringeren Neurotoxizität, der kürzeren Behandlungsdauer und der höheren lokalen Kontrollrate zu bevorzugen.
 - Bei der Auswahl der spezifischen Therapie von Hirnmetastasen (Operation, Radiochirurgie, fraktionierte Strahlentherapie, medikamentöse Tumorthherapie) müssen die wichtigsten prognostischen Faktoren (Alter, Karnofsky-Index, Anzahl der Metastasen, extrazerebrale Tumormanifestationen) berücksichtigt werden.

23.14 Meningeosis carcinomatosa

23.14.1 Allgemeines

Vorkommen

Bei systemischer Tumorerkrankung ca. 5 % Risiko. Häufigster Tumortyp mit leptomeningealem Befall

ist das Mammakarzinom (ca. 10 % bei Her2neu-positivem Karzinom, < 0,5 % beim Luminal-A-Typ).

Diagnostik

Die Liquorzytologie ist der diagnostische Goldstandard. Es findet sich in 54 % ein pos. Befund bei der 1. Punktion, in 82 % bei der 2., also 10–15 % falsch neg., aber nur 2–4 % falsch pos. Befunde. MR-Tomografie liefert in 33 % falsch neg. Befunde (nach Lumbalpunktion finden sich andererseits bis zu 25 % meningeale Kontrastmittelanreicherungen ohne Tumorbefall; wenn daher MR-Tomografie z. B. für die Suche nach knolligem Befall nötig ist, sollte sie – wenn möglich – vor geplanter LP durchgeführt werden).

23.14.2 Therapie

60–80 % Response auf intrathekales MTX. Bei Respondern nach intrathekaler ChT medianes Überleben 4–15 Monate, bei Non-Respondern 1–3 Monate, d. h. wenn Zellzahl nach ChT nicht sinkt, ist keine weitere ChT sinnvoll. Meistens ist dann auch eine RT erfolglos und daher kaum mehr sinnvoll.

Bei gutem AZ „**kombiniertes Konzept**“:

- Zunächst intrathekale ChT (ITC, meist Methotrexat, liposomales Cytarabin oder Thiotepe)
- Nach ITC Ganzhirn-RT (30 Gy), v. a. bei zerebraler oder Hirnnervensymptomatik (**cave**: Retinopathie, da Retina im Feld); RT prinzipiell nach MTX; wenn parallel, dann mit zeitlichem Abstand wegen Nebenwirkungen (Leukenzephalopathie); zumindest für Mammakarzinom kein Vorteil durch Kombinations-ChT gegenüber Monotherapie
- Keine routinemäßige kraniospinale RT, allerdings bei spinalem knotigem Befall oder spinalem segmental symptomatischem Befall (Lähmungen, Kauda-Symptomatik) an diesen Stellen zusätzlich lokale RT (30 Gy)

Bei schlechtem AZ: BSC oder alleinige GH-RT.

23.15 Spinale Tumoren

Intramedulläre Tumoren:

- Staging: MRT vor LP (➤ [Kap. 23.17](#)).
- Bei **primären/hirneigenen Tumoren** ist meist keine vollständige Entfernung möglich. Falls

doch, dann bei niedriggradigen Tumoren keine weitere Therapie. Ansonsten und immer bei hochgradigen Tumoren oder bei Piecemeal-Resektion 50,4–54 Gy/1,8 Gy ED auf erweiterte Tumoreregion. 5-JÜ bei niedriggradigen Gliomen zwischen 60 und 91 %, bei hochgradigen medianes Überleben von nur 6 Mon.

Extramedulläre Tumoren: Meningeome/Schwannom: RT nur bei R+, Rezidiv oder maligner Histologie; bei vollständiger Resektion nur 7 % Rezidive. GD: 50,4 Gy/1,8 Gy ED.

RT:

- **Klassische Technik:** dorsales Stehfeld (7–8 cm breit, für Kinder ca. 5–6 cm), jeweils 2 Wirbelkörper über und unter den Tumorrändern, ggf. Boost auf Tumor + 2 cm. Bei starker Lordose ggf. ap/pa. Zervikal: seitliche Gegenfelder.
- **Moderne Technik:** typischerweise als Rotations-IMRT. Bei Einsatz der bildgeführten Radiotherapie (IGRT) kann der Sicherheitsabstand deutlich reduziert werden.
- Nicht mehr als die Hälfte des Rückenmarks höher als 45 Gy belasten, kleine Abschnitte können mit geringem Risiko bis max. 55 Gy bestrahlt werden.
- Dosis für Kinder auf jeden Fall auf 45 Gy limitieren (1,6 Gy ED). Bei Kauda-Ependymomen bis Iliosakralfugen inklusive Sakralwirbel 2 bestrahlen.

23.16 Medulloblastome

23.16.1 Allgemeines

Altersgipfel: 5–9 Jahre, Erwachsene 20–25 Jahre, Jungen häufiger als Mädchen betroffen. **Inzidenz:** 20 % der kindlichen Hirntumoren. Nicht selten (4–5 %) genetische Disposition (Gorlin- oder Turcot-Syndrom; bei Letzterem auch Assoziation mit FAP, d. h. häufig Darmkrebs in der Familienanamnese).

Begrifflichkeiten: Früher als PNET der hinteren Schädelgrube bezeichnet, mittels Expressionsanalysen jedoch klar vom PNET abgrenzbare Tumorentität (Pomeroy, 2002).

Einteilung: Nach neuer WHO-Klassifikation gibt es neben dem NOS (Not Otherwise Specified) noch vier histologische Subgruppen und vier genetische Subgruppen.

- Histologische Subgruppen:
 - Desmoplastisches/noduläres MB (bessere Prognose)
 - MB mit extensiver Nodularität (bessere Prognose)
 - Klassisches MB (schlechtere Prognose)
 - Großzelliges/anaplastisches MB (schlechtere Prognose)
- Genetische Subgruppen:
 - MB mit WNT-Aktivierung (beste Prognose)
 - MB mit SHH-Aktivierung und TP53-Wildtyp (intermediäre Prognose)
 - MB mit SHH-Aktivierung und TP53-Mutation (schlechtere Prognose)
 - Non-WNT/SHH-MB
 - Ohne Myc-Amplifikation („Gruppe 4“ – intermediäre Prognose)
 - Mit Myc-Amplifikation („Gruppe 3“ – schlechteste Prognose)

Klinisch-prognostische Faktoren:

- Alter (bessere Prognose > 3 J.)
- Metastasen (M0-keine, M1-Liquor, M2-supratentoriell, M3-spinal, M4-außerhalb des ZNS)
- Molekulare Marker: β -Catenin-Expression, WNT- oder SHH-Aktivierung (günstig), MYC-Aktivierung oder TP53-Mutation (ungünstig)
- Resektionsausmaß (inkomplett – ungünstige Prognose)

Bei Diagnosestellung haben 10–15 %, im weiteren Verlauf 25–26 % einen positiven Liquorbefund. Im Liquor finden sich erhöhtes Spermidin oder Putrescin. 5 % metastasieren systemisch (LK, Knochen).

Anekdotisch kann die Zeit, nach der ein Rezidiv unwahrscheinlich ist, nach der „Collins-Formel“ errechnet werden (Alter in J. bei Erstdiagnose + 9 Mon.), d.h. ein 4-jähriges Kind gilt 4 Jahre und 9 Monate nach Diagnosestellung mit 99 % Wahrscheinlichkeit als geheilt, wenn bis dahin kein Rezidiv aufgetreten ist. Hintergrund des kuriosen Gesetzes ist die Annahme, dass der Tumor bereits im Embryo entstanden ist und fortan **in utero** (9 Monate) und **ex utero** (Lebensalter) bis zur initialen Symptomatik gewachsen ist.

23.16.2 Therapie

Prinzipiell sollten alle Patienten mit Medulloblastom in Studien behandelt werden. Kommt eine

Studienteilnahme nicht infrage, sollten Patienten zumindest an das **I-HIT-MED-Register** gemeldet werden, um einen individuellen Therapieversuch zu erhalten.

Gegenwärtig gilt:

- **Zunächst OP** mit Maximum-Safe-Resection-Strategie (d. h. nicht um jeden Preis die Kompletresektion anstreben), da insbesondere bei Kindern ein Syndrom aus Mutismus und Verhaltensänderungen (zerebellärer Mutismus) auftreten kann.
- Vor OP sollte keine voreilige Shuntanlage wegen des Risikos einer peritonealen Streuung erfolgen.
- Bei lokalisierter Erkrankung wird (falls kein Studieneinschluss möglich ist) nach OP prinzipiell altersadaptiert behandelt:
 - **Kinder > 3 J.:** Therapieschema nach COG: kombinierte RChT mit kraniospinaler RT plus Dosisaufsättigung auf hintere Schädelgrube/Tumorbett und wöchentliche Gabe von Vincristin. Danach 8 Zyklen adj. Dreierkombination (Cisplatin, Vincristin und Cyclophosphamid oder CCNU; Jakacki, JCO, 2012). Aktuell prüft die SIOP PNET 5 MB-Studie, ob bei niedrigem Risiko auf die konkomitante ChT verzichtet werden kann (NCT02066220).
 - **Kinder $\leq$ 3 J.:** zunächst Chemotherapie. Ziel: Risiko für neurokognitive Spättoxizitäten senken. Das Outcome (v. a. bei inkompletter Resektion) ist hier jedoch folglich am schlechtesten (5-JÜ ohne RT nur 26 % bei M0 und 17 % bei $\geq$ M1; Geyer, JCO, 2005). Als sehr wirksam v. a. bei M0- und nodulären Tumoren hat sich das Konzept nach HIT-SKK92 mit intraventrikulärer MTX-ChT erwiesen (Rutkowski, NEJM, 2005).
- Bei metastasierter Erkrankung gibt es kein Standardkonzept. Ein Individualkonzept aus RT (36–39,6 Gy) gefolgt von Hochdosis-ChT mit Stammzell-Rescue (Transplantation) kann eine 5-Jahres-PFS von 70 % erreichen (Gajjar 2006).

RT:

- Es besteht eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung mit besserem Ergebnis bei Verwendung höherer Dosen (Thomas, JCO, 2000). Außerhalb von Studien ist aber ein risikoadaptiertes Vorgehen üblich:
 - Bei **niedrigem und intermediärem Risiko** sind Konzepte mit reduzierten Dosen

vertretbar, z. B. 23,4 Gy (1,8 Gy ED) kraniospinale Achse, 36 Gy hintere Schädelgrube und 55,8 Gy (bzw. 54 Gy analog SIOP PENT 5 MB) auf das Tumorbett (GTV = Tumorhöhle, CTV = GTV + 2 cm, PTV = GTV + 0,2–0,5 cm; Merchant, IJROBP, 2008). **Der Boost ist auch bei Niedrigrisiko obligat**, da bis zu 70 % der Lokalrezidive im Bereich des Primarius auftreten (Wolden, JCO, 2003).

- Bei **hohem Risiko und/oder makroskopischem Tumorrest**: RT mit 36 Gy kraniospinal und Boost bis 57,6–59,4 Gy.
- Vorsicht bei der Zielvolumendefinition: bei versehentlicher Unterdosierung der Lamina cribrosa finden sich dort oft Rezidive.
- Bei kraniospinaler RT muss im Gegensatz zur ALL der hintere Bulbusabschnitt nicht mitbestrahlt werden.
- **Bei Therapieversagen oder Rezidiv: HIT-REZ-Register**: hier gibt eine zuständige Studienzentrale Therapieempfehlungen.

23.17 Kraniopharyngeome

23.17.1 Allgemeines

6–9 % der Tumoren. Gehen von Rathke-Tasche aus.

Histologische Typen: Adamantinöse (90 %) und papilläre (10 %) Tumoren.

Klassische Symptome:

- Endokrine Störungen (Wachstumsverzögerung, Hypothyreoidismus etc)
- Visuelle Störungen durch Kompression des Chiasmas/N. Opticus
- Kopfschmerzen

23.17.2 Therapie

Dank moderner OP-Techniken ist die Mortalität und Morbidität deutlich gesunken.

Gegenwärtig gilt:

- **OP** v. a. bei raumfordernden oder zystischen Tumoren mit maximaler Zytoreduktion gefolgt von engmaschiger Kontrolle (R0) oder adj. RT.
- **Adjuvante/postoperative RT**: Es existiert eine Dosis-Wirkungs-Kurve, wobei Strahlendosen von mind. 54 Gy erreicht werden sollen, da die Rezidivraten sonst dramatisch steigen (15 % bei

D > 54 Gy, 50 % bei D < 54 Gy, Regine, IJROBP, 1992).

- **SRS** bei residualen Tumoranteilen nach OP oder bei kleinen Rezidiven: Dosis 13–15 Gy tumorumschließend. **5-Jahres-Tumorkontrolle** > 90 % (Niranjan, IJROBP, 2010).

23.18 Ästhesioneuroblastom

Syn: Ästhesioblastom, Olfaktoriussarcom

> Kap. 3.6.4. 20 % LK-Befall.

Gängigstes Konzept: OP + RT, Dosis auf Tumorbett mind. 50–54 Gy, bei residuellen Tumoranteilen ggf. bis zu 20 Gy Boost.

Bei N + -Situation RT der zervikalen Lymphabflusswege, bei klinischer N0-Situation 50 Gy auf zervikale Lymphabflusswege ab Stadium Kadish C des Primärtumors (wenn dieser also nicht mehr auf Nasenhaupt- und -nebenhöhlen begrenzt ist).

23.19 Chordome/kraniale Chondrosarkome

Langsam wachsende, lokal destruierende Tumoren von Schädelbasis/Klivus oder Os sacrum. Gehen von der embryonalen Corda dorsalis aus. Im Gegensatz zu den Chondrosarkomen der Schädelbasis immer von der Mittellinie ausgehend. Histologische Differenzierung: Beide exprimieren S100, aber nur Chordome exprimieren Zytokeratine und epitheliale Marker. Diese Unterscheidung ist relevant, da kraniale Chondrosarkome eine bessere Prognose haben.

R0-Resektion anstreben (was selten möglich ist). Selbst dann allerdings 50 % Rezidive. Insgesamt gilt OP + RT als der alleinigen OP überlegen.

RT:

- Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung wird postuliert, allerdings gibt es widersprüchliche Daten (vermutlich von vielen Feldrandrezidiven aufgrund schlechter Zielvolumendefinition).
- Nach konventioneller RT insgesamt ca. 20–30 % lokale Kontrolle (z. B. Romero, Radiother Oncol, 1993). Nach hoch dosierter Photonen-RT mit 66 Gy insgesamt ca. 50 % lokale Kontrolle nach 5 J. (schließt R0- und R+ -operierte Patienten ein; Debus, IJROBP, 2000). Beste Ergebnisse mit

Protonen bzw. schweren Ionen: lokale Kontrolle nach 5 J. 63 % (Chordome; Castro, IJROBP, 1994) bzw. 73 % (Chordome; Munzenrider, Strahlenther, 1999) bzw. nach 3 J. 71 % (Chordome) und 85 % (Chondrosarkome; Schulz-Ertner, IJROBP, 2002).

23.20 Nebenwirkungen der ZNS-Bestrahlung

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen am ZNS ist stark Abhängig von der Einzel- und der Gesamtdosis sowie dem Volumen (Flickinger, IJROBP, 1989).

Nebenwirkungen

Zerebral:

- **Akute Nebenwirkungen:** Hautreizung, Haarausfall, Paukenerguss, peritumorales Ödem (insbesondere bei Tumorpatienten, bei nicht vorgeschädigtem Hirngewebe erst bei sehr hohen ED), konsekutiv Hirndruck, ggf. Krampfanfälle. Therapie des Hirndrucks: Steroide.
- **Subakute Nebenwirkungen:** nach 2–4 Monaten in Form einer transienten Demyelinisierung. Am Zerebrum unspezifische Symptome, z. B. Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörung, Somnolenz-Syndrom (bei zusätzlicher ChT, verzögert, v. a. bei Kindern), am Myelon Lhermitte-Syndrom (selbstlimitierend). Selten ist eine Steroidtherapie nötig.
- **Späte Nebenwirkungen:** mittlere Latenz 1–2 J., können auch noch nach mehreren Jahren auftreten.
 - **Diffus:** diffuse Leukenzephalopathie (meist in Kombination mit ChT), Gliose, konsekutiv neuropsychiatrische Veränderungen bis zur Demenz.
 - **Fokal:** v. a. Radionekrose mit klarer Dosis-Wirkungs-Beziehung (ca. 5 % Risiko bei 74 Gy EQD2):
 - Aktuell größte Herausforderung ist die Differenzierung der RN vom Tumorprogress (Progress: im MRT erhöhte Perfusion/CBV und Diffusionsrestriktion, RN: niedriger CBV, Lipidpeak in der Spektroskopie).
 - Bei Symptomatik Gabe von Bevacizumab (2 Zyklen 7,5 mg/kg alle 3 Wo.; Levin, IJROBP,

2011), dann in 70–90 % Besserung zu erwarten.

- **Neuropsychiatrische Veränderungen:** nicht < 20 Gy, Grauzone zwischen 20 und 40 Gy, eindeutig funktionell relevante Defizite zwischen 40 und 60 Gy (Sheline, IJROBP, 1980).
- **Sekundärtumoren:** 14 ± 9 J. nach RT am ZNS. 1–3 % der Langzeitüberlebenden nach prophylaktischer Ganzhirn-RT für akute Leukämie entwickeln zweiten Hirntumor.
- **Spezialfall kindliches ZNS:** wesentliche Hirnentwicklung in ersten 3 J., daher nur sehr zurückhaltende Indikationsstellung (s. o.). Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern: Otitis, Hypophyseninsuffizienz (meist hypothalamisch bedingt, Reduktion des Wachstumshormons ab 18 Gy, Reduktion der übrigen Hormone ab 30 Gy).
- **Myelon:** Inzidenz der Myelopathie (Marcus und Million, IJROBP, 1990): 0,2–0,5 % nach 50 Gy, 1–5 % nach 60 Gy, 50 % nach 68–73 Gy (Bauermann, Strahlenther Onkol, 1996): 1 % bei 50–55 Gy, 5 % bei 55–60 Gy, 25 % bei 70–75 Gy. Allgemein anerkannte Toleranzdosis: 45 Gy/ED 2 Gy.
- **Schädelbasis:** Hautreizung, Haarausfall, Hyperpigmentierung, Mukositis, Behinderung der Nasenatmung, Otitis, Konjunktivitis, Keratitis, trockenes Auge, Hirnnervenschädigung, Lhermitte-Syndrom, Hypophyseninsuffizienz, Sehverschlechterung, Retinitis (bei > 55 Gy), Katarakt (bei > 2 Gy), trockenes Auge (bei > 30 Gy), Trismus (bei > 55 Gy).

23.21 Besonderheiten

- **Hirnbestrahlung in der Schwangerschaft:** Gemäß In-vivo-Messungen mit Thermolumineszenzdosimetern und Phantommessungen kommen ca. 0,05–0,1 % der Zielvolumen-Dosis am Fetus an, d. h. Bestrahlung des Hirns mit 60 Gy ergibt << 0,1 Gy Fetalosis, d. h. erhöhtes Risiko für Leukämie (14%/Gy), sonst keine Folgen zu erwarten (Sneed, IJROBP, 1995). Damit ist eine Hirnbestrahlung in der Schwangerschaft bei alleiniger Verwendung von koplanaren Feldern prinzipiell möglich.
- **Hämangioblastome:** treten beim Von-Hippel-Lindau-Syndrom auf, sind benigne

Gefäßfehlbildungen (sonstige Manifestationen des Von-Hippel-Lindau-Syndroms: Pankreaszysten + Nierenzysten, Nierenzellkarzinom). Therapie: OP, alternativ Radiochirurgie.

- **Hämangioperizytome:** sarkomatös, kommen hauptsächlich an der Schädelbasis vor, Therapie: OP + > 60 Gy, wenn möglich. Häufig systemische Metastasen, 40 % 10-JÜ.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004 May 22;363(9422):1665–72.
- Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 Jun 7;295(21):2483–91.
- Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, et al. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Jul 15;77(4):996–1001.
- Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016 Jul 26;316(4):401–9.
- Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med* 2016 Apr 7;374(14):1344–55.
- Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 May 15;21(1):109–22.
- Flickinger JC. An integrated logistic formula for prediction of complications from radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 Oct;17(4):879–85.
- Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2006 Oct;7(10):813–20.
- Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011 Jan 10;29(2):134–41.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016 Jun;131(6):803–20.
- Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017 Mar 16;376(11):1027–37.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005 Mar 10;352(10):987–96.

24 Akute Leukämien im Erwachsenenalter

Katharina Fleckenstein

24.1 Allgemeines

Insgesamt machen akute Leukämien 3 % aller Neoplasien aus.

24.1.1 Vorkommen

ALL: Inzidenz: insgesamt $1,1/10^5$, aber 80 % der Leukämien im Kindesalter (Inzidenz: $5,3/10^5$ in der 1. Dekade), selten im mittleren Alter, zweiter Häufigkeitsgipfel bei Patienten > 80 Jahre (Inzidenz: $2,3/10^5$)

AML: 80 % der Leukämien nach der 2. Dekade (Inzidenz: insgesamt $3,7/10^5$, aber in der 8. Dekade bis zu $100/10^5$), geht häufig aus einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) hervor.

Für akute Leukämien beträgt das Verhältnis Männer : Frauen 3 : 2.

24.1.2 Risikofaktoren

- Ionisierende Strahlung (gesichert für > 1 Gy, besonders auch bei RT in utero)
- Benzol, Pestizide, Mineralölprodukte
- ChT (durch Alkylanzientherapie induzierte Leukämien), besonders durch Melphalan und Nitrosouharinstoff, Topoisomerasehemmer
- Rauchen (erhöht Risiko um 50 %),
- Erbliche Faktoren (Down-Syndrom, Fanconi-Anämie, Ataxia teleangiectatica)

24.1.3 Klinik

- Abgeschlagenheit
- Fieber
- Orale Ulzera
- Petechien
- Hepatosplenomegalie
- Knochenschmerzen
- Meningitische Symptome
- Lymphadenopathie

Die letzten drei Symptome treten bei der ALL häufiger auf als bei der AML, sind insgesamt aber selten.

Folgende Faktoren sprechen für eine ungünstige Prognose:

- Therapieinduzierte Leukämie (t-AML)
- Hohes Alter (höherer Prozentsatz an MDS [in Zusammenhang mit AML])
- Philadelphia-Chromosom-Positivität (Ph + ; bei ALL)

24.2 Histologie

WHO-Klassifikation nach zyto- und molekulargenetisch definierten Gruppen.

Praxisrelevanter (= therapierelevanter) für die ALL ist die Einteilung der GMALL-Studien nach immunologischen Subtypen:

- **B-ALL:** 75 % der Fälle; Differenzierung zwischen Pro-B-, Common-, Prä-B- und reifzelliger ALL; früher morphologische Einteilung gemäß FAB (ALL: L1–L3 und AML: M0–M7)
- **T-ALL:** 25 % der Fälle; Differenzierung zwischen early und mature T-ALL

Für die AML gelten nach molekular-zytogenetischer Einteilung drei prognostische Risikogruppen (Klassifikation des European Leukemia Net [ELN]). Die Promyelozytenleukämie stellt eine Entität mit eigener Biologie dar.

Abgrenzung vom lymphoblastischen NHL: ALL ≥ 25 % Blasten im Knochenmark, NHL < 25 % (= lymphoblastisches Lymphom).

24.3 Staging

Für die akuten Leukämien gibt es kein Staging-System im klassischen Sinne. Es werden die unterschiedlichen Remissionszustände und bestimmte Risikofaktoren beschrieben (s. u.).

24.4 Therapie

24.4.1 ALL

Therapie in 3 Phasen: Induktion I + II, danach Postremissionstherapie bestehend aus Konsolidierung und Erhaltung oder allogener Stammzelltransplantation (bei hohem Risiko oder minimaler Resterkrankung [Minimal Residual Disease, MRD]) (Brugemann, Schrauder et al. 2010).

Therapie nach den Protokollen der deutschen multizentrischen ALL-Studiengruppe (German Multicenter ALL Trials [GMALL]-Studien [Hölzer-Protokoll, aktuell: GMALL 8/2013])

Induktionstherapie: risikoadaptiert; Ziel ist die Komplettremission (CR). Die CR ist die Grundvoraussetzung für Langzeitüberleben bzw. Heilung. Beginn mit Vorphasetherapie zur Vermeidung eines Tumorlyse-Syndroms. Zweistufig: Induktion I und II, mit anthracyclinhaltigem Schema. 3 Risikogruppen: Standard-/Hoch-/Höchststrisiko, nach erstem Therapiejahr zusätzlich Stratifizierung je nach MRD-Status. Außerdem existieren mehrere weitere Protokolle für einzelne zytologische Entitäten sowie für Patienten > 65 Jahre.

ZNS-Prophylaxe in der Regel parallel zu Induktion II mit **kranialer Bestrahlung (24 Gy)** in Kombination mit intrathekalem MTX, Cytarabin und Steroiden („Triple Therapy“) und/oder intrathekale Therapie kombiniert mit systemischem MTX und/oder Cytarabin. In 20–50 % der Fälle kommt es ohne Prophylaxe zum ZNS-Relapse, die Häufigkeit wird durch Prophylaxe auf 5 % gesenkt, Risikofaktoren für ZNS-Relapse sind T-ALL, reife B-ALL sowie hohe Leukozytenzahl bei Dx. Es ist unklar, welches Schema am besten ist. Bedeutung der Bestrahlung rückläufig aufgrund besserer Penetration der neuen Chemotherapeutika ins ZNS verglichen mit früher. Der Stellenwert der prophylaktischen ZNS-Bestrahlung wird im aktuellen Protokoll GMALL 08/2013 weiter getestet.

Postremissionstherapie: Konsolidierungstherapie, dann Erhaltungstherapie oder allogene Stammzelltransplantation (SZT).

Allogene SZT: ist wesentlicher Bestandteil der Postremissionstherapie bei Hochrisikopatienten bzw. Standardrisikopatienten mit minimaler Resterkrankung (MRD). Die autologe SZT wird nur noch

in seltenen Fällen durchgeführt, wenn kein geeigneter Spender für eine allogene SZT gefunden wurde. Bei älteren komorbiden Patienten, die sich nicht für eine myeloablative Therapie eignen, wird eine nicht myeloablative SZT (NMSZT, „Minitransplant“) angeboten.

24.4.2 AML

Therapie in mehreren Phasen: Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie nach Protokollen der AML-Studiengruppe.

Induktionstherapie: risikoadaptiert; Ziel ist die Komplettremission (CR). Die CR ist die Grundvoraussetzung für Langzeitüberleben bzw. Heilung.

Keine ZNS-Prophylaxe: auch ohne Prophylaxe selten ZNS-Rezidive.

Postremissionstherapie: Konsolidierung (inkl. SZT).

Allogene PBSZT: ist wesentlicher Bestandteil der Postremissionstherapie bei Hochrisikopatienten bzw. Standardrisikopatienten je nach minimaler Resterkrankung (MRD). Die autologe SZT wird nur noch in seltenen Fällen durchgeführt, wenn kein geeigneter Spender für eine allogene SZT gefunden wurde.

24.5 Radiotherapie

24.5.1 Indikationen

- **Kraniale Bestrahlung zur ZNS-Prophylaxe** bei ALL (24 Gy, 1,8–2,0 Gy ED), im Anschluss an Induktion I parallel zu Induktion II, simultan MTX intrathekal. Zusätzlich dann medikamentöse 3-Fach-Prophylaxe parallel zur Konsolidierung I. Mindestabstand von 4 Wochen zur Konsolidierung II einhalten. Bei Zytopenie ChT aussetzen und RT weiterführen.
- Vorgehen bei **primärem ZNS-Befall:** sofortige intrathekale ChT, dann nur Schädelradiatio mit 24 Gy während Induktion II.
- Alle Patienten mit initialem **Mediastinaltumor** und Resttumor > 2 cm: mediastinale RT mit 24 Gy.
- **T-LBL** (T-lymphoblastische Lymphome) mit **Mediastinaltumor:** 36 Gy Mediastinalbestrahlung nach Induktion II.

- **Chlorome** (granulozytische Sarkome) als extramedulläre Manifestation einer Leukämie können bei solitärem Auftreten und bei Symptomatik mit sehr gutem Therapieansprechen auch bestrahlt werden: 20–36 Gy in ED von 2–3 Gy, in hoch paliativer Intention auch sehr gutes Ansprechen mit geringerer Dosis (Bakst, Wolden et al., 2012) (Hall, Chen et al., 2014).

24.5.2 Technik

CAVE

Posteriore Orbitahälfte wegen Meningealumschlag am N. opticus auf jeden Fall mit ins Feld einbeziehen. Technik sonst wie bei Medulloblastom (Ganzhirn-C2).

Ganzkörperbestrahlung

Indikationen

Transplantationsvorbereitung (Konditionierung) vor SZT. Dosierung je nach Transplantationsprotokoll in Absprache mit dem behandelnden Transplantationszentrum.

Therapeutische Wirkung

Zellabtötung, Konditionierung (Immunsuppression + Knochenmarkdepletion).

Graft-vs.-Leukemia-Effekt bei allogener Transplantation erwünscht (die nicht erwünschte, aber nicht völlig vermeidbare Graft-vs.-Host-Disease [GvHD] betrifft Haut, Leber, Gastrointestinaltrakt).

Toxizität

Frühtoxizität:

- Übelkeit
- Mukositis
- Nierenfunktionsstörung
- Hämorrhagische Zystitis
- Knochenmarkaplasie
- Infektion
- Blutung,
- Alopezie
- Parotitis
- Pneumonitis (früher häufigste therapiebedingte Mortalität)
- Veno-occlusive Disease der Leber
- Kardiomyopathie

Spättoxizität:

- Hormone: Wachstumsstörungen, Gonadeninsuffizienz (jedoch nicht 100 % sicher, Zeugung/Konzeption in Einzelfällen möglich, Leydig-Zellen funktionieren), Hypothyreose
- Lungenfibrose
- Katarakt
- Sekundärmalignome
- Zahnschäden

Technik

Stehender, sitzender oder liegender Patient. Aufbauplatten zwischen Patient und Strahlenquelle (sonst Unterdosierung der Haut). Historisch u. a. in „Pendeltechnik“ (Strahlenquelle pendelt–Filter notwendig, da wegen Abstands-Quadrat-Gesetz inhomogene Dosisverteilung) oder auch in Translationstechnik (Patient wird im Liegen gleichmäßig durch den Strahl geschoben) durchgeführt.

Heute moderner mit inverser Planung und vollmodulierter Bogenbestrahlung (VMAT) am LINAC (Jahnke, Jahnke et al., 2014; Polednik, Lohr et al., 2015).

24.6 Ergebnisse

24.6.1 ALL

- 85 % CR nach Induktion bei Erwachsenen
 - Krankheitsfreies 5-JÜ overall: Ph + oder bcr-abl-pos. 16 %, Ph–50–60 %
 - Insgesamt 5-JÜ in den GMALL-Studien 40 %.
- Wichtigster Prognosefaktor: MRD (Minimal Residual Disease, Nachweis von Blasten mittels PCR, hohe Sensitivität: Nachweis von 1 Leukämiezelle in 10.000 normalen Zellen)
- Allogene SZT: Krankheitsfreies 5-JÜ 65 % bei Therapie in 2. Remission, krankheitsfreies 3-JÜ 55 % bei Therapie in 1. Remission (das paradoxe Ergebnis, dass die SZT in der 2. Remission ein besseres 5-JÜ als die SZT in 1. Remission hat, spiegelt das unterschiedliche Ausgangsrisiko der beiden Gruppen wider).

24.6.2 AML

Nur 60–70 % CR nach Induktion abhängig in erster Linie vom Alter (und ELN-Risikogruppe). Mit

steigendem Alter sinkt die Chance für eine CR nach Induktionstherapie, gleichzeitig steigt das Rezidivrisiko. Das 5-Jahres-OS bei Patienten < 30 Jahren beträgt 60 %, bei Patienten zwischen 45 und 54 Jahren 43 %, zwischen 55 und 64 Jahren 23 % und sinkt im höheren Alter weiter deutlich ab.

24.6.3 Rezidiv

Bei beiden Entitäten maximal 20–25 % Heilungschance und auch nur, wenn Transplantation möglich ist.

24.7 Besonderheiten

Myelodysplastisches Syndrom (MDS): Heterogenes Krankheitsbild mit schlechter Prognose, reicht von der refraktären Anämie mit geringem Konversionsrisiko bis zur refraktären Zytopenie mit Dysplasie mehrerer Linien oder zur chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML) mit hohem Risiko der Konversion zur AML. Gemeinsam ist allen die progressive Evolution einer monoklonalen Zellpopulation, die multiple Linien umfasst, und eine Verdrängung der normalen Blutbildung. MDS kann

therapieassoziiert auftreten (ChT/RT), oft als Vorstufe einer therapieassoziierten AML (t-AML).

Therapeutisch wird die Zytopenie symptomatisch therapiert. Jüngere Patienten < 60 Jahre (nur 15 %) mit aggressiveren Formen werden bei vorhandenem Spender allogent transplantiert (ca. 45 % krankheitsfreies Überleben), ansonsten mit mäßigem Erfolg (10–40 % Response) analog der AML.

LITERATUR

- Bakst R, Wolden S, et al. Radiation therapy for chloroma (granulocytic sarcoma). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):1816–22.
- Bruggemann M, Schrauder A, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia* 2010;24(3):521–35.
- Hall MD, Chen YJ, et al. Treatment outcomes for patients with chloroma receiving radiation therapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014;58(4):523–7.
- Jahnke A, Jahnke L, et al. Arc therapy for total body irradiation – a robust novel treatment technique for standard treatment rooms. *Radiother Oncol* 2014;110(3):553–7.
- Polednik M, Lohr F, et al. Accelerating total body irradiation with large field modulated arc therapy in standard treatment rooms without additional equipment. *Strahlenther Onkol* 2015;191(11):869–74.

25.1 Allgemeines

25.1.1 CLL

Die CLL ist eine indolente Erkrankung des älteren Menschen und wird als niedrigmalignes lymphozytisches NHL geführt.

Vorkommen

Inzidenz: Insgesamt $3/10^5$. *Altersgipfel:* in der 7. Dekade. Häufigste Leukämie, häufigstes NHL.

Verlauf

Verläuft immer leukämisch. Komplexe molekulare Alterationen.

Risikofaktoren

Hereditär. Organische Lösungsmittel.

Klinik

- LK-Schwellung
- Leber-/Milzvergrößerung
- Leukozytose
- Häufig B-Symptome

Prognose

Prognosebestimmung nach **Rai** und **Binet**:

Ungünstige Prognosefaktoren sind: Lymphozytenverdopplungszeit < 12 Monaten, β_2 -Mikroglobulin $> 3,5$ mg/l, Serum-Thymidinkinase > 10 U/l, CD38 $> 30\%$, Zytogenetik (FISH): 17p-, 11q-Deletion, Molekulargenetik: TP53-Mutation, unmutierter IgVH-Genstatus, ZAP-70-Expression.

Günstige Subgruppe: „Smouldering CLL“.

Sonderform: Prolymphozytenleukämie (PLL): schlechte Prognose, schlechtes Ansprechen auf Therapie.

25.1.2 CML

Die CML ist eine klonale Erkrankung der primitiven hämatopoetischen Stammzelle.

Vorkommen

Selten, 10 % der adulten Leukämien (*Inzidenz:* $1/10^5$). Kommt in allen Altersgruppen vor. Sie macht 85 % der Leukämien nach der 2. Dekade aus (*Inzidenz:* $15/10^5$ in der 8. Dekade).

Verlauf

Obligat 2- oder 3-phasig mit zunehmender Aggressivität (chronisch/akzeleriert/Blastenphase; entweder myeloid oder lymphoid). Hohes Zweittumorrisiko (10 %).

Risikofaktoren

Ätiologie: radiogene Induktion. Keine familiäre Disposition.

Zytogenetischer Marker: Philadelphia-Chromosom (zu 95 % pos.), entsteht durch Translokation 9; 22 (es resultiert das bcr-abl-Fusionsgen, dauernde Aktivierung der Abelson[Abl]-Tyrosinkinase). Der Rest hat andere zytogenetische Veränderungen, meist mit bcr-abl-Rearrangement.

Klinik

- Abgeschlagenheit
- Fieber
- Orale Ulzera
- Petechien
- Hepatosplenomegalie
- Knochenschmerzen
- Meningitische Symptome
- Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)

25.2 Histologie

95 % der CLL-Fälle sind vom B-Zell-Typ. Bei CML sind alle Linien involviert

25.3 Staging

25.3.1 CLL

Nach Rai oder Binet ➤ [Kap 25.1.1.](#)

Nach **Binet** werden folgende Stadien unterschieden:

- **Stadium A:** Hb ≥ 10 g/dl, Thrombozyten $\geq 10^5/\mu\text{l}$, < 3 betroffene Regionen (LK, Leber, Milz; **entspricht in etwa Rai-Stadien 0, I und II**)
- **Stadium B:** wie Stadium A, aber ≥ 3 betroffene Regionen (**entspricht in etwa Rai-Stadien I und II**)
- **Stadium C:** Hb < 10 g/dl, Thrombozyten < $10^5/\mu\text{l}$ (**entspricht in etwa Rai-Stadien III und IV**)

25.3.2 CML

Es gibt fünf verschiedene Stagingssysteme, basierend auf der Anzahl der prognostisch ungünstigen Faktoren.

25.4 Therapie

25.4.1 CLL

Asymptomatische Patienten in Stadium Binet A + B und „Smouldering Leukemia“: kein Unterschied bzgl. des Überlebens zwischen „Watch and Wait“ bis Symptombeginn und frühem Therapiebeginn; daher für asymptomatische Patienten keine Standardtherapie, lediglich konsequente Infektprophylaxe und -therapie.

Symptomatische Patienten und generell Stadium Binet C (nach den Empfehlungen der deutschen CLL-Studiengruppe):

- **Für fitte Patienten (Go-Go-Patienten) bis zu einem Alter von 60–65 Jahren:** Fludarabin + Cyclophosphamid-Rituximab
- **Bei älteren Patienten (> 60–65 J.):** Bendamustin-Rituximab (Ergebnisse aus der CLL-10 Studie)
- **Bei älteren Patienten mit signifikanten Komorbiditäten:** Chlorambucil + Obinutuzumab (Ergebnisse aus der CLL-11-Studie)

• Patienten mit Nachweis einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation:

- Go-Go-Patienten: Ibrutinib, Idelalisib + Rituximab, ggf. Allogene PBSZT
- Slow-Go-Patienten: Ibrutinib, Idelalisib + Rituximab

Bei refraktärer Situation bzw. Frührezidiven:

- Ibrutinib (Imbruvica®)
- Idelalisib (Zydelig®)
- Ofatumumab (Arzerra®)

Ferner stehen folgende Protokolle für die Rezidivtherapie zur Verfügung: Alemtuzumab (Campath®); R-CHOP; R-FC; R-F; R-B.

Weitere Optionen: allogene Stammzelltransplantation.

Bei symptomatischen Lymphommanifestationen: RT erwägen.

25.4.2 CML

Generell First Line: Tyrosinkinase-Inhibitoren:

- Imatinib (85 % CyR = zytologische Remission) oder TKI der 2. und 3. Generation (Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib).
- Das 2-Phenylaminopyrimidinderivat Imatinib (früher Signaltransduktionsinhibitor STI571; Gleevec®) hat die Therapie der CML grundlegend verändert und die bis dahin gängige Standardtherapie mit IFN und Hydroxyurea weitestgehend aus der Primärtherapie verdrängt.

Imatinib hemmt selektiv die Tyrosinkinasen ABL, ARG, PDGF-R, FMS und c-KIT. Ab einer Dosis von 300 mg/d Imatinib p. o. können sowohl in der IFN-refraktären chronischen Phase als auch in fortgeschrittenen Phasen hämatologische und zytogenetische Remissionen erreicht werden. In Phase III wurde die Monotherapie mit Imatinib mit der Standardtherapie (IFN/Ara-C) verglichen. Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 19 Monaten wurde eine deutliche Überlegenheit der Imatinib-Therapie bzgl. kompletter hämatologischer Remissionsrate (95 % vs. 56 %), kompletter zytogenetischer Remissionsrate (74 % vs. 9 %), molekularer Remissionen und Nebenwirkungsprofil beobachtet. Die Überlebensrate nach 42 Monaten betrug 91 % und nach 60 Monaten 89 % ([Druker, NEJM, 2006](#)). Die wesentlichen Studienanstrengungen konzentrieren sich

auf Hochrisikoerkrankungen und Imatinib-Resistenzen. Hochrisikoerkrankung oder bei Imatinib-Resistenz: TKI der 2. und 3. Generation.

- Stammzelltransplantation (SZT): Wegen der guten Ansprechraten auf TKI muss die Indikation zur **allogenen** SZT bei jungen Patienten individuell abgewogen werden. Etwa 40 % Heilungen (Plateau bei 40 % Überleben [bisher einzige Modalität mit Plateau]), Mortalität 30 %. Die **autologe** SZT erreicht keine Heilung, nur eine Remissionsverlängerung.

25.5 Radiotherapie

25.5.1 Indikation

- Konditionierung vor allogener SZT (TBI).
- Schmerzhafte Splenomegalie, evtl. mit Hypersplenismus, wenn Milz nicht exstirpierbar (Zaorsky, Cancer Treat Rev, 2016).
- Symptomatische oder kosmetisch störende Lokalisationen sowie große Lymphommanifestationen können bei B-CLL bestrahlt werden (GD 20–30 Gy, jedoch auch sehr gute Ansprechraten mit 2 × 2 Gy in 3 d) (Paule, Radiother Oncol, 1985).

25.5.2 Technik

Milzbestrahlung: GD 3–10 Gy.

CAVE

Kleine Einzeldosen (2–3 × 0,3–1 Gy/Wo.)! Tägl. Blutbild vor RT! Impfung gegen Meningokokken, Pneumokokken und Haemophilus!

25.6 Ergebnisse

25.6.1 CLL

5-Jahres-Gesamtüberleben ca. 60 % (stark stadienabhängig):

- Stadium Binet A (60 % der Patienten): medianes Überleben > 10 J.
- Stadium Binet B (30 % der Patienten): medianes Überleben 7 J.

- Stadium Binet C (10 % der Patienten): medianes Überleben 2–3,5 J.

25.6.2 CML

Krankheitsfreies 5-JÜ overall ca. > 80 % (früher < 20–50 %).

25.7 Besonderheiten

Myeloproliferative Syndrome

Gemeinsames Merkmal: Proliferation einer oder mehrerer Zelllinien im Knochenmark und erhöhte Zellzahlen im peripheren Blut.

- **Polycythaemia vera:** Selten, erhöhte Produktion aller myeloiden Elemente (von reaktiver Erythrämie durch erhöhte Erythrozytenmasse zu unterscheiden). Konsekutiv Splenomegalie. **Therapie:** Aderlass. Therapie mit Hydroxyharnstoff oder IFN α . Bei Thrombozytose zusätzlich Anagrelid. Aspirin erhöht Blutungsrisiko und reduziert Thromboserisiko nicht. Neuere Option: JAK2-Inhibitor Ruxolitinib.
- **Essenzielle Thrombozytose:** **Therapie:** Hydroxyurea bei älteren Patienten, ansonsten Anagrelid, da Thromboserisiko bis zu 40 %. Bei jüngeren Patienten (< 40 J.) Thromboserisiko nur 10 %, daher u. U. keine Therapie oder IFN α .
- **Myelofibrose:** Agnogenische myeloide Metaplasie sehr selten: palliative Therapie mit Prednisolon, Lenalidomid, Thalidomid. Jüngere Patienten mit schlechter Prognose ggf. allogene PBSZT.

LITERATUR

- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2006;355(23):2408–17. doi: 10.1056/NEJMoa062867.
- Zaorsky NG, Williams GR, Barta SK, et al. Splenic irradiation for splenomegaly: A systematic review. Cancer Treat Rev 2017;53:47–52. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.016.
- Paule B, Cosset JM, Le Bourgeois JP. The possible role of radiotherapy in chronic lymphocytic leukaemia: a critical review. Radiother Oncol 1985;4(1):45–54.

26

Morbus Hodgkin

Katharina Fleckenstein

26.1 Allgemeines

26.1.1 Vorkommen

Altersgipfel: Bimodal, 3. und 6.–8. Dekade. *Inzidenz:* 3,1/10⁵, Männer : Frauen 1,3 : 1, 40–60 % sind EBV-positiv.

26.1.2 Risikofaktoren

- EBV
- Genetische Faktoren: gleichgeschlechtliches Geschwister mit Morbus Hodgkin erhöht Risiko 10-fach, eineiiger Zwilling 90-fach
- HIV-Assoziation (meist fortgeschrittenes Stadium und schlechte Prognose)

26.1.3 Klinik

Bei Primärdiagnose: 80 % zervikal, 50 % mediastinal, 20 % axillär, 10 % inguinal, 5 % Knochenmarkbefall, also insgesamt primäre Präsentation ca. 80 % supradiaphragmal, ca. 20 % infradiaphragmal.

Schmerzlose LK-Schwellung, Leistungsknick, teilweise B-Symptome.

„Typischer“ Alkoholschmerz in nur 3 % der Fälle.

26.1.4 Diagnostik

Staging primär mit CT

Information über vitales Tumorgewebe durch FDG-PET, insbesondere wertvoll bei Residualtumor im CT nach Therapie (hoher negativer prädiktiver Wert; FDG-PET initial i. R. der DHSG nicht gefordert).

Biopsie mit ausreichendem Gewebe (keine FNB).

Sonstige Staging-Untersuchungen

- Anamnese (B-Symptomatik?)
- Labordiagnostik (BSG, LDH, BB etc.)

- Knochenmarkstanze (auf Knochenmarkpunktion kann eigentlich bei CS IA/IIA verzichtet werden, da in dieser Situation nur < 1 % Knochenmark positiv, wird aber von DHSG gefordert)
- Gegebenenfalls histologische Sicherung klinisch verdächtiger extranodaler Befälle
- Röntgenthorax pa im Stehen (Beurteilung mediastinaler Bulk; von DHSG gefordert)
- Staging-Laparotomie

Historisch wurden klinische Stadien (CS) einerseits und durch diagnostische Laparotomie gesicherte pathologische Stadien (PS) andererseits unterschieden.

Diagnostische Laparotomie: Milzexstirpation mit Clipmarkierung des Stiels, ausgedehntes LK-Sampling an Milzstiel, Magen, Netz, Pankreasschwanz, paraaortal, Keil- und Stanzbiopsie aus beiden Leberlappen, Palpation, Inspektion und Biopsie der iliakalen LK, bei jungen Frauen dann ggf. bei abdominellem LK-Befall Ovaropexie.

Rationale: Bei der Laparotomie weisen supradiaphragmale CS IA/IIA in 20–30 % und CS IB/IIB in 35 % eine infradiaphragmale Beteiligung auf (und somit Upstaging), die mit bildgebenden Verfahren nicht nachzuweisen war. Allerdings ist bei CS I/II eine Staging-Laparotomie nicht nötig, wenn ChT gegeben wird (nachgewiesen in EORTC H6F; Carde, JCO, 1993).

Außerdem gilt: Milzbestrahlung äquivalent zu Milzexstirpation (EORTC H2).

MERKE

Laparotomie also nicht mehr indiziert, da ChT standardmäßig gegeben wird.

CAVE

Auch bei Hyposplenismus infolge Milzbestrahlung erhöhtes Sepsisrisiko (Selby, Q J Med, 1987; Kobel, Mayo Clin Proc. 2000), daher Meningo- und Pneumokokkenimpfung zu empfehlen.

Meilensteine

- **Kaplan:** 1960–1970 Etablierung der Großfeld-technik am Linearbeschleuniger (sinnvoll wegen kontinuierlicher Ausbreitung)
- **DeVita:** ca. 1965 MOPP-ChT für fortgeschrittene Stadien
- **Bonadonna:** ca. 1975 ABVD als zu MOPP nicht kreuzresistentes Schema

26.2 Histologie

Eigentliche Tumorzellen: Sternberg-Reed-/Hodgkin-Zellen mit Lymphozytenhintergrund (wohl B-Zellen der Keimzentrumsregion). Machen aber nur 1 % der Tumormasse aus.

Die histologische Einteilung wurde für lange Zeit maßgeblich durch die Rye-Konferenz bestimmt (Rye-Modifikation der ursprünglichen Lukes-and-Butler-Klassifikation [Lukes, Cancer Res, 1966]).

Erst mit der REAL-Klassifikation ergaben sich wieder relevante Änderungen. Die Bedeutung der histologischen Subtypen ist relevant für die alleinige RT, bei kombinierter Behandlung (ChT + RT) ist sie jedoch gering.

Aktuelle WHO-/REAL-Klassifikation

- Klassisches Hodgkin-Lymphom (KHL), lymphozytenreich (< 10 % aller Hodgkin-Lymphome), ist eine Variante des LPHD (Lymphocyte Predominant Hodgkin's Disease), die sich aber wie ein klassisches Hodgkin-Lymphom verhält.
- KHL nodulär sklerosierender Typ (70–80 %).
- KHL Mischtyp (15–20 %).
- KHL lymphozytenarmer Typ (1–5 %).
- LPHD (Lymphocyte Predominant Hodgkin's Disease, noduläres Paragranulom): neu klassifizierte Sonderform (5 %):
 - LPHD **nodular** heißt „lymphocyte predominant“, wird als **indolentes NHL** klassifiziert.
 - LPHD **diffus** heißt lymphozytenreich („lymphocyte rich“), vom Charakter her **wie klassische Hodgkin-Lymphome** (meist zervikal oder inguinal, fast nie mediastinal, indolenter Verlauf, betrifft hauptsächlich jüngere Männer), extrem seltenes Auftreten.

26.3 Staging

Die Klassifizierung erfolgt nach Ann-Arbor (1971) bzw. Cotswold-Modifikation (1988).

CAVE

Für die Ann-Arbor-Klassifikation sind die LK-Regionen relevant (nicht die **Areale**, die den Risikofaktoren für die Studien der DHSG zugrunde liegen [diese setzen sich jeweils aus mehreren Regionen zusammen]). Bulky Disease wird in der Original-Ann-Arbor-Klassifikation nicht explizit berücksichtigt (Schwachstelle!), wohl aber in der Cotswold-Modifikation. Die Bulky Disease wird – im Gegensatz zur deutschen Studie (> 5 cm) als > 1/3 des Thoraxquerdurchmessers oder > 10 cm definiert.

26.3.1 Ann-Arbor-Klassifikation

- **I:** 1 LK-Region (I/N) oder 1 extranodaler Herd (I/E)
- **II:** ≥ 2 LK-Regionen (II/N) oder extranoduläre Manifestation zusätzlich zum LK-Befall, nur supra- oder nur infradiaphragmal (II/E)
- **III:** Befall ober- **und** unterhalb des Zwerchfells
- **IV:** diffus disseminierter Befall extralymphatischen Gewebes ± LK-Befall

Die zusätzliche Unterteilung der Stadien in **A und B** (IA/IB, IIA/IIB etc.) bezieht sich auf die An- oder Abwesenheit der sog. „B-Symptome“, die weiter unten beschrieben werden.

26.3.2 Cotswold-Modifikationen

- **PS III(1)/PS III(2):** oberes bzw. unteres Abdomen.
 - III(1): subphrenisch oberhalb der Nierenvenen (Milz/zöliakale/portale LK)
 - III(2): subphrenisch inklusive tiefe paraaortale/iliakale/mesenteriale LK
- **PS III_s:** minimal/extensive: < bzw. > 5 Knoten in der Milz
- **X:** Bulky Disease: > 1/3 des Thoraxquerdurchmessers oder > 10 cm

Verwendung von tiefgestellten Zahlen für die Anzahl involvierter Regionen.

26.3.3 Lymphknotenregionen

- Waldeyer
- Rechts bzw. links zervikal + supraklavikulär

- Rechts bzw. links infraklavikulär
- Rechts bzw. links axillär
- Mediastinal
- Rechts bzw. links hilär
- Milzhilus
- Paraaortal
- Mesenterial
- Rechts bzw. links iliakal
- Rechts bzw. links inguinal + femoral (in DHSG-Protokoll fehlt der Leberhilus!)

26.3.4 Lymphknotenareale

Werden für die **Definition von Risikofaktoren** verwendet, fassen z. T. **mehrere Regionen zusammen**, sind daher größer als Regionen und sind wie folgt definiert:

- Rechts bzw. links zervikal – supraklavikulär – infraklavikulär – nuchal
- Rechts + links hilär, mediastinal
- Rechts bzw. links axillär
- Oben abdominal (zöliakal, Leber-, Milzhilus)
- Unten abdominal (paraaortal, mesenterial)
- Rechts bzw. links iliakal
- Rechts bzw. links inguinal + femoral

26.3.5 Risikofaktoren

- (a) Großer Mediastinaltumor ($> \frac{1}{3}$ des maximalen Thoraxquerdurchmessers)
- (b) Extranodaler Befall
- (c) Hohe BKS ≥ 50 mm/h (A-Symptome) oder ≥ 30 mm/h (B-Symptome)
- (d) Befall von ≥ 3 LK-Arealen

26.3.6 B-Symptome

Treten bei 30 % der Patienten auf, am häufigsten bei Patienten in Stadien III und IV:

- 38 °C Temperatur
- Nachtschweiß (Pyjama/komplette Bettwäsche nass!)
- > 10 % Gewichtsverlust in 6 Mon.

26.3.7 Bulky Disease (gemäß DHSG)

Ab Lymphknoten ≥ 5 cm oder Konglomerat ≥ 5 cm oder Mediastinaltumor ≥ 5 cm.

CAVE

Bulk in den deutschen **NHL**-Studien bei $> 7,5$ cm, weitere abweichende Definitionen in amerikanischen NHL-Studien und in der Cotswold-Modifikation der Ann-Arbor-Klassifikation!

26.3.8 Mediastinalbefall

Unterscheidung hoher Befall (oberhalb der Carina) vs. tiefer Befall (in Höhe der Carina und infrakarinal).

26.4 Therapie

- Primärtherapie immer Poly-ChT (Ausnahme LPHL im Frühstadium mit alleiniger RT, $>$ Kap. 26.5)
- Meist Kombination aus ChT und dann RT (multimodale Therapie)
- Bedeutung der Poly-ChT in den letzten Jahrzehnten gestiegen
- RT-Volumina dadurch deutlich gesunken ($>$ Kap. 26.5)
- Heilungsraten in den letzten Jahrzehnten gestiegen
- Daher Ziel jetzt: therapieassoziierte (Spät-)Nebenwirkungen senken bei gleichbleibender Effektivität

26.4.1 Frühe Stadien (nonbulky I/II)

- **Kombination aus Poly-ChT und RT verbessert lokale Kontrolle** und moderat das OS (Herbst 2011 u. Update 2017); Ausnahme LPHL (Lymphozyten-prädominantes HL) meist alleinige RT ($>$ Kap. 26.5).
- ABVD als ChT gegenwärtig Standard.
- Auch nach adäquater ChT und CR nach ChT im PET verbessert die RT das FFTF (4 + 5).

Aktuelle Leitlinie

Aktuelle Standardtherapie der frühen

Stadien: I + II ohne RF:

$2 \times$ ABVD + konsolidierende IF-RT mit 20 Gy

Aktuelle Standardtherapie der intermediären

Stadien: I + II mit RF, außer IIB mit großem

Mediastinaltumor oder E-Befall: $4 \times$ ABVD (oder $2 \times$ BEACOPP esk + $2 \times$ ABVD) + konsolidierende IF-RT mit 30 Gy

26.4.2 Fortgeschrittene Stadien (CSI/II mit Bulk, CSIII/IV):

- Primär ChT mit BEACOPP, RT auf Bulk oder Resttumor.
- Stadien III/IV: Vorteil zusätzlicher RT zweifelhaft, wenn kein initialer Bulk vorlag und eine CR nach ChT erreicht wurde (Fabian, Ann Int Med, 1994). Daher nur noch RT bei FDG-PET-positiven Restbefunden.
- Neue Daten zu **Brentuximab vedotin** + AVD vs. ABVD allein im Stadium III/IV aus der ECHELON-1 Studie (Connors, NEJM, 2018): 2-Jahres PFS verbessert sich von 77 % auf 82 % (HR 0,77; p = 0,04).

Aktuelle Leitlinie

Aktuelle Standardtherapie der fortgeschrittenen Stadien: IIB mit großem Mediastinaltumor oder E-Befall; III; IV:
6 × BEACOPP esk + RT mit 30 Gy auf PET-pos Restbefunde

26.5 Radiotherapie

26.5.1 Indikation

Im Rahmen der multimodalen Therapie (Ausnahme Frühstadium LPHL)

MERKE

Therapie außerhalb von Studien möglichst vermeiden, Patienten sollten in die Studien der DHSG eingebracht werden.

Allgemeine RT-Indikationen

- **Frühe Stadien:** RT verbessert die lokale Kontrolle auch nach CR nach ChT (die meisten Rezidive treten innerhalb der ursprünglich befallenen Regionen auf).
- **Späte Stadien:** RT ist hocheffektiv bei Restbefunden nach ChT.
- **Rezidive:**
 - RT ist hocheffektiv in der Rezidivtherapie – auch im Rahmen von multimodalen Salvage-Protokollen mit und ohne Stammzelltransplantation (SZT).

- Auch bei lokalen Rezidiven nach autologer SZT (wobei hier die systemischen Rezidive eher die Regel sind).

26.5.2 RT-Volumina

Historisch: alleinige RT mit Großfeldtechniken (TLI, TNI, EFRT). Seit den 1970er-Jahren multimodale Therapie mit ChT und RT.

Durch Verbesserung der ChT sind die Bestrahlungsvolumina im multimodalen Behandlungskonzept in den letzten Jahrzehnten **sinnvoll kleiner geworden:**

- TLI (total lymphatische RT): Waldeyer-Rachenring + Mantelfeld + abdominelles Bad
- TNI (total nodale RT): Waldeyer-Rachenring + Mantelfeld + paraaortale LK + iliakale LK + inguinale LK + Milz
- EF-RT (Extended-Field-RT): befallene LK Regionen + allseits angrenzende nicht befallene LK-Regionen
- IF-RT (Involved-Field-RT): befallene LK Stationen + angrenzende nicht befallene LK-Stationen (bis dato noch Standard in den jetzt abgeschlossenen Studienprotokollen der DHSG bis HD 17 – detaillierte Beschreibung > [Kap. 26.10](#))

Jetzt zunehmend (und auch in den neuen Studiengenerationen der DHSG erwartet):

- IS-RT (Involved-Site-RT): unmittelbar befallene LK Stationen + Sicherheitssaum
- IN-RT (Involved-Node-RT): unmittelbar befallene LK + minimaler Sicherheitssaum (= IS-RT bei optimaler Bildgebung z. B. mit PET-CT der initial befallenen LK vor jeglicher Therapie und nach ChT [Hutchings, Haematologica, 2006] jeweils möglichst in Bestrahlungsposition)

Bestrahlungsvolumina im Rahmen der RT-Planung

RT nach ChT in den frühen Stadien als **IF-RT:**

- GTV: **Post-ChT-GTV** als Grundlage
- CTV: umschließt das Post-ChT-GTV mit mind. 1,5–2 cm Sicherheitssaum und unter Berücksichtigung der IF-Grenzen (s. u.)

RT nach ChT in den frühen Stadien als **IS-RT:**

- GTV: **Prä-ChT-GTV** als Grundlage
- CTV: umschließt das Prä-ChT-GTV unter Berücksichtigung anatomischer Grenzen und ggf.

Anpassung an veränderte Anatomie (Gewichtsab-/zunahme, Verlagerung von Organen) sowie Berücksichtigung subklinischer Ausbreitungsmuster und der nahe liegenden RO

RT auf PET-pos Restbefunde nach ChT bei den fortgeschrittenen Stadien:

- GTV: Post-ChT-GTV
- CTV: GTV + 1,5 cm (größere Sicherheitssäume z. B. bei beweglichen Volumina in Thorax/Abdomen berücksichtigen)

Primäre RT (z. B. beim Frühstadium des LPHL):

- CTV: bei primärer RT sollten größere Sicherheitssäume als nach ChT berücksichtigt werden, um den subklinischen Befall sicher abzudecken.

Allgemein:

- ITV: vornehmlich bei beweglichen ZV in Thorax und Abdomen.
- PTV umschließt das CTV oder ITV mit entsprechendem Sicherheitssaum, i. d. R. mind. 1 cm bis zu 3 cm kraniokaudal unter Berücksichtigung von Lagerungsungenauigkeiten, Set-up-Unsicherheiten und Beweglichkeit der Zielvolumina.

Bestrahlungsdosis

- Fraktionsdosis: 1,8–2 Gy
- Gesamtdosis:
 - Frühstadien LPHL: 30 Gy (Wirth, Cancer, 2005; Strobbe, Ann Hematol, 2016)
 - Frühstadien klassisches HL ohne RF, nach ChT: 20 Gy (Engert, NEJM, 2010)
 - Intermediäre Stadien klassisches HL mit RF, nach ChT: 30 Gy (Engert, NEJM, 2010)
 - Spätstadien klassisches HL mit Restbefunden nach ChT: 30–40 Gy (Engert, Lancet, 2012)
 - Alleinige RT bei Kontraindikationen gegen ChT: 40 Gy, ggf. Boost ad 50 Gy
 - Rezidive: bis 40 Gy
 - Direkt nach SZT auf dominant befallene Regionen 30–36 Gy

26.5.3 Bestrahlungsplanung

- 3-D-Bildgebung/Bestrahlungsplanung (CT oder PET-CT oder MRT) in 3–5 mm Schichtdicke in den befallenen Körperregionen, ggf. orales und/oder i. v. KM
- Gegebenenfalls 4-D-Bildgebung

- Angemessene/geeignete Lagerung, Immobilisierung (ggf. Thermoplastmaske im Kopf-Hals-Bereich)
- Bildfusion mit prätherapeutischer Bildgebung
- RT-Beginn in der Regel 4 Wo. nach ChT

26.5.4 RT-Technik

- Ziel: möglichst max. Schonung des nicht befallenen Gewebes (Langzeittoxizität minimieren)
- In der Regel als IMRT, jedoch in manchen Fällen konventionelle APPA-Technik sinnvoller zur max. Schonung der RO
- Rolle der Protonentherapie bislang nicht definiert
- Wenn möglich mit IGRT

Definition des Involved Field (IF) gemäß der letzten abgeschlossenen HL-Studien HD 16/17

Das Bestrahlungsvolumen des IF wird, auch bei initialen Bulk-Lymphomen oder großen Mediastinaltumoren, auf der Basis des Re-Staging-CT unter Einhaltung eines Sicherheitssaums von mind. 1,5–2 cm in allen drei Ebenen des Raums festgelegt. Das bedeutet im Fall eines im Re-Staging noch vorhandenen großen Resttumors, dass die Sicherheitssäume möglicherweise über die im Folgenden definierten anatomischen Feldgrenzen hinausreichen müssen. Sofern keine Restbefunde mehr vorliegen, gelten die unten aufgeführten Feldkonfigurationen.

Um Spättoxizitäten (z. B. Kardiotoxizität) zu vermeiden, wird im Mediastinum eine modifizierte IF-RT appliziert.

Alle befallenen Regionen sind nach Möglichkeit gleichzeitig (in einer Serie) und – soweit anatomisch sinnvoll – zusammenhängend in einem Feld zu bestrahlen.

Einzeldosis 1,8–2 Gy bei wöchentlich mindestens 4 Fraktionen.

Genaue Felddefinitionen im Protokoll. Wesentliche Sonderfälle:

- **Zervikale Manifestationen** werden – je nach Befall – uni- oder bilateral unter Einschluss des Halsmarks bestrahlt (zur Larynxschonung bei konventioneller 3-D-Technik Gantry-Winkel 5–10°). Einschluss der medialen ⅓ der Supragruben einschließlich Klavikula.

- **Hochzervikaler Befall:** Befall der LK des Kieferwinkels, der submandibulären LK, der submentalen LK. Bestrahlung der zervikalen und supraklavikulären LK (ipsilaterale submentale, submandibuläre, zervikale und supraklavikuläre LK ohne Einschluss des Oropharynx bis zum kaudalen sternalen Rand der Klavikula).
- **Waldeyer-Rachenring:** wird nur bei Primärbefall, nicht aber elektiv bei hochzervikalem Befall bestrahlt (wie klassischerweise vorgesehen), dann jedoch als Zielvolumen der Oropharynx mit Gaumen/Zungen/Rachen/Tubentonsille („großer Waldeyer“), als IF mit submental, submandibulär, präaurikulär, nuchal und zervikal bds., daher Zielvolumen wie Nasopharynx, falls 3-D konventionell über seitliche Gegenfelder, ggf. mit asymmetrischem Anschluss nach kaudal, wenn nötig.
- **Supraklavikulärer Befall:** Bestrahlung der ipsilateralen Supragrube (mediale $\frac{2}{3}$ der Klavikula) unter Einschluss der kaudalen zervikalen LK, d. h. vom Unterrand des Zungenbeins bis kaudal mind. 1,5 cm (je nach Ausdehnung; **cave:** infraklavikuläre LK unterhalb des Klavikularands). Die Lungenspitzen sind so weit wie möglich auszublenden.
- **Axillabefall:** kranial unter Einschluss der Klavikula, kaudal bis ca. 5./6. Rippe, nach medial mind. 1 cm der Pleuroberfläche einschließen (Ausdehnung im CT kontrollieren, ggf. größerer Abstand).
- **Hoher Mediastinumbefall** (oberhalb der Carina): Oberrand Höhe Zungenbein einschließlich der medialen $\frac{2}{3}$ der Supragruben bis einen Wirbelkörper unter Carina. Keine Hilum-RT. Kein Kehlkopfsatellit.
- **Ausschließlich tiefer Mediastinumbefall** (unterhalb der Carina): 1 Wirbelkörper oberhalb der Carina bis zum Zwerchfell (BWK 10/11). Bei initial nicht befallenen Hila mind. Breite der Querfortsätze.
- **Mittleres Mediastinum:** Jugulum bis Zwerchfell (BWK 10/11). Befallene Hili werden mit Sicherheitsabstand von 1,5 cm (bez. CT-Befund) bestrahlt, bei initial nicht befallenen Hili mindestens Breite der Querfortsätze.
- **Supra- und infrakrinaler Befall:** Oberrand Zungenbein, mediale $\frac{2}{3}$ der Supragruben bis Zwerchfell (BWK 10/11). Befallene Hila werden mit Sicherheitsabstand von 1,5 cm bestrahlt, bei initial nicht befallenen Hila mind. Breite der Querfortsätze. Kehlkopfsatellit ab 12 Gy.

- **Paraaortaler Befall** oder Befall des **Milzhilus:** BWK 10/11 bis Unterkante LWK 5 unter Einschluss von Milzhilus und Milz mit Sicherheitsaum von 1,5 cm. Historisch: Simulation mit Nierenkontrast; moderner: Planung entlang der Gefäße auf CT-Basis.
- **Milzbefall:** nur Milz und Milzhilus.
- **Iliakaler Befall:** Iliakale/pelvine LK.
- **Inguinaler/femoraler Befall:** inguinale/femorale LK.
- **Knochenbefall:** RT der befallenen Region mit Sicherheitsabstand von 2 cm.

26.6 Ergebnisse

Heilung insgesamt bei 80 % der Patienten möglich, in den frühen Stadien über 90 % Heilungen. Prognose bei Kindern besser als bei Erwachsenen.

Dosis-Wirkungs-Beziehung bei alleiniger RT: 20 Gy: 20–35 % Lokalrezidive; 40 Gy: 5 % Lokalrezidive; 44 Gy: 1,3 % Lokalrezidive.

26.7 Nebenwirkungen/Aufklärung

26.7.1 Zweitneoplasien

Leukämien werden überwiegend durch ChT, solide Tumoren eher durch RT, NHL durch Immunsuppression verursacht.

Unter ABVD kommt es seltener zu Infertilität und Leukämien als unter MOPP. Inzidenz der Sekundärtumoren: 6–10 % Leukämien, 3–4 % solide Tumoren/10 Jahre, laut DHSG 4 % Sekundärtumoren nach 10 Jahren, 8 % nach 15 Jahren, 14 % nach 20 Jahren.

26.7.2 Andere Nebenwirkungen

- **Schilddrüse:** bei 50–70 % Schilddrüsenunterfunktion, meist subklinisch.
- **Fertilität:** Ursächlich für Fertilitätseinschränkungen nach ChT sind hauptsächlich die Alkylanzien. Daher vor ChT bereits über die Möglichkeit der Kryokonservierung aufklären. Bei Frauen ggf. vor RT im Bereich iliakal an Ovarpexie denken. Medikamentöse Ovarprotektion mit LHRH-Analoga vor ChT fraglich (Vorstellung

beim Gynäkologen/Endokrinologen i. R. des Fer-tiPROTEKT-Netzwerkes).

- Bei Bestrahlung eines umgekehrten Y mit Hodenkapsel wird der Hoden mit $< 2\%$ der Verschreibungsdosis belastet. Dies kann zu einer reversiblen Azoospermie führen. Ohne Hodenkapsel bis 6% der Felddosis, danach unter ungünstigen Umständen irreversible Azoospermie.
- **Längenwachstum:** Stanford-Daten: Kinder zeigten nach RT < 33 Gy keine wesentliche **Längenwachstumsdifferenz**, RT > 33 Gy: Reduktion des Längenwachstums um. ca 13 cm. Aber: Abhängigkeit von Alter und Feldlänge. Prinzipiell sind ab 10 Gy Einschränkungen des Längenwachstums zu erwarten. Differenziertere Betrachtung $>$ Kap. 33.
- **Lunge:** bei 5% symptomatische Pneumonitis, ggf. Behandlung mit Steroiden für 4–6 Wo. (Therapieschema $>$ Kap. 33), langsam absetzen wegen möglichen Reboundphänomens.
- **Herz:** bis max. 4% **kardialer Tod** (≥ 30 Gy, relatives Risiko 3,1), $< 5\%$ **Perikarditis** (ggf. Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika), bis zu 1% **Perikardtamponade** (dann OP nötig).
- **Virusinfektion:** 10–15 % **Herpes zoster** 1–2 J. post-RT (Therapie mit Aciclovir möglichst innerhalb von 72 h).
- **Nervensystem:** 10–15 % **Lhermitte-Syndrom**, 1–2 Mon. post-RT, Spontanheilung innerhalb von 2–6 Mon.
- **Postsplenektomiesepsis** kann auch durch funktionellen Hyposplenismus nach Milz-RT auftreten (Selby, Q J Med, 1987; Kobel, Mayo Clin Proc, 2000; **cave:** die Milz schrumpft nach therapeutischer Ganzkörperbestrahlung innerhalb von 1–2 d um etwa die Hälfte).

26.8 Nachsorge

Alle 3 Monate für 2 Jahre, alle 4–6 Monate für weitere 3 Jahre, dann jährlich inklusive komplettem Imaging.

26.9 Besonderheiten

26.9.1 Therapie des kindlichen Morbus Hodgkin

Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr wurden seit 1995 nach HD95 der Gesellschaft für

pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD95) behandelt. Dabei ging die Philosophie dahin, dass primär eine ChT durchgeführt wurde und nur, wenn keine sichere CR erreicht wurde, eine niedrig dosierte IF-RT (20–35 Gy, Standard in HD95: 20 Gy, differenzierte Angaben s. u.). Die Patienten, die dann ein Rezidiv zeigten, wurden schließlich einer aggressiven Therapie zugeführt. Auf diese Weise ist die primäre Rezidivrate zwar etwas höher als bei primär aggressiver Therapie, das Überleben wird dadurch aber nicht beeinflusst, die Therapienebenwirkungen können für die meisten Patienten niedrig gehalten werden. Dieses Studienprotokoll basierte auf 5 vorherigen Studien und umfasste 3 Therapiegruppen (TG1 bis TG3):

- **TG1:** Stadien IA/B IIA; ChT mit 2-mal OPPA (Mädchen) bzw. 2-mal OEPA (Jungen), bei CR keine RT, sonst IF-RT
- **TG2:** Stadien IIB, IIIA, I_EA, I_EB, II_EA; ChT mit 2-mal OPPA/OEPA (Mädchen/Jungen) + 2-mal COPP, bei CR keine RT, sonst IF-RT
- **TG3:** Stadien IIIB, IVA/B, II_EB, III_EA, III_EB; ChT mit 2-mal OPPA/OEPA (Mädchen/Jungen) + 4-mal COPP, bei CR keine RT, sonst IF-RT

Prinzipiell wurde für Mädchen OPPA (Adriamycin/Vincristin/Procarbazin/Prednison) verwendet, für Jungen OEPA (Adriamycin/Vincristin/Etoposid/Prednison) wegen Spermatogenesestörung durch Procarbazin.

Die **Dosis** für die IF-RT hing vom Remissionsstatus ab:

- Unsichere CR (weitgehende, aber nicht vollständige Rückbildung [$> 75\%$]): **20 Gy.**
- Tumorrest von $> 25\%$ des Ausgangsvolumens: **30 Gy.**
- Tumorrest von > 50 ml: **35 Gy.**

Weitgehende Reduktion der RT-Dosen angestrebt, da muskuloskelettale Toleranz bei Kindern abhängig vom Alter 10–20 Gy beträgt.

Die Studie ist mittlerweile abgeschlossen. Es zeigte sich, dass die Absenkung der Dosis bei unsicherer CR auf 20 Gy in allen Therapiegruppen ohne Verschlechterung möglich war, dass aber der Verzicht auf eine RT bei CR nur in TG1 ohne Konsequenzen blieb, in TG2 und TG3 aber mit einer inakzeptabel hohen Rate an Rezidiven einherging und daher nicht empfohlen werden kann (Dörffel, Klein Pädiatr, 2003).

Deshalb wurde in der nachfolgenden **GPOH-HD-2002-Pilot-Studie** die Standard-RT für alle Patienten der TG2 und TG3 wieder eingeführt. Nur bei Patienten der TG1 und CR nach ChT wird auf die RT verzichtet. Die Studie umfasste wieder 3 Therapiegruppen (TG1 bis TG3):

- **TG1:** Stadien IA/B IIA; ChT mit 2-mal OPPA (Mädchen) bzw. OEPA (Jungen), bei CR keine RT, sonst IF-RT
- **TG2:** Stadien IIB, IIIA, I_EA, I_EB, II_EA; ChT mit 2-mal OPPA + 2-mal COPP (Mädchen) bzw. 2-mal OEPA + 2-mal COPDIC (Jungen), obligat IF-RT
- **TG3:** Stadien IIIB, IVA/B, II_EB, III_EA, III_EB; ChT mit 2-mal OPPA + 4-mal COPP (Mädchen) bzw. 2-mal OEPA + 4-mal COPDIC (Jungen), obligat IF-RT

Die **Dosis** für die IF-RT blieb in Abhängigkeit des Remissionsstatus unverändert:

Ab 2007 wurde die erste internationale Inter-group-Studie EuroNet-PHL-C1 für das klassische Hodgkin Lymphom bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0–17 Jahren aufgelegt und 2013 abgeschlossen. Aufgrund der guten Kontrollraten (> 90%) war das primäre Prüfziel, die Langzeittoxizität bei gleichbleibender Effektivität zu reduzieren. Daher wurde Procarbazin aufgrund seiner Gonadentoxizität aus dem Therapieregime entfernt und durch intensiviertes OEPA für Mädchen und Jungen bzw. durch Dacarbazine ersetzt. Mit verbesserter Verfügbarkeit der FDG-PET wurde die FDG-PET zur Response-Beurteilung in allen Therapiegruppen nach 2 Zyklen OEPA eingeführt und die RT-Indikation darauf basiert. Unverändert gab es 3 Therapiegruppen TG 1–3.

In allen 3 TG wurden die Patienten bestrahlt, wenn nach 2 Zyklen OEPA kein adäquates Ansprechen im FDG-PET zu sehen war (die 4 „Response Groups“ werden im Protokoll ausführlich besprochen).

- **TG1:** Stadien IA/B IIA; ChT mit 2-mal OEPA, bei AR1/2 keine RT, sonst IF-RT
- **TG2:** Stadien IIB, IIIA, I_EA, I_EB, II_EA; ChT mit 2-mal OEPA, FDG-PET, dann ChT mit 2-mal COPP oder 2-mal COPDAC, bei AR1/2 im PET nach OEPA keine RT, sonst IF-RT
- **TG3:** Stadien IIIB, IVA/B, II_EB, III_EA, III_EB; ChT mit 2-mal OEPA, FDG-PET, dann ChT mit 4-mal

COPP oder 4-mal COPDAC, bei AR1/2 im PET nach OEPA keine RT, sonst IF-RT

Ansprechen:

- Adequate Response 1 (AR1): CR – keine RT
- Adequate Response 2 (AR2): Cru oder PR, wobei PET-neg keine RT
- Inadequate Response 1 (IR): keine CR und mind. 1 Befall PET-pos – IF-RT
- Inadequate Response unconfirmed (IRu) – IF-RT

RT-Dosis für die IF-RT: 19,8 Gy à 1,8 Gy und ggf. Boost ad 10 Gy in TG2 + 3.

IF: alle initial befallenen LK (Prä-ChT GTV/CTV) + 1–2 cm Sicherheitssaum (= PTV1).

Boost auf alle LK mit IR im 2. FDG-PET nach konsolidierender ChT (= nach Abschluss aller ChT-Zyklen) mit 1–2 cm Sicherheitssaum (PTV2).

Aktuelle Studie: EuroNet-PHL-C2

Zweite internationale Inter-group-Studie für das klassische Hodgkin-Lymphom bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0–17 Jahren

Primäres Prüfziel:

Reduktion der Radiotherapieindikation bei Patienten mit einem neu diagnostizierten Hodgkin-Lymphom ohne Beeinträchtigung der Heilungsraten:

Randomisierung Standard-ChT gegen eine intensivierte ChT bei Patienten mit intermediären und ausgedehnten Stadien der Erkrankung.

Es wird geprüft, ob eine Reduktion des ereignisfreien Überlebens (EFS) bei Verzicht auf die RT oder die Reduktion des RT-Volumens durch eine ChT-Intensivierung kompensiert werden kann.

- **TG1:** Stadien IA/B IIA; ChT mit 2-mal OEPA, bei AR1/2 keine RT, sonst IF-RT oder 1-mal COPDAC-28
- **TG2:** Stadien IIB, IIIA, I_EA, I_EB, II_EA; ChT mit 2-mal OEPA, FDG-PET, dann ChT mit 2-mal COPDAC-28 oder 2-mal DECOPDAC-21, bei AR1/2 im PET nach OEPA keine RT, sonst IF-RT nach Standard-ChT mit COPDAC-28 oder RT auf PET-pos Restbefunde nach intensivierter ChT mit DECOPDAC-21
- **TG3:** Stadien IIIB, IVA/B, II_EB, III_EA, III_EB; ChT mit 2-mal OEPA, FDG-PET, dann ChT mit 4-mal COPDAC-28 oder 4-mal DECOPDAC-21, bei AR1/2 im PET nach OEPA keine RT, sonst IF-RT nach Standard-ChT mit COPDAC-28 oder RT auf

PET-pos Restbefunde nach intensivierter ChT mit DECOPDAC-21

RT-Dosis:

- In den Standardarmen für die IF-RT: 19,8 Gy à 1,8 Gy und ggf. Boost ad 10 Gy in TG2 + 3.
- IF: alle initial befallenen LK (Prä-ChT GTV/CTV) plus 1–2 cm Sicherheitssaum (= PTV1).
- Boost auf alle LK mit IR im 2. FDG PET nach konsolidierender ChT (= nach Abschluss aller ChT-Zyklen) mit 1–2 cm Sicherheitssaum (PTV2).
- In den Prüfarmen nach intensivierter konsolidierender ChT beträgt die Dosis 30 Gy auf alle nach Abschluss der ChT PET-pos Befunde > 1 cm.

CAVE

Mitbestrahlten Wirbelsäulenanteil vollständig ins Therapiefeld integrieren, da sonst Skoliose resultiert!

26.10 Entwicklung der Therapie des Morbus Hodgkin unter besonderer Berücksichtigung der DHSG

Erstbeschreibung durch **Hodgkin** 1832, Entdeckung der Hodgkin-Zellen **durch Reed und Sternberg** um 1900. Bis in die 1960er-Jahre meist tödlich verlaufend. Wesentliche Verbesserungen nach Erkennen der überwiegend kontinuierlichen Ausbreitung und durch Entwicklung des medizinischen Linearbeschleunigers (Ginzton/Kaplan, Stanford Med Bull, 1957) sowie in der Folge durch die Einführung der Großfeldtechnik am Linearbeschleuniger durch **Kaplan** (Kaplan, 1962 u. 1966) für die Frühstadien und Anfang der 1960er-Jahre durch Entwicklung von MOPP durch **DeVita** (Übersicht über die frühen Daten in: DeVita, Cancer, 1972) für die fortgeschrittenen Stadien. Ende der 1970er-Jahre Entwicklung des ABVD als nicht zu MOPP kreuzresistentes Schema für MOPP-Versager durch **Bonadonna** (Bonadonna, Cancer, 1975).

Die deutsche Hodgkin-Studiengesellschaft (DHSG) führt gegenwärtig die 5. Studiengeneration durch. Sie folgt dabei mittlerweile jeweils einer dreigleisigen Strategie, die getrennt die frühen, intermediären und fortgeschrittenen Stadien untersucht. Dabei liegt der Schwerpunkt bei den frühen und fortgeschrittenen Stadien in der Reduktion der Toxizität,

da die Ergebnisse bereits zufriedenstellend sind. Bei den intermediären Stadien liegt der Schwerpunkt auf der Verbesserung der noch unbefriedigenden Ergebnisse.

26.10.1 1. Studiengeneration

Risikofaktoren

1. MMT (massiver Mediastinaltumor > 1/3 Thorax-durchmesser)
2. E (extranodaler Befall)
3. S (massiver Milzbefall, > 5 Knoten)

Studien

HD0

1. Studie der DHSG, Beobachtungsstudie zwischen 1978 und 1988.

RT mit 40 Gy EF.

HD1

Frühe Stadien CS/PS I/II (A und B); IIIA mit einem/mehreren, damals noch anders definierten Risikofaktoren (s. o.):

Initial ChT mit 2 Doppelzyklen (DZ) COPP/ABVD, dann Randomisierung: Arm A: 40 Gy EF vs. Arm B: 20 Gy EF mit 40 Gy auf Bulk in beiden Armen.

Ergebnisse: kein Unterschied in Freedom From Treatment Failure (FFTF; 69%) oder Gesamtüberleben (80%) nach 7 Jahren. Stadien IIB und IIIA signifikant schlechter als Stadien I und IIA.

HD2

Sollte randomisieren für Stadium IIIA zwischen Arm A: 40 Gy total-nodale Bestrahlung (TNI) und Arm B: 3 Doppelzyklen COPP/ABVD + 20 Gy IF.

Wurde wegen mangelnder Rekrutierung unauswertbar geschlossen.

HD3

Fortgeschrittene Stadien IIIB; IVA und IVB:

Initial ChT mit 3 Doppelzyklen COPP/ABVD, dann Randomisierung: Arm A: 20 Gy EF vs. Arm B: 1 Doppelzyklus COPP/ABVD.

Ergebnisse: kein Unterschied in FFTF oder Gesamtüberleben, aber deutlich schlechterer Verlauf,

wenn auf Konsolidierung mit RT oder zusätzlichen Doppelzyklus-ChT verzichtet wurde → 6 Zyklen ChT allein sind für fortgeschrittene Stadien zu wenig.

INFO

Quintessenz aus der 1. Studiengeneration

- Reduktion der Bestrahlungsdosis im kombinierten Therapieansatz möglich.
- 6 Zyklen ChT ohne RT sind für fortgeschrittene Stadien zu wenig.
- Die Konsolidierung mit ChT ist der Konsolidierung mit RT in fortgeschrittenen Stadien äquivalent.

26.10.2 2. und 3. Studiengeneration

Risikofaktoren ab HD4/5/6 bis HD7/8/9

1. MMT (massiver Mediastinaltumor > ½ Thoraxdurchmesser)
2. E (extranodaler Befall)
3. S (massiver Milzbefall, > 5 Knoten)
4. BSG (A > 50 mm/h, B > 30 mm/h)
5. ≥ 3 LK-Areale (nicht Regionen!)

Studien

HD4

Frühe Stadien, PS I/II (A und B), keine Risikofaktoren, obligate Laparotomie:

Arm A: 40 Gy EF vs. Arm B: 30 Gy EF + 10 Gy IF.

Ergebnisse: initial paradoxerweise besseres FFTF in Arm B, nach 5 Jahren jedoch äquivalent. 95 % 5-JÜ bei allerdings 15 % Rezidiven. Insbesondere betrug das **FFTF bei 5 Jahren nur 80 % und war bei Patienten mit Protokollverstößen signifikant schlechter** als bei denen ohne. Bei 60–70 % der Rezidive ist zwar durch ChT eine Salvage möglich, aber erhöhte Therapiebelastung durch ChT. Daher für Nachfolge (HD7) Verkleinerung des RT-Volumens (da in HD4 äquivalent), keine Laparotomie (Daten aus EORTC H6, Toxizität). Zur Senkung der Rezidivrate (Intensivierung der Therapie) und bei fehlender Laparotomie (23 % Befall erwartet) wurde in HD7 die zusätzliche Wirkung einer ChT überprüft. Da 10 % subklinischer massiver Milzbefall zu erwarten war, wurde dann des Weiteren eine Milzbestrahlung mit 36 Gy Milzdosis gefordert.

Eine Rationale für alleinige RT fand sich noch in einer Subgruppe der EORTC-Studie (EORTC H7F):

Patienten weiblich, Stadium IA, kein Bulk, Alter < 40 Jahre, keine Risikofaktoren (nur 5 % der Patientinnen in Stadien I/II). In dieser Subgruppe der EORTC-Studie scheint die RT mit alleinigem Mantelfeld auszureichen. Diese Daten sollten jedoch vorsichtig interpretiert werden. Daher wurde ab HD7 die ChT über alle Stadien eingesetzt.

HD5

Intermediäre Stadien, CS/PS I/II mit Risikofaktoren; CS/PS IIIA:

Arm A: 2 Doppelzyklen COPP/ABVD vs. Arm B: COPP/ABV/IMEP-Hybrid; in beiden Armen RT 30 Gy EF + 10 Gy IF.

Ergebnisse:

- Kein Unterschied zwischen den Armen, **Hybrid-schema nicht besser**
- Ergebnis des Datenpooling mit HD1 bzgl. RT-Dosis s. u.

HD6

Fortgeschrittene Stadien CS/PS IIIB/IV:

Arm A: 4 Doppelzyklen COPP/ABVD vs. Arm B: 4 Doppelzyklen COPP/ABV/IMEP; 30 Gy IF bei initialem Bulk oder „Slow Response“, 40 Gy bei Restlymphomen.

Ergebnisse: Arme sind äquivalent, allerdings **nur 55 % FFTF nach 7–10 Jahren**.

INFO

Quintessenz aus der 2. Studiengeneration

- Unbefriedigende Ergebnisse der reinen RT in HD4 bezüglich FFTF → Rationale für kombinierte Therapie auch in den frühen Stadien.
- Aus der Zusammenfassung der Daten der äquivalenten Strata aus HD1 und HD5 ergab sich, dass bzgl. FFTF und Gesamtüberleben kein Unterschied zwischen EF-Dosen von 20, 30 oder 40 Gy bestanden → Rationale für weitere Reduktion der Bestrahlungsdosis im kombinierten Therapieansatz.
- In dieser Generation keine Ergebnisverbesserung durch alternative ChT-Schemata.
- Aufgrund der großen Zahlen erstmals Risikofaktoranalyse möglich → Neudefinition der Einschlusskriterien und der prognostischen Gruppen.
- Nach wie vor schlechte Ergebnisse in den fortgeschrittenen Stadien (FFTF nach 7–10 Jahren in HD6 nur 55 %), daher Einbeziehen des alternativen Schemas

BEACOPP (Permutation der wesentlichen Medikamente in COPP und ABVD mit zusätzlichem Etoposid und Dosisescalation von Cyclophosphamid/Etoposid/Adriamycin), das in einer Phase-II-Studie der DHSG (Diehl, Ann Oncol, 1997) gute Ergebnisse gezeigt hatte.

- Ergebnisse aus anderen Studien dieser Ära: Alleinige ChT mit MOPP ist der alleinigen EF-RT für Frühstadien in jeder Hinsicht unterlegen (Cimino, JCO, 1989). EORTC H6F ergab für $\pm$ Laparotomie bei CS I/IIA ohne Risikofaktoren bei RT Mantel + paraaortal + Milz keinen Unterschied zwischen klinischem Staging + ausgedehnter RT einerseits und pathologischem Staging + entsprechender RT andererseits $\rightarrow$ Laparotomie nicht mehr indiziert.

HD7

Frühe Stadien CS IA-IIB ohne Risikofaktoren:

Keine Laparotomie mehr.

30 Gy EF + 10 Gy IF (Milz 36 Gy) $\pm$ 2-mal ABVD vorgeschaltet.

Ergebnisse: Deutliche Überlegenheit des RT-ChT-Arms gegenüber alleiniger RT bez. FFTF (nach 2 Jahren 96 % vs. 84 %; nach 7 Jahren 88 % vs. 67 %), kein Unterschied im Gesamtüberleben.

HD8

Intermediäre Stadien, CS IA/IIA/IB + Risikofaktoren a–e; IIB + Risikofaktoren d und e; IIIA ohne Risikofaktoren:

Arm A: 2-mal COPP/ABVD + 30 Gy EF + 10 Gy Bulk vs. Arm B: 2-mal COPP/ABVD + 30 Gy IF + 10 Gy Bulk.

Studienfrage/Ziel:

Toxizitätsreduktion durch Reduktion des RT-Volumens?

Kann 2-mal COPP/ABVD subklinischen Befall kontrollieren?

Ergebnisse: kein Unterschied zwischen den Armen (FFTF 93 %, Gesamtüberleben 97 % nach 2 Jahren), aber geringere Toxizität im IF-RT-Arm.

HD9

Fortgeschrittene Stadien, CS IIB + MMT/E/S; IIIA + MMT/E/S/hohe BSG; IIIB; IV:

Arm A: 4-mal COPP/ABVD (Arm vorzeitig geschlossen, schlechte Ergebnisse) vs. Arm B: 8-mal

BEACOPP II basis vs. Arm C: 8-mal BEACOPP II gesteigert (ca. 1,3-fach).

Indikation zur zusätzlichen RT je nach Ansprechen:

- CR/kein Bulk: keine RT
- CR aber initialer Bulk: 30 Gy auf Bulk
- Resttumor nach ChT: 40 Gy auf Resttumor; $\pm$ G-CSF

Studienfrage/Ziel: Therapieintensivierung, Arm A wurde frühzeitig geschlossen, keine ausreichende Therapie.

Ergebnisse: Reduzierung der primär progredienten Verläufe von 12 % (COPP/ABVD) auf 8 % (BEACOPP basis) bzw. 2 % (BEACOPP gesteigert) und Verbesserung des FFTF von 70 % über 79 % auf 89 % und auch des Gesamtüberlebens von 86 % über 91 % auf 92 % nach 3 Jahren.

INFO

Quintessenz aus der 3. Studiengeneration

- Verbesserung der Ergebnisse in den frühen Stadien durch kurze ChT vor RT.
- Reduktion der Therapiebelastung durch Reduktion des RT-Volumens in den intermediären Stadien.
- Erstmals Verbesserung der Ergebnisse in den fortgeschrittenen Stadien durch neue ChT.
- Massiver Milzbefall als Risikofaktor entfällt.

26.10.3 4. und 5. Studiengeneration

Risikofaktoren ab HD10/11/12 bis HD13/14/15

1. MMT (massiver Mediastinaltumor $> \frac{1}{3}$ Thoraxdurchmesser)
2. E (extranodaler Befall)
3. BSG (A > 50 mm/h, B > 30 mm/h)
4. ≥ 3 LK-Areale (nicht Regionen!)

Studien

HD10

Frühe Stadien CS IA-IIB ohne Risikofaktoren:

2 $\times$ 2 faktorielles Design:

- Arm A: 4 Zyklen ABVD + 30 Gy IF
- Arm B: 4 Zyklen ABVD + 20 Gy IF
- Arm C: 2 Zyklen ABVD + 30 Gy IF
- Arm D: 2 Zyklen ABVD + 20 Gy IF

Studienfrage/Ziel: Reduktion der RT auf IF, nötige Dosis (20 Gy vs. 30 Gy)? Dazu nötige ChT-Dosis (2 vs. 4 Zyklen ABVD).

Ergebnisse: nach 5 Jahren FFTF Arm A + B 93% und Arm C + D 91,1%. Auch kein Unterschied im FFTF oder OS bezüglich 20 Gy vs. 30 Gy.

HD11

Intermediäre Stadien, CS IA/IIA/IB + Risikofaktoren a–d; IIB + Risikofaktoren c und d:

2 × 2 faktorielles Design:

- Arm A: 4 Zyklen ABVD + 30 Gy IF
- Arm B: 4 Zyklen ABVD + 20 Gy IF
- Arm C: 4 Zyklen BEACOPP + 30 Gy IF
- Arm D: 4 Zyklen BEACOPP + 20 Gy IF

Studienfrage/Ziel: Verbesserung der Ergebnisse mit BEACOPP basis vs. ABVD (je 4 Zyklen)? Nötige RT-Dosis (20 Gy vs. 30 Gy IF)?

Ergebnisse: BEACOPP baseline nicht besser als ABVD. Empfehlung 4-mal ABVD + 30 Gy IF-RT. Als Ziel für HD14 ergab sich daher die Intensivierung durch 2-mal BEACOPP eskaliert statt 2-mal ABVD.

Nach 5 Jahren: Insgesamt FFTF 85% und OS 94,5%.

HD12

Fortgeschrittene Stadien, CS IIB + Risikofaktoren a und b; III; IV:

2 × 2 faktorielles Design:

- Arm A: 8 Zyklen BEACOPPesk + 30 Gy*
- Arm B: 8 Zyklen BEACOPPesk (keine RT)
- Arm C: 4 Zyklen BEACOPPesk + 4 Zyklen BEACOPPbasis + 30 Gy*
- Arm D: 4 Zyklen BEACOPPesk + 4 Zyklen BEACOPPbasis (keine RT)

Studienfrage/Ziel: Reduktion der Toxizität: 8-mal BEACOPP eskaliert vs. 4-mal BEACOPP eskaliert/4-mal BEACOPP basis, jeweils ± RT bei Bulk oder Resttumor.

Ergebnisse: nach 5 Jahren: FFTF Arm A + B 86,4%, Arm C + D 84,8%, OS Arm A + B 92%, Arm C + D 90,3%; Toxizität in den 4+4 Armen C + D nicht geringer.

* RT auf Restbefunde nach ChT > 1,5 cm und initialen Bulk (≥ 5 cm).

FFTF signifikant schlechter ohne RT (90,4% vs. 87%), vor allem bei Patienten ohne CR nach ChT (unabhängig vom Vorliegen eines initialen Bulks).

HD13

Frühe Stadien CS IA–IIB ohne Risikofaktoren:

- Arm A: 2 Zyklen ABVD + 30 Gy IF
- Arm B: 2 Zyklen ABV + 30 Gy IF
- Arm C: 2 Zyklen AVD + 30 Gy IF
- Arm D: 2 Zyklen AV + 30 Gy IF

Studienfrage/Ziel: Toxizitätsminderung durch Eliminierung von Chemotherapeutika.

Die Studienarme B (ABV) und D (AV) wurden 2006 geschlossen, da sich in den durchgeführten Sicherheitsanalysen eine erhöhte Rate von Ereignissen zeigte.

Ergebnisse: nach 5 Jahren FFTF Arm A 93%, Arm B 81%, Arm C 89% und Arm D 77%. ABVD ist Standard ([Behringer, Lancet, 2015](#)).

HD14

Intermediäre Stadien, CS IA/IIA/IB + Risikofaktoren a–d; IIB + Risikofaktoren c und d:

- Arm A: 4 Zyklen ABVD + 30 Gy IF
- Arm B: 2 Zyklen ABVD + 2 Zyklen BEACOPP + 30 Gy IF

Studienfrage/Ziel: Verbesserung der Ergebnisse mit Intensivierung der ChT.

Ergebnisse: Intensivierung der ChT durch 2-mal BEACOPP + 2-mal ABVD + IF-RT verbessert die lokale Kontrolle signifikant.

Nach 5 Jahren FFTF Arm A 87,7% und Arm B 94,8% ([von Tresckow, JCO, 2012](#)).

HD15

Fortgeschrittene Stadien, CS IIB + Risikofaktoren a und b; III; IV:

- Arm A: 8 Zyklen BEACOPPesk + 30 Gy auf Restbefunde*
- Arm B: 6 Zyklen BEACOPPesk + 30 Gy auf Restbefunde*
- Arm C: 8 Zyklen BEACOPP₁₄ + 30 Gy auf Restbefunde*

* RT auf PET-pos. Restbefunde nach ChT > 2,5 cm.

Studienfrage/Ziel: Reduktion der Toxizität: durch reduzierte ChT und PET-basierte RT-Indikation.

Ergebnisse: nach 5 Jahren: FFTF Arm A 84,4 %, Arm B 89,3 % und Arm C 85,4 %, OS Arm A 91,9 %, Arm B 95,3 % und Arm C 94,5 %; 6 Zyklen BEACOPPesk verringern die therapiebedingte Mortalität im Vergleich zu 8 Zyklen deutlich und sind der neue Standard. Der negativ prädiktive Wert der PET nach 12 Monaten betrug 94,1 % (Engert, Lancet, 2012).

INFO

Quintessenz aus der 4. und 5. Studiengeneration

- In den frühen Stadien sind 2 Zyklen ABVD + 20 Gy IF-RT Standard.
- In den intermediären Stadien ist eine Intensivierung der ChT mit 2-mal BEACOPPesk mit 2-mal ABVD gefolgt von 30 Gy IF-RT Standard.
- In den fortgeschrittenen Stadien sind 6 Zyklen BEACOPPesk besser als 8 Zyklen. Es muss nachbestrahlt werden, wenn nach ChT noch Residuen vorliegen. Hier eignet sich die PET als Grundlage zur RT-Indikationsstellung.

26.10.4 6. Studiengeneration

Studien

HD16

Frühe Stadien CS IA-IIB ohne Risikofaktoren:

- Arm A: 2 Zyklen ABVD, dann FDG-PET + 20 Gy IF-RT unabhängig vom PET-Ergebnis
- Arm B: 2 Zyklen ABVD, dann FDG-PET + 20 Gy IF-RT bei PET-pos Restbefunden vs. keine RT bei neg. PET

Studienfrage/Ziel: Individualisierung der Therapie, Reduktion von „Übertherapie“.

Ergebnisse: Die Endauswertung wird 9/2019 erwartet.

HD17

Intermediäre Stadien, CS IA/IIA/IB + Risikofaktoren a–d; IIB + Risikofaktoren c und d:

- Arm A: 2 Zyklen BEACOPPesk + 2 Zyklen ABVD, dann FDG-PET + 30 Gy IF-RT unabhängig vom PET Ergebnis
- Arm B: 2 Zyklen BEACOPPesk + 2 Zyklen ABVD, dann FDG-PET + 30 Gy IN-RT bei PET-pos Restbefunden vs. keine RT bei neg. PET

Studienfrage/Ziel: weitere Individualisierung und Optimierung der Therapie: Verringerung der Toxizität ohne Effektivitätsverlust.

Ergebnisse: die Endauswertung wird 12/2019 erwartet

HD18

Fortgeschrittene Stadien, CS IIB + Risikofaktoren a und b; III; IV:

Alle zunächst 2 Zyklen BEACOPPesk, dann FDG-PET PET-pos (nach 2 Zyklen BEACOPPesk)

- Arm A: + 4 (6¹) Zyklen BEACOPPesk + RT auf PET-pos (nach kompletter ChT) Restbefunde > 2,5 cm
- Arm B: + 6 Zyklen BEACOPPesk + Rituximab + RT auf PET-pos (nach kompletter ChT) Restbefunde > 2,5 cm
- PET-neg (nach 2 Zyklen BEACOPPesk)
- Arm C: + 4 (6¹) Zyklen BEACOPPesk + RT auf PET-pos (nach kompletter ChT) Restbefunde > 2,5 cm
- Arm D: + 2 (4¹) Zyklen BEACOPPesk + RT auf PET-pos (nach kompletter ChT) Restbefunde > 2,5 cm

Studienfrage/Ziel: Verbesserung des PFS.

Ergebnisse: Endauswertung Stand 12/2018.

26.10.5 Aktive Studien der DHSG in der Primärtherapie

Studien

HD21

Fortgeschrittene Stadien, CS IIB + Risikofaktoren a und b; III; IV:

Phase-III-Nachfolgestudie nach HD18: Arm A 6 Zyklen BEACOPPesk + RT auf PET-pos Restbefunde vs. 6 Zyklen BrECADD (mod BEACOPPesk-Schema mit Brentuximab vedotin) + RT auf PET-pos Restbefunde.

Ziel: Toxizitätsminderung bei gleicher Effektivität.

¹ Amendment 9/2011: Nach Endauswertung von HD15 wurde als neuer Standard anstelle von 8 Zyklen nun 6 Zyklen BEACOPPesk festgelegt, sodass in der damals noch rekrutierenden Studie HD18 die Anzahl der ChT-Zyklen verringert wurde mit Ausnahme von Arm B, der zu diesem Zeitpunkt bereits aufgrund der hohen Rekrutierung geschlossen war.

NIVAHL-Phase-II-Studie

Phase II für intermediäre Stadien.

Arm A: 4-mal Nivolumab-AVD vs. Arm B 4-mal Nivolumab + 2-mal Nivolumab-AVD + 2-mal AVD, jeweils gefolgt von 30 Gy IS-RT.

Ziel: Toxizitätsminderung, Erprobung von PD1-AK Nivolumab.

B-CAP-Phase-II-Studie

Phase II für ältere Patienten ≥ 60 Jahre.

Brentuximab vedotin oder B-CAP in der Behandlung älterer Patienten mit Erstdiagnose eines klassischen Hodgkin Lymphoms.

Arm A: 6-mal B-CAP und 30 Gy auf PET-pos Resttumoren $\geq 2,5$ cm.

Arm B: bis zu 16-mal Monotherapie mit Brentuximab vedotin.

Ziel: Toxizitätsminderung.

26.11 Chemotherapie

- ABVD: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, DTIC
- BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison
- BrECADD: Brentuximab vedotin (Anti CD30 AK), Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Dacarbazine, Dexamethasone

Kindliches HL:

- OEPA: Prednison, Vincristin, Doxorubicin, Etoposid
- COPP: Prednison, Procarbazin, Vincristin, Cyclophosphamid
- COPDAC: Prednison, Dacarbazin, Vincristin, Cyclophosphamid

26.12 Rezidivtherapie

40 % der fortgeschrittenen Stadien rezidivieren. Insgesamt medianes Überleben nach Rezidiv 30 Monate.

Prognose schlechter, wenn initial ChT eingesetzt wurde wegen Selektion resistenter Klone (Tubiana 1989).

- **Rezidiv nach langer initialer CR:** Erneute Verwendung der initialen ChT ergibt 90 % CR.
- **Rezidiv nach kurzer initialer CR** (< 12 Mon.): ergibt nur 30 % CR nach erneuter ChT, mit

konventioneller Rezidivtherapie nur 12 % Langzeitüberleben.

- **Progress ohne initiale CR** (primär refraktärer Morbus Hodgkin): schlechte Prognose.

Für ungünstige Prognose (s. o.) nach ChT: Hochdosis-ChT Methode der Wahl in der DHSG: Dexa-BEAM (Dexamethason, BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan).

Rezidivstudien der DHSG

HDR1

Früh- oder Spätrezidive: Für alle zunächst 2-mal Dexa-BEAM, dann Randomisierung:

- Arm A: 2-mal Dexa-BEAM vs. Arm B: Hochdosis-BEAM und PBSZT
- Jeweils IF-RT auf Restbefunde nach Abschluss der Therapie

Ergebnisse: signifikanter Vorteil für Hochdosis-ChT für Früh- und Spätrezidive.

HDR2

Früh- oder Spätrezidive, auch 2. Rezidive ohne vorherige Hochdosis-ChT: Für alle zunächst 2-mal DHAP, dann Randomisierung:

- Arm A: BEAM + ABSCT vs. Arm B: sequenzielle Hochdosis-ChT: Hochdosis-(HD-)Cyclophosphamid, HD-MTX + Vincristin, HD-Etoposid, dann BEAM + PBSZT
- Jeweils 30 Gy IF-RT auf Restbefunde > 1,5 cm im CT-Abschlussstaging 100 Tage nach BEAM

Ergebnisse: Die Intensivierung der ChT in Arm B bringt keinen Vorteil für das FFTF (nach 3 Jahren 62 %) oder OS (nach 3 Jahren 80 %) bei gleichzeitig erhöhter Toxizität.

HDR3

Phase-II-Studie zur Bewertung der Sicherheit von RAD001 (Everolimus) in Kombination mit DHAP-Standard-ChT bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom.

JeRiCHO

JAK-inhibition in Recurrent Classical Hodgkin Lymphoma: Ruxolitinib für Patienten mit Rezidiv eines klassischen Hodgkin-Lymphoms – eine Phase-II-Studie.

GHSG-AFM13

Eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie mit AFM13 bei Patienten mit rezidiertem oder therapieresistentem Hodgkin Lymphom.

LITERATUR

- Behringer K, Goergen H, Hitz F, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;385(9976):1418–27.
- Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363(7):640–52.
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. 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* 2012;379(9828):1791–9.
- Herbst C, Rehan FA, Brillant C, et al. Combined modality treatment improves tumor control and overall survival in patients with early stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2010;95(3):494–500.
- Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(4):854–62.
- Strobbe L, Valke LL, Diets IJ, et al. A 20-year population-based study on the epidemiology, clinical features, treatment, and outcome of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol* 2016;95(3):417–23.
- von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(9):907–13.
- Wirth A, Yuen K, Barton M, et al. Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. *Cancer* 2005;104(6):1221–9.

27.1 Allgemeines

Tumoren der Zellen des lymphatischen Systems, ausgehend von Lymphozyten, teils charakteristische Translokationen (follikuläres NHL t[14; 18], Mantelzelllymphom t[11; 14]).

27.1.1 Vorkommen

Altersgipfel: Mittleres Erkrankungsalter ~ 65-70 Jahre. *Inzidenz:* 10–15/10⁵, bis ca. 1995 jährlich gestiegen, seither relatives Inzidenzplateau; leichter Anstieg bei Patienten > 70 Jahre, ca. 5 % der Krebsneuerkrankungen/Jahr in Deutschland. Männer : Frauen 1,7 : 1, 90 % der NHL sind B-Zell-Lymphome.

27.1.2 Risikofaktoren

- Viren (EBV, HIV)
- Immunsuppression (Z. n. Transplantation, AIDS [40 % Malignominzidenz, größtenteils B-Zell-Lymphome], angeborene Immundefekte [z. B. Ataxia teleangiectatica, Wiskott-Aldrich-Syndrom hier 100-mal höheres Risiko])
- Chronische Immunstimulation (Sjögren-Syndrom, Thyreoiditis Hashimoto, Helicobacter pylori, EBV)

27.1.3 Verlauf

35–40 % verlaufen extranodal, davon 30 % Magen, 30 % HNO, 5 % Hoden, 3 % ZNS.

Häufigste Lymphadenopathie: zervikal. Klinisch schmerzlose LK-Vergrößerung.

Charakteristisches Merkmal der NHL: diskontinuierliches Fortschreiten (im Gegensatz zum Morbus Hodgkin, der sich überwiegend kontinuierlich ausbreitet).

Bei NHL weniger Sekundärmalignome als beim Morbus Hodgkin. 5 % Myelodysplasien werden bei NHL im Verlauf beobachtet, nach peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSCT) mit TBI nach

10 Jahren sogar 20 %. Relatives Risiko für nichtlymphatische Leukämien: 7.

Klinische Einteilung nach Verlauf

5 Jahres OS insgesamt: ca. 60–70 %.

B-Zell-Lymphome: Anteil ca. 85 %.

Indolente (= niedrig maligne), doppelt so oft wie aggressive B-NHL: (Überleben ~ Jahre).

- Follikuläres Lymphom Grad I und II (am häufigsten)
- Chronische lymphatische Leukämie (B-CLL) – Vorläufer-B-Zell-Lymphom
- Prolymphozytenleukämie
- Immunozytom (Morbus Waldenström)
- Haarzelleleukämie
- Marginalzonen-B-Zell-Lymphome (MZL)
 - Extranodales MALT-Lymphom
 - Nodales
 - Splenisches

Aggressive Lymphome (Überleben ~ Monate):

- Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: ca. 40 % aller B-Zell-NHL
- Plasmozytom (Multiples Myelom)
- Mantelzelllymphom
- Follikuläres Lymphom Grad III
- Mediastinales B-Zell-Lymphom
- Burkitt-ähnliches Lymphom

Sehr aggressive Lymphome: (Überleben ~ Wochen)

- Vorläuferzell B-lymphoblastisches Lymphom
- Burkitt-Lymphom

T-Zell-Lymphome: Anteil ca. 15 %.

Indolente (= niedrig maligne), ähnlich häufig wie aggressive T-NHL: (Überleben ~ Jahre).

- Mycosis fungoides (Sézary-Syndrom)
- Chronische adulte T-Zell-Leukämie/Leukämie

Aggressive Lymphome: (Überleben ~ Monate)

- Unspezifizierte T-Zell-Lymphome
- Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL)
- Angiozentrisches Lymphom

- Intestinales T-Zell-Lymphom
- Anaplastisch-großzelliges Lymphom (ALCL)
bzw. Null-Zell-Lymphom

Sehr aggressive Lymphome: (Überleben ~ Wochen)

- Vorläuferzell T-lymphoblastisches Lymphom
- Adultes T-Zell-Lymphom/Leukämie

27.2 Histologie

Die Klassifikation der Lymphome ist über die letzten Jahrzehnte im Fluss gewesen. Dabei unterscheiden sich zwei Ansätze, ein primär zytologischer (historische Kiel-Klassifikation 1981 und REAL-Klassifikation 1994 = Revised European American Lymphoma) und ein vorwiegend histologischer (Rappaport-Klassifikation) bzw. therapieorientierter Ansatz (Working Formulation nach Wachstumstyp). Der Standard ist heutzutage die WHO-Klassifikation, die von einem 1997 gegründeten internationalen Expertengremium aus der REAL-Klassifikation weiterentwickelt wurde und letztendlich die Philosophie der historischen Kiel-Klassifikation aufgreift. In der aktuellen Version von 2008 ist sie auch endlich international weitläufig akzeptiert. Primär unterschieden wird weiterhin nach Zelltyp in B-NHL und T-NHL sowie nach Reifungsgrad in Vorläufer-Zell-NHL und reifzellige NHL und umfasst alle Neoplasien, die von Zellen des lymphatischen Systems ausgehen (inklusive HD, Leukämien, Plasmozytom und von Histiozyten und dendritischen Zellen ausgehende Tumoren). Der Vollständigkeit halber und zum besseren Verständnis der historischen Entwicklung finden sich die Kiel-Klassifikation und die Working Formulation am Ende des Kapitels.

WHO-Klassifikation 2008

Klassifikation nach Krankheiten. Dies ist die **momentan relevante Klassifikation**. Sie betrachtet **jeden Subtyp als eigenständiges Krankheitsbild**.

Wesentliche Elemente:

- B-Zell-Lymphom: 85 % (v. a. indolente NHL [nm : hm = 2,2 : 1], am häufigsten follikuläre NHL Grad I/II [cb – cc nach Kiel])
- T-Zell-Lymphom: 15 % (nm : hm = 1 : 1)
- Hodgkin-Lymphom
- Unklassifizierte Lymphome

B- und T-Neoplasien werden jeweils in zentral (precursor/Vorläuferzelle) oder peripher (mature/

reifzellig) eingeteilt (je nach überwiegendem Wachstumstyp im Lymphfollikel).

Nicht alle Erkrankungen sind häufig und/oder für den Strahlentherapeuten relevant und werden daher teilweise nicht im Einzelnen abgehandelt. Das Plasmozytom wird in > Kap. 28 abgehandelt.

Reifzellige B-Zell-Lymphome:

- Chron. Lymphozytenleukämie (B-CLL)/kleinzellig-lymphozytisches Lymphom (C91.1)
- Prolymphozytenleukämie (B-PLL; C91.3)
- Lymphoplasmozytisches Lymphom (C83.0)
- Waldenström-Makroglobulinämie (C88.0)
- Splenisches Marginalzonenlymphom (C83.0)
- Haarzellenleukämie (C91.4)
- Splenisches B-Zell-Lymphom/Leukämie, nicht klassifizierbar (z. B. C83.0)
- Splenisches diffuses kleinzelliges B-Zell-Lymphom der roten Pulpa
- Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des mukosaassoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom; C88.4)
- Nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (C83.0)
- Follikuläres Lymphom Grad 1 (C82.0)
- Follikuläres Lymphom Grad 2 (C82.1)
- Follikuläres Lymphom Grad 3 n. n. b. (C82.2), Grad 3a (C82.3), Grad 3b (C82.4)
- Primäres kutanes follikuläres Lymphom (C82.6)
- Mantelzelllymphom (C83.1)
- Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), n. n. b. (C83.3, C83.5):
- T-Zell-/histiozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom
- Primäres DLBCL des ZNS
- Primär kutanes DLBCL des Beines
- EBV-positives DLBCL des Älteren (C88.7)
- Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, assoziiert mit chronischer Entzündung
- ALK-positives großzelliges B-Zell-Lymphom (C83.3)
- Plasmoblastisches Lymphom (C83.3)
- Großzelliges B-Zell-Lymphom bei HHV8-assoziiierter multizentrischer Castleman-Erkrankung (C83.8)
- Intravaskuläres großzelliges Lymphom (C83.8)
- Primäres Lymphom der serösen Körperhöhlen (C83.8)
- Mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (des Thymus; C85.2)

- Burkitt-Lymphom (C83.7)
- B-Zell-Lymphom, unklassifizierbar, mit Eigenschaften von DLBCL und Burkitt-Lymphom (C83.7)
- B-Zell-Lymphom, unklassifizierbar, mit Eigenschaften von DLBCL und klassischem Hodgkin-Lymphom (C83.6)
- Lymphomatoide Granulomatose (C83.8)

Reifzellige T-Zell-Lymphome und neoplastische NK (Natural Killer)-Zell-Erkrankungen:

- T-Zell-Prolymphozytenleukämie (PLL; C91.6)
- T-Zell-Leukämie der granulierten großen Lymphozyten (LGL; C91.7)
- Chronische lymphoproliferative Erkrankung der NK-Zellen
- Aggressive NK-Zell-Leukämie
- T-Zell-Leukämie/-Lymphom des Erwachsenen (HTLV1-positiv; C91.5)
- Lymphoproliferative Erkrankungen der Kindheit
- Systemische EBV-positive T-Zell-lymphoproliferative Erkrankung der Kindheit
- Hydroa-vacciniformia-ähnliches Lymphom
- Mycosis fungoides (C84.0)
- Sézary-Syndrom (C84.1)
- Primär kutane CD30-positive T-Zell-lymphoproliferative Erkrankungen (C86.6)
- Primär kutane periphere T-Zell-Lymphome, seltene Subtypen
- Primär kutanes Gamma-Delta-T-Zell-Lymphom (C86.1)
- Primär kutanes CD8-positives zytotoxisches T-Zell-Lymphom
- Primär kutanes CD4-positives Klein-/Medium-T-Zell-Lymphom
- Extranodales NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ (C86.0)
- T-Zell-Lymphom vom Enteropathie-Typ (C86.2)
- Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom (C86.1)
- Subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom (C86.3)
- Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (C86.5)
- Peripheres T-Zell-Lymphom, n. n. b. (C84.4)
- Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-positiv/negativ (C84.6, C84.7)

Precursor-B-Zell-Lymphome (C83.5)/-Leukämien (C91.00)

Precursor-T-Zell-Lymphome (C83.5)/-Leukämien (C91.00)

Hodgkin-Lymphome (C81)

Posttransplant. lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD; C88.7)

Frühe Läsionen:

- Plasmozytische Hyperplasie
- Infektiöse Mononukleose-ähnliche PTLD
- Polymorphe PTLD
- Monomorphe PTLD (B- und NK-Zell-Typ)
- Klassisches Hodgkin-Lymphom Typ PTLD

27.3 Staging

Allgemein Stadieneinteilung:

- 1965 Rye-Klassifikation
- 1971 Ann Arbor (prä CT Ära)
- 1989 Modifikation von Ann Arbor „Cotswold“ (berücksichtigt CT Schnittbildgebung)

Beurteilung des Therapieansprechens (berücksichtigt PET-CT):

- 2009 Deauville-Klassifikation
- 2014 Lugano-Klassifikation (Produkt aus bis zu 6 Target-Läsionen, jeweils in 2 Ebenen gemessen)

27.3.1 Ann-Arbor-Staging

Nodal

- I: 1 LK-Region
- II: ≥ 2 LK-Regionen
 - II₁: 2 LK-Regionen, supra- oder infradiaphragmal, aber beschränkt auf eine Seite des Zwerchfells (Kriterien für II₂ werden nicht erfüllt).
 - II₂: 2 nicht benachbarte LK-Regionen oder mehr als 2 Regionen.
- III: LK-Befall ober- und unterhalb des Zwerchfells
- IV: LK-Befall + diffuser disseminierter Befall von extralymphatischem Gewebe (Knochenmark oder Leber)

Extranodal (nicht Leber oder Knochenmark)

- I_E: 1 extralymphatisches Organ
- II_{1E}: 1 extralymphatisches Organ und regionale LK und/oder weiteres benachbartes extralymphatisches Organ (auf einer Seite des Zwerchfells)
- II_{2E}: 1 extralymphatisches Organ und LK-Befall über regionale LK hinaus (auf einer Seite des Zwerchfells)
- III_E: 1 extralymphatisches Organ und zusätzlicher LK-Befall auf der anderen Zwerchfellseite

- IV: Diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer Organe ± LK-Befall

Zusatz S: Milzbefall.

B-Symptome

Zusatz A: keine B-Symptome.

Zusatz B: ein oder mehrere B-Symptome liegen vor:

- Unklares Fieber ($> 38^\circ\text{C}$)
- Nachtschweiß mit Kleidungswechsel
- Unklarer Gewichtsverlust $> 10\%$ in den letzten 6 Mon.

Kutan

Hauttumor:

- **T1:** Plaques, Ekzem, $< 10\%$ der Haut sind befallen.
- **T2:** Ekzem, generalisierte Plaques, $> 10\%$ der Haut sind befallen.
- **T3:** einer oder mehrere Tumoren.
- **T4:** generalisierte Erythrodermie.

Lymphknoten:

- **N0:** keine LK
- **N1:** LK vergrößert, histologisch negativ
- **N2:** LK normal groß, histologisch positiv
- **N3:** LK vergrößert, histologisch positiv

HNO

Klassifikation der primären HNO-Lymphome erfolgt auch nach TNM analog der epithelialen Tumoren gleicher Lokalisation.

27.3.2 Untersuchungen

Spezifische Untersuchungen:

- **Anamnese:** B-Symptomatik ($>$ Kap. 27.1)
- **Klinische Untersuchung** auch der Haut, ggf. auch HNO-ärztliche Untersuchung
- **Labor:** Differenzial-BB, LDH, Eiweiß, Serumelektrophorese, Immunglobuline, BSG
- **HIV-Serologie** in allen Fällen mit großzelligem immunoblastischem Lymphom und Burkitt-Typ sowie beim primären ZNS-Lymphom (PZNSL)
- **LK-Biopsie** und **KM-Punktion**
- **Ultraschall Abdomen** und **LK, CT Hals-Becken** (ggf. MRT z. B. Plasmozytom, ggf. Gastroskopie/Koloskopie)
- **PET-CT:** v. a. zur Beurteilung des therapeutischen Ansprechens wichtig; vermittelt z. B. beim

follikulären NHL frühzeitige prognostische Voraussagen und korreliert mit dem PFS

- **Hohes Risiko von ZNS-Beteiligung:** Bei aggressiven NHL mit extranodaler Manifestation (insbesondere Hoden, Orbita, Nasennebenhöhlen und Knochenmark), des Weiteren bei hochgradigem **lymphoblastischem**, hochgradig kleinzelligem **Burkitt-** und **Nicht-Burkitt-Typ** und HIV-assoziiertem Lymphom. Hier auch immer Schädel-MRT.

27.4 Therapie

27.4.1 Generelle Therapieaspekte

NHL werden durch RT und (Poly-)ChT/Immuntherapie behandelt.

OP nur bei lebensbedrohlichen Komplikationen und lokalisiertem MALT-Lymphom.

Aktuelle Leitlinie

Indolente NHL:

- Stadium I + II: Radiotherapie
- Stadium III + IV:
asymptomatische Patienten: Watch and Wait
Symptomatische Patienten: Immun-Chemotherapie, Rituximab-Erhaltung

Aggressive NHL:

- Immun-Poly-Chemotherapie und Rituximab-Erhaltung
- RT Indikationen: konsolidierende RT (Datenlage nach CR noch unklar) bzw. auf Restbefunde, RT auf initiale Bulk-Läsionen und E-Befall (Datenlage relativ gesichert – v. a. bei Konochen)

27.4.2 Immuntherapie

Wichtigster Vertreter: Rituximab (MabThera®, EU-Zulassung 1998) hat die Therapie sowohl niedrig- wie hochmaligner NHL wesentlich beeinflusst und verändert. Rituximab ist ein monoklonaler Anti-CD20-Antikörper (chimäre Maus/Mensch-IgG) gegen indolente und aggressive B-Zell-NHL. CD20 wird auf ca. 90 % der B-NHL-Zellen exprimiert, jedoch nicht auf hämatopoetischen Stammzellen.

In Kombination mit 8-mal CHOP wurde er zunächst in der Erstlinientherapie bei älteren Patienten mit diffus großzelligem B-NHL eingesetzt. Bei

indolenten B-NHL findet man in der Monotherapie Ansprechraten um 50 %. Die Behandlung wird i. d. R. gut vertragen, wobei gelegentlich grippeähnliche Symptome auftreten. Etwa 10 % der Patienten zeigen schwerere Infusionsreaktionen (Bronchospasmus, Hypotension etc.). 48 % Remissionen (6 % CR) in der vorbehandelten Rezidivsituation, 64 % Remissionen (15 % CR) in der Primärsituation. Zweitbehandlungen mit Rituximab sind möglich, dann aber nur noch 20 % Remission.

Weitere relevante Antikörper (zum Teil in klinischer Erprobung):

- Zanolimunab (CD4-Antikörper)
- Obinutuzumab (CD20-Antikörper)
- Ofatumumab (CD20-Antikörper)
- Tositumumab (CD20-Antikörper)
- Inotuzumab-Ozogamicin (CD22-Antikörper)
- Epratuzumab (CD22-Antikörper)
- Brentuximab Vedotin (CD30-Antikörper-Zytostatikum-Konjugat)
- Gemtuzumab-Ozogamicin (CD33-Antikörper)
- Daratumumab (CD38-Antikörper)
- Alemtuzumab (CD52-Antikörper)
- Siltuximab (IL6-Antikörper)
- Mogamulizumab (CCR4-Antikörper)
- Apolizumab (HLA-DR-Antikörper)
- Elotuzumab (SLAMF7-Antikörper)

Radioimmunkonjugate:

- Tositumomab (Bexxar), murin, ^{131}I -markiert (CD20-Antikörper + plus β -Strahler). Bei Rituximab-refraktären Lymphomen 60 % Remissionen, 4 % CR. In der Primärtherapie 97 % Response, 80 % werden sogar PCR-negativ. Randomisierter Vergleich Bexxar gegen Rituximab: 80 % vs. 60 % Remission.
- Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin), murin, ^{90}Y -markiert (CD20-Antikörper + β -Strahler).

27.4.3 Primär nodale NHL – indolente NHL

Follikuläre Lymphome

Nach den diffus großzelligen NHL die zweithäufigste Lymphomentität mit zunehmender Inzidenz. 20 % aller indolenten NHL in Deutschland, 50 % in USA. Besonderes Verhalten der niedriggradigen follikulären NHL: Sie bleiben lange ausschließlich nodal.

Prognoseuntergruppen für indolente follikuläre NHL

Gemäß Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI); jeweils 1 Punkt:

- Alter > 60 J.
- Performance Status: WHO > 2 bzw. Karnofsky-Index < 80 %
- LDH erhöht (Schwelle: 245 U/l)
- Ann-Arbor-Stage > II
- nodaler Befall > 4 Lokalisation
- Hämoglobin < 12 g/dl
- Risikogruppe = Summe aller Punkte:
 - 0–1: niedrig; OS nach 5 J. 91 %, nach 10 J. 71 %
 - 2: intermediär; OS nach 5 J. 78 %, nach 10 J. 51 %
 - 3–5: hoch; OS nach 5 J. 52 %, nach 10 J. 36 %

Neu: m7-FLIPI: individuelles Risikoprofil nach Gen-signatur und Ausrichtung einer individuellen Therapie (Pastore, Lancet Oncol, 2015)

90–95 % CR und 80–100 % 5-JÜ bei lokalisier-tem Stadium, 60 % 10-JÜ, 45 % krankheitsfreies 10-JÜ, medianes Überleben 14 J. (Spätrezidive).

Follikuläre Lymphome werden nach dem Anteil der Zentroblasten unterteilt:

- Grad 1: 0–5 %
- Grad 2: 6–15 %
- Grad 3a: > 15 %
- Grad 3b (zählt zu den aggressiven NHL): 100 %

Therapie

INFO

Therapie historisch

Basierend auf den Ergebnissen der von Sack initiierten Studie (Stuschke, Cancer, 1997) wurden früher die begrenzten Stadien I + II und teilweise auch III mit geringer Tumormasse in kurativer Intention sehr ausgedehnt mit einer totalen lymphatischen Bestrahlung (TLI) Bestrahlung behandelt (inklusive abdominelles Bad und Waldeyer-Rachenring). Es hatte sich nämlich gezeigt, dass auch in den ganz frühen Stadien häufig Out-of-field-Rezidive auftreten, wenn nur begrenzt bestrahlt wurde. Dies hängt in erster Linie an dem diskontinuierlichen Fortschreiten der NHL im Gegensatz zum eher kontinuierlichen Fortschreiten der HL. Aufgrund der Toxizität der Großfeldbestrahlungen wurden die Bestrahlungsvolumina mit der Zeit immer kleiner, zumal Out-of-field-Rezidive i. d. R. erneut bestrahlt werden können. Ähnlich der Entwicklung bei der Behandlung des HL sind heute die Involved-field (IF)-RT bzw. die Involved-node (IN)-RT und Involved-site (IS)-RT Standard.

Stadium I + II (und III mit geringer Tumorlast; ca. 20 % aller Fälle)

- Kurative RT: IF-RT (IS-RT) mit 24 Gy (Ghielmini, *Ann Oncol*, 2013, Illidge, *IJROBP*, 2014)
- Alternativ: Immuntherapie mit Rituximab
- Bei älteren asymptomatischen Patienten auch Watch and Wait möglich bei Kontraindikationen gegenüber einer Therapie

Studien zur Dosisreduktion:

- **Lowry** (Lowry, *Radiother Oncol*, 2011): große multizentrische prospektive randomisiert kontrollierte Studie unter Einschluss von indolenten und aggressiven NHL jeglicher Histologie und zur definitiven, konsolidierenden oder palliativen Strahlentherapie:
 - 40–45 Gy vs. 24 Gy bei indolenten NHL, 361 Lymphomlokalisationen, hauptsächlich follikuläre NHL
 - 40–45 vs. 30 Gy bei aggressiven NHL s. u.
 - Ergebnisse: OS gleich, PFS gleich, FTF gleich

Fazit: 24 Gy ausreichend

- **FORT-Trial** (Hoskin, *Lancet Oncol*, 2014): große multizentrische prospektive Phase-III-Studie zur Nichtunterlegenheit von 4 Gy vs. 24 Gy:
 - 4 Gy vs. 24 Gy bei indolenten NHL, 614 Lymphomlokalisationen, hauptsächlich follikuläre NHL
 - Ergebnisse: PFS deutlich schlechter bei 4 Gy, OS gleich wegen guter Salvage Möglichkeiten
 - Nach 4 Gy: 49 % CR, 81 % sehr gute PR/CR
 - Vorteil Re-RT jederzeit möglich

Fazit: bei palliativen Patienten sehr gute Option, ansonsten 24 Gy als Standard.

Studie zur Volumenreduktion:

- **Campbell** (Campbell, *Cancer*, 2010): Einschluss follikuläre NHL 1986–2006 (Langzeitdaten!), Vergleicht die **Involved-Regional-RT** (beinhaltet die befallene LK-Gruppe plus angrenzende nicht befallene LK-Gruppen) mit der **IN-RT** (allerdings etwas großzügigere IN-Definition mit 5 cm Sicherheitssaum im Vergleich zur kleinvolumigen IN-Definition der ILROG):
 - IR-RT vs. IN-RT
 - Ergebnisse: Rezidive i. d. R. alle distant, kaum Spätrezidive, PFS und OS gleich

Fazit: IN-RT erscheint möglich, Heilung durch alleinige RT erscheint möglich.

Studie zur Kombination von Immuntherapie und RT

- **MIR-Studie**, (Protokoll: [Witzens-Harig, *BMC Cancer*, 2011], Endauswertung wird in Kürze erwartet): Rituximab und IF-RT beim Follikulären NHL Phase II, limited stage. 4 × R, dann Re-Staging: CR 30 Gy IF-RT, bei Rest 40 Gy

Fazit: Endergebnisse werden in Kürze erwartet

Stadium III + IV

Asymptomatische Patienten mit geringer Tumorlast: keine unmittelbare Therapie bei Symptombfreiheit notwendig. Verlängerung des PFS zwar durch initialen Einsatz von Rituximab möglich, jedoch bisher unklar, ob der frühzeitige Einsatz von Rituximab die Effektivität einer späteren Behandlung evtl. negativ beeinflusst. Einfluss auf das OS durch frühzeitige Gabe von Rituximab ebenfalls unklar (Ardeschna, *Lancet Oncol*, 2014). **Daher Standard zurzeit:** Watch and Wait (Ardeschna, *Lancet*, 2003; Brice, *JCO*, 1997).

Symptomatische Patienten und/oder hohe Tumorlast: Therapieindikation besteht bei schnellem Tumorwachstum, Bulk, Splenomegalie, Zytopenie, wiederkehrenden Infekten, Beeinträchtigung der Organfunktion. In mehreren großen Phase-III-Studien konnten mit der Kombination von Rituximab mit ChT Remissionsraten von > 90 % und mediane PFS-Daten von 7–8 Jahren erreicht werden (Herold, *JCO*, 2007; Hiddemann, *Blod*, 2005; Marcus, *Blood*, 2008; Salles, *Blood*, 2008). Die 2-jährige Erhaltungstherapie mit Rituximab nach Erreichen einer Remission nach Immun-ChT verlängert weiterhin das PFS signifikant (Salles, *Lancet*, 2011). **Daher Standard zurzeit:** 6 Zyklen ChT (in Deutschland meist CHOP oder Bendamustin) mit Rituximab, gefolgt von 2 Jahren Rituximab-Erhaltung.

Weiterhin in Erprobung mit teils schon sehr guten Ergebnissen ist die Radioimmuntherapie z. B. mit ⁹⁰Yttrium-Ibritumumab-Tiuxetan (Morschhauser, *JCO*, 2008; Press, *JCO*, 2013) in Kombination mit Chemotherapie. Die Stammzelltransplantation spielt dagegen seit Einführung von Rituximab keine Rolle mehr in der Initialtherapie der follikulären NHL.

Neue Substanzen

- Obinutuzumab (CD20 AK), Gallium-Studie der GLSG, Phase III im randomisierten Vergleich mit Rituximab, Rekrutierung beendet
- Ibrutinib (Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor), alternative Studie der GLSG beim follikulären NHL mit großer Tumorlast, Ibrutinib zusammen mit Obinutuzumab, Phase II, Rekrutierung beendet
- Lenalidomid, Relevance-Studie beim follikulären NHL, Phase III, Lenalidomid in Kombination mit Rituximab vs konventionelle RChT, Rekrutierung beendet
- Idelalisib (Phosphoinositol-3-Kinase-Inhibitor)
- Ofatumumab (CD20-AK)
- Blinatumomab (CD19- + CD3-AK)
- GDC-0199 (BCL2-Inhibitor)

Follikuläres Lymphom Grad III

Weitere Aufteilung in Grad IIIA und B. Grad IIIA hat noch Zentrozyten und verhält sich eher wie die Grad-II-Lymphome und wird dementsprechend therapiert. Das follikuläre Lymphom Grad IIIB entspricht in der REAL-Klassifikation zum größten Teil wohl dem zentroblastischen Lymphom der Kiel-Klassifikation; Behandlung daher wie diffus großzellige Lymphome s. u.

Mantelzelllymphom

„Zentrozytisches Lymphom“ nach Kiel-Klassifikation, obwohl außerhalb des Keimzentrums entstanden. Pathognomisch chromosomale Translokation t(11; 14) mit Überexpression von Cyclin D1. Etwa 8 % der malignen Lymphome in Deutschland. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. > 85 % Stadien III/IV. B-Symptome in < 50 % der Fälle. **Extranodale Manifestationen** häufig. Knochenmarkbefall bei 80 %, aber auch Leber und Milz. Medianes Überleben ca. 5 Jahre, hochmaligne Transformation in 30–70 % der Fälle. Verhält sich trotz Klassifizierung als indolentes NHL aggressiv (Fisher, Blood, 1995), wobei ca 10 % auch indolent verlaufen.

Prognoseuntergruppen für das Mantelzelllymphom

Sogenannter MIPI: hier fließen ECOG-Status, Alter, Leukozytenzahl, und LDH-Werte mit ein,

Berechnung über mehrere internetbasierte Versionen möglich. Ein weiterer wichtiger Prognosemarker ist der Proliferationsindex KI 67

Therapie

Palliativ, Ziel: Langzeitremission.

Prinzipielle Radiotherapieindikationen (Rosenbluth, IJROBP, 2006):

- **Primär:** bei limitierten Stadien IF-RT mit 30 Gy mit meist sehr gutem Ansprechen ± ChT; RT verbessert das PFS und vermutlich auch das OS (Leitch, Ann Oncol, 2003): PFS RT 68 % vs. keine RT 11 %; OS 71 % vs. 25 % und sollte daher in den limitierten Stadien immer erwogen werden.
- **Bei Restbefunden** nach ChT mit 30 Gy als IF-RT.
- **Bei Rezidiven** kann die Radiotherapie als IF-RT mit 30 Gy gute Ansprechraten aufweisen.

Trotz der guten Ansprechraten durch die Radiotherapie wird das Mantelzelllymphom heutzutage meistens allein mit einer systemischen Therapie behandelt. Bei asymptomatischen Patienten mit guter Prognose kann zunächst abgewartet werden. Bei symptomatischen oder progredienten Patienten (Mehrzahl der Fälle) ist eine rasche Therapieeinleitung aufgrund des aggressiven Verlaufs meistens gerechtfertigt. Die Therapie richtet sich hier in erster Linie nach dem biologischen Alter des Patienten und reicht von alleiniger Immuntherapie mit Rituximab bis hin zur HD-Poly-ChT mit nachfolgender PBSCT (v. a. bei Patienten < 65 J.).

Primäre Therapie in Anlehnung an ESMO (Dreyling, Ann Oncol, 2014) und DGHO-Leitlinie:

- **Patienten < 65 J., guter AZ:**
 - Induktions- Immunchemotherapie (R-CHOP oder R-DHAP)
 - + HD-Konsolidierung (THAM oder BEAM) + autologe PBSCT + R-Erhaltung
 - oder R-hyper-CVAD + R-Erhaltung
- **Ältere Patienten, schlechter AZ:** R-CHOP oder R-Bendamustin jeweils + R-Erhaltung

Generell scheint ein Cytarabin-haltiges Regime das PFS zu verbessern (Hermine, Lancet, 2016). Therapieverbesserung durch Einsatz von Rituximab: R-CHOP ist CHOP signifikant in Ansprechen und Progressionsfreiheit überlegen. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab verlängert die Progressionsfreiheit signifikant (Forstpointer, Blood, 2006).

Neuere Substanzen:

Einsatz vor allem Second Line oder bei älteren Patienten, die initial keine aggressive Poly-ChT erhalten können:

- Tyrosinkinaseinhibitor (Ibrutinib)
- Proteosomeninhibitor (Bortezomib)
- mTOR-Inhibitor (Temozolimumus)
- Lenalidomid

Lymphozytische Lymphome

- **CLL** (> Kap. 25) macht 20 % der indolenten NHL aus, per definitionem immer Stadium IV. Symptomatisch durch LK-Schwellung, Tränen-drüsenbeteiligung (Mikulicz-Syndrom). Gilt zwar bisher als unheilbar (wie der größte Teil der generalisierten indolenten NHL), hat aber unter diesen den indolentesten Verlauf und damit die beste Prognose. Therapieoptionen: Watch and Wait, ChT (Chlorambucil), lokale palliative RT bei schmerzhaften oder kosmetisch störenden Lymphknotenkonglomeraten. Bei Splenomegalie: RT Milz ($2 \times 0,5$ Gy/Wo. bis max. 3×1 Gy/Wo., GD 6 Gy bis max. 10–12 Gy).

CAVE

Vor Milz-RT Thrombopeniemonitoring (→ jeweils täglich Blutbild vor RT der Milz) und Impfung (Pneumokokken, Haemophilus influenzae Typ b und Meningokokken) nicht vergessen.

- Sonderform der CLL: **Prolymphozytenleukämie (PLL)**.
- **Haarzelleukämie:** selten, lymphozytisches B-Zell-Lymphom ähnlich der CLL. *Altersgipfel:* 50 Jahre. **Klinik:** Zytopenie durch Markinsuffizienz und Milzsequestration. 10–20 % haben stabile Erkrankung und benötigen keine Therapie. Therapie historisch: therapeutische Splenektomie, heute nur noch bei Milzinfarkten. Standardtherapie bei Diagnose: Purinanaloga (Fludarabin, Cladribine, wirken gut auf ruhende und sich teilende Zellen). 85 % CR, 70 % auch noch nach 4 Jahren in CR. IFN- α weniger effektiv, kaum komplette Remissionen, meist Rezidiv innerhalb von 2 Jahren, nur noch für ältere Patienten, die keine ChT tolerieren können, und für Rezidive nach Mono-ChT. Keine RT-Indikation.

Lymphoplasmoides NHL/Immunozytom

Ähnlich der B-CLL, aber unterschiedliches Befallsmuster (nicht immer Knochenmarkbefall, verläuft nur in 30 % leukämisch). Hat oft M-Protein. Wenn IgM nachgewiesen, spricht man vom Morbus Waldenström (> Kap. 27.6). Therapie wie andere NHL, Purinanaloga scheinen sehr effektiv zu sein.

Marginalzonen-B-NHL

Nach REAL-Klassifikation sind darunter zusammengefasst:

- **Nodal:** Therapie wie follikuläre NHL: Stadium I/II RT, Stadium III/IV Immunochemotherapie
- **Extranodal:** 40 % der Marginalzonenlymphome; MALTom; extranodale Lymphome > Kap. 27.4.5, Magen.
 - Stadium I mit mikrobiellem Pathogen:
 - Magen: Helicobacter pylori: Eradikation mittels Triple-Therapie mit Protonenpumpen-Inhibitor und Clarithromycin + Amoxicillin (franz.) oder Metronidazol (ital.)
 - Augenanhangsgebilde: Chlamydia psittaci: Doxycyclin
 - Haut: Borrelia burgdorferi: Doxycyclin
 - Dünndarm: Campylobacter jejuni: Erythromycin
 - Stadium I/II ohne mikrobielles Pathogen oder bei Versagen der mikrobiellen Therapie: RT mit 30 Gy (ggf. OP im Stadium I [aber nicht Magen], ggf. Immun-ChT)
 - Stadium III/IV:
 - Symptomatisch: Immun-ChT
 - Asymptomatisch: Watch and Wait
- **Primär splenisch:** Therapie: Watch and Wait bei asymptomatischen Patienten, ansonsten Splenektomie, bei KI gegen OP RT oder ChT/Immuntherapie

27.4.4 Primär nodale NHL – aggressive NHL

Unbehandelt 2-JÜ 10 %. Allgemein führt die konventionelle Therapie zu 70 % CR und 40 % 5-JÜ. Bei Patienten mit günstigen prognostischen Faktoren 90 % CR und 70 % 5-JÜ, bei Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren 45 % CR und 25 % 5-JÜ. Besonders ungünstig sind T-Zell-Lymphome

(im Vergleich zu B-Zell-Lymphomen), mediastinales B-Zell-Lymphom und immunoblastisches NHL.

Prognoseuntergruppen für aggressive NHL

Gemäß International Prognostic Index (IPI); jeweils 1 Punkt. (IPI) bzw. Shipp-Score(Shipp, NEJM, 1993):

- Alter > 60 J.
- Performance-Status: WHO > 2 bzw. Karnofsky-Index < 80 %,
- Ann-Arbor-Stage > II
- LDH erhöht (Schwelle: 245 U/l)
- Extranodale Beteiligung > 1 Lokalisation
- Risikogruppe = Summe aller Punkte
 - 0–1: niedrig
 - 2 niedrig-intermediär
 - 3 hoch-intermediär
 - 4–5 hoch

Bei Patienten < 60 J. sind nur LDH, Performance-Status und Stadium relevant.

Weitere prognostische Faktoren außerhalb des IPI: vollständige Verabreichung aller ChT-Zyklen (suffiziente Therapie daher wichtig), B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust [$> 0\%$ in 6 Mon.]), T- schlechter als B-NHL (ca 20 % schlechteres OS als B-NHL), leukämische Ausschwemmung, > 3 befallene Regionen, Bulky Disease.

DEFINITION

Prätherapeutische Bulky Disease

Bulky Disease ist für unterschiedliche Entitäten und von unterschiedlichen Arbeitsgruppen unterschiedlich definiert:

- **Morbus Hodgkin:** > 5 cm.
 - **NHL in deutschen Studien:** > 7,5 cm oder > $\frac{1}{3}$ des max. Thoraxquerdurchmessers
 - **NHL in US-amerikanischen Studien:** > 10 cm
- Bulky Disease ist prognostisch ungünstig, eine RT eines prätherapeutischen Bulks ist daher indiziert.

Diffuses großzelliges B-NHL

Zwei Drittel aller aggressiven Lymphome sind in Deutschland diffus großzellig.

Therapieentwicklung

In den 1970er- und 1980er-Jahren wurden die aggressiven NHL in den frühen Stadien oft mit einer

alleinigen RT behandelt. RT allein ist bei PS I inklusive Staging-Laparotomie bei nahezu 90 % kurativ (Levitt, Cancer Treat Rep, 1980; Sweet, Blood, 1981), bei CS I/II aber nur noch in 40–50 % (Vaughan, Br J Canc, 1994). Dies liegt an der Problematik des exakten Stagings, daher RT allein nur noch bei Kontraindikation gegen ChT, dann als EF-RT (40 Gy + 10 Gy Boost). Mehrere randomisierte Studien zeigten in der Folge die Überlegenheit von RT + ChT gegenüber alleiniger RT (Monfardini, IJROBP, 1980; Nissen, Cancer, 1983). Noch in der Ära vor Rituximab wurde die Frage, ob eine zusätzliche RT zur ChT notwendig ist, in mehreren randomisierten Studien untersucht. In einer randomisierten Studie (Aviles 1996) stellte sich bei Manifestationen im Waldeyer-Rachenring 8-mal CHOP + RT (IF, auch nach CR) schließlich als besser heraus als 8-mal CHOP allein bzgl. DFS und OS, wobei der alleinige ChT-Arm auffallend schlechte Ergebnisse brachte. Hinsichtlich DFS (73 % vs. 56 %) nach 6 Jahren war die zusätzliche RT zu CHOP auch in einer großen randomisierten Studie (ECOG 1484; Horning, JCO, 2004) von Vorteil. Hier zeigte sich allerdings kein Unterschied im OS. Die SWOG-Studie 8736 (Miller, NEJM, 1998; Miller, Ann Hemat, 2001) verglich bei 345 Patienten 3-mal CHOP + RT mit 8 Zyklen CHOP ohne RT.

Initial (nach 5 Jahren) waren PFS und OS bei der verkürzten ChT mit RT ca. 15 % besser als bei der voll dosierten ChT ohne RT (signifikant). Nach 8 Jahren bestand kein Überlebensvorteil mehr (Miller, Ann Hemat, 2001)! In der Studie der Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA 93-1; Reyes, NEJM, 2005) ergab sich ein Vorteil einer voll dosierten ChT (3-mal ACVBP) gegenüber 3-mal CHOP + RT, wobei sich aber die aggressivere Chemotherapie aufgrund deutlich erhöhter Toxizität nicht als Standard durchgesetzt hat. In der GELA-93-4-Studie (Bonnet, JCO, 2007) wurde ebenfalls CHOP ± RT verglichen; es ergab sich kein Unterschied hinsichtlich PFS oder OS.

Die Datenlage zur Bestrahlung nach Chemotherapie beim DLBCL bleibt damit weiterhin unklar. In einer retrospektiven Auswertung von fast 60.000 Patientendaten der National Cancer Database von Vargo et al. beim DLBCL Stadium I und II zwischen 1998 und 2012 zeigte sich allerdings ein eindeutiger Trend zu einem verbesserten OS für die Kombination von ChT mit RT ± RT (OS nach 5 Jahren

75%/82 % bzw. nach 10 Jahren von 50/64 % OS; Var-
go, JCO, 2015).

MERKE

Zusammenfassend führt die RT nach Chemotherapie (ohne Immuntherapie) zu einer verbesserten lokalen Kontrolle und einem verbesserten DFS, in Subgruppen auch zu einem verbesserten OS.

Nach Einführung von Rituximab:

- MabThera International Trial (MInT Group; [Pfreundschuh, Lancet Oncol, 2008](#)): $6 \times$ CHOP vs. $6 \times$ R-CHOP, RT nur bei Restbefunden oder E-Befall (Coiffier, NEJM, 2002; Coiffier, Blood, 2010), Long-term-follow-up: medianes OS ohne R 3,5 Jahre, mit R 8,4 Jahre
- Ricover 60 (Pat. > 60 J.; [Pfreundschuh, Lancet Oncol, 2008](#)): verkürzte Chemo mit $6 \times$ vs. $8 \times$ R-CHOP14 $\pm$ Rituximab

MERKE

Fazit aus allen Studien: Rituximab verbessert OS + PFS

Rolle der RT in der Rituximab-Ära: verschiedene Studien und Single-Institution-Auswertungen (Über-sicht bei [Ng, JCO, 2016](#)), darunter auch Subgruppen-analysen der großen prospektiven Studien der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodg-kin-Lymphome (DSHNHL, Leitung: Prof. Dr. M. Pfreundschuh, Universitätsklinikum des Saarlandes):

- **Ricover 60** (Held, JCO, 2013 u. 2014):
 - 36 Gy auf Bulky Disease und E-Befall verbes-
sert PFS und OS: nach 3 J. 88 % vs. 62 % PFS
und 90 % vs. 65 % OS.
 - Zweite Subgruppenanalyse aus MInT und Ri-
cover-60-Studie: Rolle der RT auf Knochenbe-
fall (Held, JCO, 2013): verbessert das EFS, ins-
gesamt ist der Knochenbefall ein schlechter
prognostischer Faktor.

Unfolder Studie (Endauswertung steht aus):

$6 \times$ R-CHOP14 vs. $6 \times$ R-CHOP 21, initial wurde
weiter randomisiert in $\pm$ RT auf Bulky Disease
und E-Befall, jedoch ergab eine Zwischenanalyse
7/2012 ein hoch signifikant besseres EFS bei
Patienten mit RT auf Bulky Disease oder E-Befall,
sodass die beiden Arme ohne RT geschlossen
wurden.

MERKE

Fazit: RT bleibt Standard in der Rituximab-Ära

**Rolle der konsolidierenden RT unter Berücksich-
tigung der PET:** Erste Daten zeigen, dass die konso-
lidierende RT nach R-CHOP und PET negativem Re-
Staging nach 4 Zyklen R-CHOP das OS und EFS
nicht signifikant (nach 5 J. 91 % vs. 87 % und OS
95 % vs. 90 %), aber bei Restbefunden das Outcome
verbessert (Lamy [Lysa/Goelams Group], Blood,
2014):

- 02-03 Trial der Lysa/Goelams-Gruppe, Endaus-
wertung steht aus; insgesamt Rolle der PET für
eine RT Indikation weiterhin unklar
- Laufende deutsche „OPTIMAL“-Studie zur PET-
basierten RT-Indikation; Patienten > 60 J. (Im-
provement of Outcome and Reduction of Toxicity
in Elderly Patients with CD20+ Aggressive B Cell
Lymphoma by an Optimised Schedule of the Mo-
noclonal Antibody Rituximab, Substitution of
Conventional by Liposomal Vincristine, and
FDG-PET based Reduction of Therapy; ClinicalT-
rials.gov Identifier NCT01478542)

MERKE

Fazit: Radiotherapie: alleinige RT nur noch, wenn ChT
kontraindiziert.

• Stadium I + II:

- Konsolidierende RT nach voll dosierter Immun-ChT
mit CR unklar, bei Restbefunden jedoch sinnvoll
(evtl. PET hinzuziehen), bei nicht voll dosierter
Immun-ChT sollte die konsolidierende RT immer
erwogen werden.
- Insgesamt durch RT weniger Lokalrezidive, OS
jedoch meist nicht beeinflusst, bei CR und PET-neg.
Patienten wahrscheinlich kein Vorteil der zusätzli-
chen RT.
- Volumen: IS-RT.
- Dosis 30 Gy nach CR.
- 40(–50) Gy nach PR.

• Stadium III + IV:

- Konsolidierende RT auf Bulky Disease und E-Befall
- Volumen: IS-RT
- Dosis 40 Gy (alternativ 39,6 Gy analog UNFOLDER-
Studie)

Follikuläres Lymphom Grad III

Weitere Aufteilung in Grad IIIA und B. Grad IIIA
hat noch Zentrozyten und verhält sich eher wie die

Grad-II-Lymphome. Nach allgemeinem Konsens wird das follikuläre Lymphom Grad IIIB jetzt als aggressiv eingestuft. Follikuläres/teilweise diffuses Wachstum (35 %), selten rein diffus (5 %), Übergang in cb NHL (diffus großzellig) häufig. Daher Therapie wie diffus großzelliges NHL.

Primär mediastinales großzelliges NHL mit Sklerose

Besonders ungünstige Entität unter den diffus großzelligen B-Zell-NHL. Zügige Behandlung mit R-CHOP oder aggressiveren Varianten empfohlen; außerdem RT des mediastinalen Bulk empfohlen.

Lymphoblastisches Lymphom

Unterscheidet sich von der ALL nur durch den Blastenanteil im Knochenmark (< 25 %). Meist T-Zell-Lymphom, selten B-Zell-Ursprung. Therapie nach Therapieempfehlung der Begleitstudie zur GMALL-Studie 07/2003 (GMALL T-LBL 01/2004).

Radiotherapieindikationen:

- **ZNS Prophylaxe:** Ganzhirnbestrahlung bis HWK 2 mit 24 Gy i. d. R. parallel zur Induktions-ChT Phase II (bei Zytopenien hat RT Vorrang).
- **Therapeutische ZNS Radiatio bei initialem Befall:** Ganzhirnbestrahlung bis HWK 2 mit 24 Gy nach intrathekalen HD-MTX/Ara-C/Dexamethason (bei Zytopenien hat RT Vorrang).
- **Bestrahlung des initialen mediastinalen Bulks (> 90 % der Patienten):** ZV: laterale Ausdehnung auf Post-ChT-Befund planen/anatomisches Mediastinum nach CR, Dosis 36 Gy, bei fehlendem Ansprechen bis 46 Gy, Lungendosis max. 14 Gy.
- **Evtl. konsolidierende RT auf leukämische Resttumoren:** Genaue Anweisungen zur RT Technik und zum ZV finden sich im Protokoll GMALL T-LBL 01/2004.

Burkitt-Lymphom- und Nicht-Burkitt-Lymphome: kleinzellig

Konzept abgeleitet von pädiatrischen Protokollen, CHOEP mit hohen Antimetabolitdosen, intrathekale ChT; aktuell Therapie nach B-ALL Protokoll (Hölzer, Blood, 2014). ZNS Prophylaxe/Therapie mit HD-MTX/Ara C und intrathekalen Triple-Therapie, ggf RT wie beim lymphoblastischen Lymphom (s.o.).

27.4.5 Extranodale NHL

Extranodale NHL nach Ann-Arbor-Kriterien: NHL, die nicht LK, Thymus, Milz, Peyer-Plaques bzw. Appendix befallen.

Häufiger aggressiv als indolent. In Stadien I + II alleinige IF-RT prinzipiell möglich, wird aber für aggressive heute nicht mehr durchgeführt. Generell gilt in etwa: 95 % lokale Kontrolle, 75 % 5-JÜ, 62 % 10-JÜ, Hoden 20–30 % 5-JÜ, ZNS 20–25 % 5-JÜ.

Prognostische Faktoren:

- Indolent: Alter, Stadium (evtl. Chromosomenaberrationen)
- Aggressiv: Alter, Kontraindikationen gegen Anthrazykline, Stadien III/IV, LDH, Zahl extranodaler Manifestationen

Primäres ZNS-Lymphom (PCNSL)

Allgemeines

Altersgipfel: > 60 Jahre (bei HIV-pos. Patienten 30–40 Jahre), > 95 % aggressive B-Zell-Lymphome (meist DLBCL, eher solide), selten T-Zell-Lymphome (eher meningeal), *Inzidenz:* 1/10⁵, steigend seit 1970 (z. T. in Folge von HIV). 1 % der NHL und 3 % aller primären Hirntumoren.

Risikofaktoren: Immunsuppression, HIV, EBV. Genese letztlich unklar, da kein Lymphgewebe im ZNS. Lymphozytenmigration über Lymphozyten-Adhäsionsmoleküle mit dem zerebralen Gefäßendothel.

Medianes Überleben 20 Monate, bei HIV 3 Monate. 10 % der AIDS-Patienten haben nach 1 Jahr, 50 % nach 3 Jahren ein PCNSL.

Bei jungen (< 60 Jahre), fitten Patienten können nach HD Poly-ChT und PBSZT OS-Zeiten von > 10 Jahren erreicht werden.

CT/MRT-Befund

50 % multifokal, 50 % Basalganglien, 100 % homogenes Kontrastmittel-Enhancement, oft wenig Ödem. Bis zu 12 % periphere systemische Manifestationen.

Diagnostik

cmRT, Spaltlampenuntersuchung, da 10–20 % Glaskörper-/Uveabefall (umgekehrt: 60–80 % der Patienten mit intraokulärem NHL haben ZNS-Befall, s.o.). HIV-Status, Liquorpunktion (10–30 %

pos.), PE (reicht, keine OP nötig, kein Benefit), RÖ-Thorax. Toxoplasmose ausschließen. Zunächst kein Dexamethason (z. B. Fortecortin®) als antiödematöse Maßnahme verabreichen, PE kann sonst neg. werden. Steroidinduzierte Remissionen sind kurzlebig.

Empfehlung: CT-Thorax-Becken, KM-Px und Ultraschall der Hoden bei männlichen Patienten (Abrey, JCO, 2005).

Abgrenzung primäre vs. sekundäre Manifestation: Solide Tumoren sind fast immer primär, während sekundär zentrale Manifestation in 99 % leptomeningeal ist.

Prognose nach IELSG Score

Alter: < 60 J. = 0, ≥ 60 J. = 1; ECOG < 2 = 0, ≥ 2 = 1; LDH normal = 0, erhöht = 1; Proteinkonzentration im Liquor normal = 0, erhöht = 1; Befall tiefer Hirnareale nein = 0, ja = 1

2-Jahres-OS:

- 0–1 Risikofaktor: 80 %
- 2–3 Risikofaktoren: 50 %
- 4–5 Risikofaktoren: 15 %

Der MSKCC-Score wiederum bezieht sich nur auf Alter und KI.

Therapie

Operative Verfahren sind auf die Diagnosesicherung beschränkt. Lange war die alleinige Ganzhirn-RT (WBRT) der Standard. Mediane Überlebenszeiten um 18 Monate wurden in mehreren Serien erreicht und insgesamt Responderaten (CR) von 50 %, die jedoch meist nur von kurzer Dauer waren, obwohl auch Langzeitremissionen erreicht wurden. Das 5-Jahres-OS nach alleiniger RT liegt dennoch nur bei 5 %. In der RTOG-Studie 83-15 konnte nach WBRT mit 40 Gy + 20 Gy Boost auf Kontrastmittel aufnehmende Areale nur ein medianes OS von 11,6 Monaten erzielt werden (Nelson, IJROBP, 1992).

Das wirksamste Medikament ist Methotrexat (MTX i. v., möglichst > 1,5 g/m², um ausreichende Konzentrationen im ZNS zu erreichen; Deckert, Leukemia, 2011).

Im Gegensatz zur alleinigen RT wird nach Hochdosis-Methotrexat (HD-MTX)-ChT ± konsolidierender WBRT ein medianes OS von 30–72 Monaten erreicht und ein 5-Jahres-OS von 20–50 % (Bessell,

IJROBP, 2001; Gavrilovic, JCO, 2006; Ghesquieres, Ann Oncol, 2010; Pels, JCO, 2003), sodass die systemische MTX-basierte HD-ChT heutzutage die Therapie der ersten Wahl darstellt. **Ein randomisierter Vergleich mit der alleinigen RT wurde allerdings nie durchgeführt.**

Die Kombination von HD-MTX und WBRT birgt jedoch ein hohes Enzephalopathierisiko. In der RTOG-93-10-Studie fand sich nach HD-MTX-basierter Poly-ChT mit 45 Gy WBRT bei 15 % eine späte schwere Neurotoxizität, bei einem medianen OS von 40 Monaten (DeAngelis, JCO, 2002). Insgesamt wird bei 25–35 % eine gravierende Neurotoxizität nach 5 Jahren und eine damit verbundene Mortalität von 30 % nach Kombination aus HD-MTX und WBRT beschrieben (Blay, JCO, 1998; Abrey, JCO, 1998).

Ein höheres Risiko besteht bei Patienten > 60 Jahre und bei WBRT-Dosen > 42 Gy (Omuro, Arch Neurol, 2005; Gavrilovic, JCO, 2006). Wenn die RT parallel oder vor der HD-MTX-ChT erfolgt, ist sogar mit 50 % kognitiven Folgen zu rechnen. Gleichzeitig ist der Stellenwert der konsolidierenden WBRT nach CR nach ChT unklar.

Der einzige randomisierte Vergleich zur konsolidierenden RT vs. Watch and Wait wurde von der deutschen ZNS-Lymphom-Studiengruppe untersucht (G-PCNSL-SG-1; [Thiel, Lancet Oncol, 2010](#)):

- 6 × HD-MTX ± Ifosfamid.

Bei CR Randomisierung in WBRT (45 à 1,5 Gy) oder Watch and Wait.

Leider gab es sehr viele Protokollverletzungen und statistische Probleme, aber wohl insgesamt einen Trend zum besseren PFS mit RT. Das OS war in beiden Armen gleich. Auch die Hyperfraktionierung wurde in einer RTOG 9310-Studie getestet und brachte keinen Vorteil (DeAngelis, JCO, 2002).

Bezüglich der optimalen Bestrahlungsdosis der konsolidierenden Bestrahlung besteht kein fester Konsens. In der von Bessell 2002 veröffentlichten Studie kam es bei Patienten < 60 Jahre nach CR nach ChT nach reduzierter WBRT mit 30,6 Gy im Vergleich mit 45 Gy zu deutlich mehr Rezidiven (25 % vs. 81 % Rezidive nach 3 J.). Andere Studien und Auswertungen fanden keinen Vorteil durch die höhere WBRT Dosis (z. B. Ferreri, Lancet Oncol, 2011): WBRT > 40 Gy nicht besser als

30–36 Gy (Morris, JCO, 2013), nach CR nach R-MPVA-Poly-Immun-ChT: WBRT 23,4 Gy mit guten Ergebnissen. Die Ergebnisse der aktuellen RTOG 1114-Studie stehen noch aus:

- R-MPV ± WBRT mit 23,4 Gy (Clinicaltrials.gov NCT 01399372): Zur Minimierung des Enzephalopathierisikos laufen zahlreiche Bestrebungen auch dahingehend, die konsolidierende RT durch intensivierte ChT-Protokolle, nachfolgende autologe PBSCT oder durch eine Erhaltungs-ChT zu ersetzen und als Salvage-Option auf einen späteren Zeitpunkt zu verschieben.

In diesem Zusammenhang wurde der Stellenwert der intrathekalen Applikation überprüft. Gemäß „Bonner Protokoll“ konnten durch eine zusätzliche intensive intrathekale Therapie über ein Omayo-Reservoir lang andauernde Remissionen erreicht werden (Pels, J Neurooncol, 2009). Allerdings werden durch HD-MTX > 3 g/m² und Ara C ausreichend hohe Liquorspiegel erreicht, sodass die intrathekale Gabe i.d.R. lediglich bei manifester Meningeosis mit akuten Hirnnervenausfällen durchgeführt wird.

Die Freiburger Gruppe (Kasenda, Leukemia, 2017) hat zusammen mit der italienischen Studiengruppe IELSG verschiedene Chemotherapeutika zunächst sequenziell und später auch kombiniert getestet:

- HD-MTX + Cytarabin führt zu einer höheren Rate an CR, verlängert das PFS und OS (Ferreri, Lancet, 2009).
- IELSG 32-Studie (Ferreri, Lancet Haematol, 2016; Ferreri, Lancet Haematol, 2017):
 - 4 × HD-MTX + 2 × Cytarabin (Arm A) vs. 4 × HD-MTX + 2 × Cytarabin + 2 × R (Arm B) vs. 4 × HD-MTX + 2 × Cytarabin + 2 × R + 1 × Thiotepa (Arm C, genannt MATRix: MTX, Ara-C, Thiotepa, Rituximab)
 - Im Anschluss weitere Randomisierung in WBRT (36–40 Gy ± 9 Gy Boost; Arm D) oder autologe PBSCT (Arm E).

Die erste Auswertung der ersten Randomisation zeigte, dass die Hinzunahme von Thiotepa die Rate an CR und das OS verbessert (nach 5 J. OS: 69%), sodass dieses ChT-Protokoll aktuell bei Patienten < 70 Jahren zum Standard geworden ist. Die Ergebnisse der zweiten Randomisation haben statistisch im 2-Jahres-PFS keinen Unterschied zwischen WBRT und PBSCT zur Konsolidierung gezeigt (80 %

vs 69%). Dennoch hat sich die PBSCT mittlerweile bei fitten Patienten < 70 Jahre in der First-Line-Therapie und auch im Rezidivfall etabliert.

Für ältere Patienten versucht man die HD-MTX-ChT durch Hinzunahme weiterer Substanzen First Line und auch als Erhaltungstherapie (Rituximab, Procarbazin, Temodal) zu optimieren:

- HD-MTX + Rituximab führt zu einer höheren Rate an CR, verlängert das PFS und OS (Birnbach, J Neurooncol, 2012; Gregory, Neuro Oncol, 2013; Holdhoff, Neurology, 2014).
- CALGB 50202-Studie: MTX + Temodal + R+-Konsolidierung mit Cytarabin + Etoposid (Rubenstein, JCO, 2013).
- Temodal Erhaltungstherapie (Glass, JCO 2016; Pulczynski, Haematologica, 2015).

Standardtherapie First Line: HD-MTX-basierte ChT → übliche Protokolle:

- R-MVP (M: MTX, V: Vincristin, P: Procarbazin)
- R-MT (R: Rituximab, M: MTX, T: Temozolomid)
- MATRix, (M: MTX, A: Cytarabin, T: Thiotepa, Rix: Rituximab)
- R-MVBP (R: Rituximab, M: MTX, V: Teniposid, B: BCNU, P: Prednison)

Konsolidierung:

- WBRT mit 40–45 Gy (wobei geringere Dosen von 30–36 Gy auch effektiv zu sein scheinen und weniger toxisch) oder
- konventionelle ChT (Ara-C, Etoposid) oder
- HD-ChT + autologe PBSCT (bei jungen fitten Patienten) oder
- engmaschige Nachsorge bei älteren komorbiden Patienten.

MERKE

Bei Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie ist die alleinige RT bis auf Weiteres eine valide Therapieoption, ebenso in der Salvage-Situation.

Rezidivtherapie: 50 % Rezidive im Verlauf, 10–15 % primär refraktär:

- WBRT mit 40–45 Gy
- Alternativ HD-MTX Re-Challenge, v. a. bei spätem Rezidiv und initial gutem Ansprechen auf HD-MTX

Radiotherapie Technik: immer Ganzhirn-RT inklusive HWK 2. Dorsalen Bulbusabschnitt einschließen.

Anteriore, posteriore und kraniale Grenzen: Schädelkontur + 1 cm. Dabei besonders achten auf Verlauf der Grenze mind. 0,5 cm kaudal der Lamina cribrosa und ca. 3 cm dorsal des Augenlids (= Linse + 1,5–2 cm).

Untergrenzen: mittlere Schädelgrube + 0,5 cm bzw. Unterkante HWK 2.

Feld 3–6° nach dorsal gekippt wegen kontralateraler Linse.

Dosierung: 40–45 Gy Ganzhirn-RT (für die Applikation der Boost-Bestrahlung gibt es wenig Evidenz).

Als konsolidierende WBRT reichen vermutlich 30–36 Gy.

CAVE

Durch Steroide kann das Ausmaß des Lymphombefalls und damit das korrekte Boost-Volumen verschleiert werden. Einschluss der posterioren Orbita (bei Augenbeteiligung: ganzes Auge bis 30 Gy, dann Schutz der vorderen Kammer + Tränenrüse).

Gegenwärtige Entwicklung

Zahlreiche Targeted-Therapien befinden sich in Testung, darunter vornehmlich:

- mTOR Inhibitor (Temsirrolimus)
- Bruton Tyrosin-Kinase Inhibitor (Ibrutinib)
- Lenolidomid

ZNS-Prophylaxe

Je nach Behandlungsprotokoll, evtl. bei Hochrisikokonstellationen (s.o., hm NHL der Orbita/NNH/Knochen[mark]/Hoden/Mamma/> 1 extranodaler Befall insbesondere mit LDH-Erhöhung und schlechtem ECOG und B-Symptomatik).

Für die Prophylaxe aktuell am ehesten empfohlen: systemisch HD-MTX > 3 g/m². Für die intrathekale Prophylaxe mit MTX/Ara-C konnte in verschiedenen Publikationen kein Nutzen gezeigt werden (da nur meningeale Prophylaxe, aber nicht innerhalb des ZNS).

- **Bei manifestem meningealem Befall** und extrakraniell Primärbefund wird die intrathekale Therapie mit MTX/Ara-C/Dexamethason empfohlen, bis der Liquor lymphomfrei ist. Gegebenfalls kann eine RT der Neuroachse erwogen werden.

- **Bei manifestem intracerebralem Befall** und extrakraniell Primärbefund wird die systemische Therapie mit HD-MTX empfohlen. Konsolidierend kann zusätzlich zur systemischen Therapie oder als Alternative eine Ganzhirn-RT wie bei primärem ZNS-Lymphom diskutiert werden.

Orbitalymphom

Meist indolentes B-Zell-Lymphom (ca. 60 % MALT-Lymphom, ca. 20 % follikuläres Lymphom), 10 % aller Orbitatumoren, 10 % sind bilateral. Die Tumoren treten oberflächlich (Konjunktiva, Lid; nur Oberfläche behandeln) oder tief (Tränenrüse, retrobulbär; ganze Orbita behandeln) auf, selten intraokulär, dann meist (60–80 %) mit ZNS-Befall (dann Kombination der Augen-RT mit prophylaktischer Ganzhirn-RT und RT des gegenseitigen Auges empfohlen), ggf. chemotherapeutische ZNS-Prophylaxe (je nach Behandlungsprotokoll).

Therapie

Bei alleinigem Orbitabefall bei nm NHL alleinige IF-RT Methode der Wahl, bei hm Kombination mit ChT.

- **Indolent:** 35 Gy (30–35 Gy, bei < 30 Gy nur 80 % lokale Kontrolle)
 - **Aggressiv:** 40 Gy (36–45 Gy), hohe Dosen bei manifestem Tumor (50 Gy absolute Obergrenze)
- Bestrahlungstechnik: Augenlid-RT mit Bleischale. Bei orbitalem Lymphom ggf. zentraler Linsenblock (**cave:** Unterdosierung), ansonsten mit offenen Augen unter Ausnutzung des Aufbaueffekts bestrahlen zum Schutz der Kornea (natürlich nur, wenn nicht befallen).

(80–)100 % lokale Kontrolle nach 5 Jahren (z. B. Suh, IJROBP, 2006; Bischof, Strahlenther Onkol, 2007), 20–25 % verzögerte Generalisierung, Stadium IA_E 5-JÜ 90 %, 10-JÜ 50–70 %, Sicca-Syndrom ab 40 Gy, Retinopathie ab 35–40 Gy.

Sonderfall Pseudolymphom/Pseudotumor orbitae: > Kap. 33.

NHL im Kopf-Hals-Bereich

Nach Ann-Arbor-Definition (Milz, Thymus, Waldeyer sind nicht extranodal) sind die meisten HNO-Lymphome eigentlich keine extranodale

Manifestation im engeren Sinne. Überwiegend aggressiv, assoziiert mit GI-NHL (Homing-Phänomen). Frühere Bezeichnung der historischen hochmalignen Nasenhaut/-nebenhöhlen-NHL war letaletts Mittelliniengranulom, von der Wegener-Granulomatose zu unterscheiden.

Therapie

- **Indolent:** Stadium IE, IIE. 30 Gy EF (HNO-Zielvolumen oder maximal Minimantel) + 10 Gy Boost. Bei Parotisbefall immer Hals-LK mitbestrahlen.
- **Aggressiv:** Mit RT 90–100 % CR lokal, jedoch zahlreiche Fernrezidive, 5-JÜ nur 50–60 %, daher alleinige RT nicht zu empfehlen, sondern ChT + IF-RT. Dies gilt auch für periphere T-Zell-Lymphome, mit Ausnahme von Burkitt- und lymphoblastischen NHL (> Kap. 27.4.4).
- **Aggressives NHL der Nasennebenhöhlen:** hohe Wahrscheinlichkeit von ZNS-Befall, daher chemotherapeutische ZNS-Prophylaxe (s. u., je nach Behandlungsprotokoll).

Schilddrüse

Altersgipfel: 65 Jahre, 95 % aggressiv, diffus großzellig, häufig nach Thyreoiditis Hashimoto (1,4 % der Thyreoiditis-Patienten bekommen ein Schilddrüsen-NHL, aber 30 % der Patienten mit Schilddrüsen-NHL hatten Thyreoiditis), Tumor-Debulking (totale Thyroidektomie ist nicht notwendig).

Möglichst RChT, bei alleiniger RT sollte Mantelfeld bestrahlt werden (zumindest Minimantel) mit 40 Gy und 10 Gy Boost, ansonsten aber üblich auch bei aggressiven NHL nur Bulk bzw. IF-RT in Anlehnung an Schilddrüsen-T-Feld (> Kap. 4).

Bei MALT-Lymphom alleinige RT möglich (Tsang, JCO, 2003).

40 % Langzeitkontrolle, 65–70 % 5-JÜ.

Magenlymphom

Häufigstes primär extranodales NHL, ca. 50 % indolent (MALTom), 50 % aggressiv (großzellig). Infektion mit *Helicobacter pylori* (HP) bei > 90 % der MALT-Patienten (Review bei Schechter, IJROBP, 2000). Staging nach modifizierter Ann-Arbor-Klassifikation nach Mushoff. Wichtig: Unterscheidung I₁

(begrenzt auf Submukosa) und I₂ (über Submukosa hinaus). *Helicobacter*-Eradikation ist insbesondere bei nur submukosalem Befall erfolgreich.

Therapie

• Indolent (MALTom):

- **Stadium I/HP-pos.:** Triple-Therapie aus PPI und 2 Antibiotika (z. B. Amoxicillin/Metronidazol/Omeprazol). Kontrolle 4–6 Wo. später, wobei sich eine CR bis zu 12 Mon. nach Therapie einstellen kann. Bei fehlendem Ansprechen oder wenn nach 3–6 Mon. noch makroskopische Restlymphome nachweisbar sind, aggressives NHL ausschließen und aggressivere Therapie. Langzeitergebnisse gut: 70–80 % der Patienten erreichen CR, 64 % sind nach 75 Mon. in CR (Wündisch, JCO, 2005).

- **Stadium I/HP-neg. sowie HP-pos nach Versagen der Eradikationstherapie und Stadium II:** primäre RT. Die – nicht randomisierten – deutschen Studien GIT-NHL 01/92 (Koch, JCO, 2001; Willich, IJROBP, 2000 u. Ann Hematol, 2001) und 02/96 (Koch, JCO, 2006) zeigten hervorragende Ergebnisse und etablierten die Äquivalenz zwischen OP und RT. Daher heute Indikation zur OP (normalerweise mit postop. RT) nur noch bei Blutung oder Perforation, als Salvage oder als alleinige OP bei Kontraindikation gegen RT. Bestrahlungsvolumen: Die früher ausgedehnten Bestrahlungsfelder mit abdominellem Bad werden heute aufgrund der damit verbundenen Toxizität nicht mehr durchgeführt. In der Regel wird eine IF-RT mit 30 Gy und ggf. ein Boost ad 40 Gy appliziert. Das IF beinhaltet immer den ganzen Magen mit duodenalem C, perigastrische und benachbarte paraaortale Lymphknoten. Insbesondere müssen die verschiedenen Füllungszustände des Magens beachtet werden. Dosis: 30–40 Gy.

- **Stadien III und IV:** asymptomatische Patienten: Watch and Wait.
- Stadien III und IV symptomatische Patienten: Immun-ChT.

- **Aggressiv (diffus):** Behandlung in allen Stadien in kurativer Intention, z. B. 6 × R-CHOP, dann IF-RT.
- Ergebnisse:** 5-JÜ 90 % bei allen Histologien und Therapien.

Dünndarmlymphom

Seltene Tumoren, OP meist diagnostisch und therapeutisch, je nach Histologie RT und/oder ChT.

Knochenlymphom

Zielvolumen immer ganzer Knochen, 40 Gy + 10 Gy Boost (Tumor + 3 cm), bei aggressiven NHL mit Knochenmarkbefall ggf. chemotherapeutische ZNS-Prophylaxe (s. u., je nach Behandlungsprotokoll).

Hodenlymphom

1–7 % der Hodentumoren. *Altersgipfel*: > 50 Jahre, häufigster Hodentumor in diesem Alter. Sehr oft Metastasen. cMRT zum Staging. 8–38 % sind bilateral (Keimzelltumoren sind nur zu 3–5 % bilateral). Überwiegend diffus großzellige NHL. Während historisch klassischerweise bei den aggressiven NHL des Hodens eine RT paraaortal, des kontralateralen Hodens und der ipsilateralen und ggf. sogar kontralateralen pelvinen LK durchgeführt wurde, bei linksseitigem Sitz sogar RT mediastinal und supraklavikulär, sind die Hodenlymphome heute wie die anderen extranodalen Lymphome in die kombinierten ChT/RT-Protokolle eingebunden.

Therapie

- **Indolent im Stadien IE/IIe**: OP + RT (im Stadium IE RT wie beim Seminom, im Stadium IIe TNI).
- **Aggressiv**: OP + ChT + IF-RT. Insgesamt 5–JÜ 20–30 %; ggf. je nach Protokoll chemotherapeutische ZNS-Prophylaxe (dort 30 % Rezidive), zusätzlich RT des kontralateralen Hodens wegen Rezidivgefahr (Sanctuary Site für ChT). GOELAMS-Studiengruppe (Linassier, Clin Lymphoma, 2002) empfiehlt Orchiektomie und 3-mal CHOP, gefolgt von regionaler RT (inguinal, ilial, paraaortal), intrathekaler ChT und prophylaktischer Schädelbestrahlung.

Kutane T-Zell-NHL

Allgemeines

Häufigste Entität: **Mycosis fungoides**, leukämische Variante ist das **Sézary-Syndrom** (Symptomtrias:

Erythrodermie, Lymphadenopathie, leukämisches peripheres Blutbild ohne Knochenmarkinfiltration). Häufigkeit nimmt wie bei anderen NHL mit zunehmendem Alter zu. *Inzidenz*: 0,4/10⁵.

Mycosis fungoides (MF): Indolent, medianes Überleben > 10 Jahre, für fortgeschrittene Stadien allerdings nur 3 Jahre. Männer: Frauen 2 : 1. Risikofaktoren: unklar.

Kutane Phasen: Patch/Plaque/Tumor (Infiltration). Klassische kutane Manifestation: Pautrier-Mikroabszesse, werden jedoch selten manifest. Medianes Überleben ohne Therapie 5 Jahre, mit Therapie wohl ca. 10 Jahre, bei LK-/viszeralem Befall: 1–2 Jahre.

Differenzialdiagnose

- Lymphomatoide Papulose: monoklonale CD4-pos. Proliferation, die zu 80 % nach 15 J. in ein Lymphom übergeht, z. B. in MF.
- Kutanes Large-T-Lymphom:
 - CD30-pos.: exzellente Prognose, lokale Therapie mit RT
 - CD30-neg.: schlechte Prognose, ggf. lokale RT, meist jedoch ChT

Therapie

Bisher unheilbare Erkrankung, daher im Verlauf multiple Therapien. Initial aggressive Therapie bisher nicht besser als sequenziell palliatives Vorgehen.

Lokale Therapie

Zunächst lokale Therapien: topische Kortikosteroide und UVB, PUVA (Psoralen und UVA) mit IFNalpha oder oralen Retinoiden, lokale RT bei lokalisierten Manifestationen (20 Gy bei oberflächlichem, 30 Gy bei tieferem Befall). Ganzhaut-RT bei generalisiertem Befall (Elektronen 4–7 MV). Bei lokaler RT Feldgrenzen dokumentieren, da oft Wiederholungsbehandlung nötig. Später ggf. systemische ChT, extrakorporale Photopherese bei leukämischem Verlauf.

Ganzhautbestrahlung (= Total Skin Electron Beam, TSEB): klassische 6-Felder-Technik (Page 1970) mit Bestrahlung von jeweils 3 Feldern/d, d. h. eine komplette Fraktion in 2 Tagen, RT 4 Tage/Woche.

Dosis für TSEB: bei palliativer Intention 20 Gy (24–30 Gy auf umschriebene Läsionen), bei kurativer Intention 30–40 Gy über 8–10 Wochen mit 2 Wochen Pause nach 20 Gy (Benefit durch höhere Dosen jedoch fraglich; Lo, Radiology, 1979).

10-JÜ nach TSEB mit > 20 Gy 48 % (Hoppe, Curr Probl Canc, 1990).

Systemische Therapie

Für Patienten mit Rezidiv/refraktärer Erkrankung nach topischer Therapie und fortgeschrittener nodal pos. oder viszeraler Erkrankung. IFN- α , MTX, liposomales Doxorubicin, CHOP.

27.5 Radiotherapie

Radiotherapietechnik

RT-Volumina

Historisch: alleinige RT mit Großfeldtechniken (TLI, TNI, EFRT). Aufgrund verbesserter Schnittbilddiagnostik und moderner Bestrahlungstechniken geht der Trend bei den indolenten NHL in den lokal begrenzten Stadien zu immer kleineren Bestrahlungsvolumina, da distante Rezidive dann ebenfalls lokal begrenzt bestrahlt werden können. Bei den aggressiven NHL wurde die alleinige Großfeldbestrahlung seit den 1970er-Jahren durch multimodale Therapiekonzepte mit ChT/Immuntherapie und lokal begrenzte RT abgelöst ([Verhappen, Radiother Oncol, 2013](#)). Insgesamt jedoch keine randomisierte Evidenz für Feldreduktion, aber generelle Empfehlung ([Illidge, IJROBP, 2014](#)).

Großfeldtechniken:

- TLI (total lymphatische RT): Waldeyer-Rachenring + Mantelfeld + abdominelles Bad
- TNI (total nodale RT): Waldeyer-Rachenring + Mantelfeld + paraaortale LK + iliakale LK + inguinale LK + Milz
- EF-RT (Extended Field): befallene LK Regionen + allseits angrenzende nicht befallene LK-Regionen
- IF-RT (Involved Field): befallene LK-Stationen + angrenzende nicht befallene LK-Stationen

Jetzt zunehmend (und auch in den ILROG-Guidelines empfohlen):

- IS-RT (Involved Site): unmittelbar befallene LK-Stationen + Sicherheitssaum

- IN-RT (Involved Node): unmittelbar befallene LK + minimaler Sicherheitssaum (= IS-RT bei optimaler Bildgebung z. B. mit PET-CT der initial befallenen LK vor jeglicher Therapie und nach ChT jeweils möglichst in Bestrahlungsposition)

TBI: Ganzkörperbestrahlung

TSEB: Ganzhautelektronenbestrahlung

Bestrahlungsvolumina im Rahmen der RT-Planung

Primäre RT (z. B. nmNHL Stadium I + II): CTV: bei primärer RT sollten größere Sicherheitssäume als nach ChT berücksichtigt werden, um den subklinischen Befall sicher abzudecken.

RT nach ChT (z. B. hmNHL-konsolidierend, auf E-Befall und auf initialen Bulk) als IS-RT:

- GTV: Prä-ChT GTV als Grundlage.
- CTV umschließt das Prä-ChT GTV unter Berücksichtigung anatomischer Grenzen und ggf. Anpassung an veränderte Anatomie (Gewichtsab-/zunahme, Verlagerung von Organen) sowie Berücksichtigung subklinischer Ausbreitungsmuster und der naheliegenden OAR.

RT auf PET-pos. Restbefunde nach ChT:

- GTV: Post-ChT-GTV
- CTV: GTV + 1,5 cm (größere Sicherheitssäume z. B. bei beweglichen Volumina in Thorax/Abdomen berücksichtigen)

Allgemein:

- ITV: vornehmlich bei beweglichen ZV in Thorax und Abdomen IGRT-Konzepte.
- PTV umschließt das CTV oder ITV mit entsprechendem Sicherheitssaum, i. d. R. mind. 1 cm bis zu 3 cm kraniokaudal unter Berücksichtigung von Lagerungsungenauigkeiten, Set-up-Unsicherheiten und Beweglichkeit der Zielvolumina.

Bestrahlungsdosis

Fraktionsdosis: 1,8–2 Gy

Gesamtdosis:

- Indolent: (24–)30 Gy, palliativ evtl. 2×2 Gy
- Aggressiv nach voll dosierter ChT:
 - Konsolidierend/PET-pos. Restbefunde/auf initiale Bulky Disease/E-Befall: 40 Gy
 - Bei Rezidiven, refraktärer Erkrankung und nicht voll dosierter ChT: 40–50 Gy

Bestrahlungsplanung

- 3-D-Bildgebung/Bestrahlungsplanung (CT oder PET-CT oder MRT) in 3–5 mm Schichtdicke in den befallenen Körperregionen, ggf. orales und/oder i. v. KM
- Ggf. 4-D-Bildgebung oder Atemanhalt (DIBT)
- Angemessene/geeignete Lagerung, Immobilisierung (ggf. Thermoplastmaske im Kopf-Hals-Bereich)
- Bildfusion mit prätherapeutischer Bildgebung
- RT-Beginn i. d. R. 4 Wo. nach ChT

RT-Technik

- Ziel: möglichst max. Schonung des nicht befallenen Gewebes (Langzeittoxizität minimieren)
- In der Regel als IMRT, jedoch in manchen Fällen konventionelle APPA-Technik sinnvoller zur max. Schonung der OAR
- Rolle der Protonentherapie bislang nicht definiert
- Wenn möglich mit IGRT zur Minimierung des CTV-PTV-Margins

Historische Bestrahlungsvolumina:

Extended-Field-Definitionen

Mantelfeld

- Superior: Mastoidspitze und 1 cm oberhalb des Kinns, Feldgrenze 1 cm oberhalb und parallel zur Unterkiefer-Untergrenze (**cave:** bei Lagerung Kopf überstrecken, sodass UK senkrecht auf Tisch)
- Inferior: Unterkante BWK 10; ggf. Modifikation je nach Lage des abdominellen Bades
- Lateral: vollständiger Einschluss der axillären LK. Standard-Ausblockungen (Humerus/Rückenmark etc. > Kap. 24).

Minimantel

Mantelfeld mit Untergrenze an der Carina. Diese Variante des Mantelfelds wurde in manchen Protokollen verwendet und vermeidet die RT des mittleren und unteren Mediastinums sowie der hilären LK. Obergrenze wie üblich bis Mandibula (1 cm oberhalb des Kinns) + Mastoid.

Waldeyer

- **Kleiner Waldeyer:** wenn LK oberhalb des Kehlkopfs oder wenn Tonsille befallen, 4 × 4 cm lateral opponierend, wie beim Morbus Hodgkin

- Superior: Jochbogen/Nasopharynxdach/Boden Keilbeinhöhle
- Inferior: Obergrenze Mantelfeld, Blendendrehung wegen Divergenz
- Dorsal: Tragus/Wirbelkörpervorderkante
- Ventral: 4 cm vor Tragus, hinter Molaren
- **Großer Waldeyer:** okzipitale, aurikuläre, submandibuläre LK, Feld wie Nasopharynx + Schädelbasis unter Hypophyse mit Mundblock, Mantelfeld von kranial verkürzen wegen Feldanschluss (am Hals günstiger), Rückenmarkzapf bei konventioneller RT-Technik nicht vergessen

Abdominelles Bad

Alleinige Großfeldtechnik:

- Superior: Zwerchfell
- Inferior: ggf. Leiste bzw. Beckenboden (Foramina obturatoria)

Dorsaler Nierenblock ab 12 Gy bei AP/PA-RT, wenn 30 Gy als GD angestrebt sind, ab 13,5 Gy bei 25 Gy angestrebter GD. Ab 25 Gy dorsale und ventrale Leberblöcke Fraktionierung 5 × 1,5 Gy, bis GD 25 oder 30 Gy. Boost auf makroskopische Manifestationen.

- **Stanford-Dreiwege-Technik:** zunächst gesamtes Abdomen ap/pa bis 15 Gy. Der rechte Leberlappen wird von ventral und dorsal ausgeblockt. Dann weiter bis 30 Gy in asymmetrischer Teilung, oben seitlich opponierende Felder vor Wirbelsäule und Nieren, unten ap/pa. Dann unten breites umgekehrtes Y bis 44 Gy unter individueller Nierenschonung von dorsal. Diese Technik erlaubt in Teilbereichen höhere Gesamtdosen.
- **Modernes Konzept:** Rotations-IMRT (VMAT/RapidArc/Tomotherapy).

Beim abdominellen Bad generell ggf. an Hodenkapitel denken!

Umgekehrtes Y

Historische knöcherne Landmarks:

- Superior: Unterkante BWK 10
- Inferior: Einschluss femorale und Leisten-LK, d. h. 5 cm unterhalb des Trochanter minor
- Lateral: im oberen Feldbereich Querfortsätze der Wirbelkörper (8–10 cm Feldbreite, nicht vergrößerte LK überragen Querfortsätze nicht, ggf. mit 1 cm Sicherheitssaum breiter bei vergrößerten LK)

• **Kranial:** Einschluss von Milzstiel oder Milz
Im unteren Feldbereich kommen Y-Schenkel am Unterrand von LWK 4 zusammen. Lateraler Rand ist laterales Drittel der Inguinalfalte (= Pfannenda-cherker) bzw. weiter kaudal Mitte des Femurs. Etwa 1 cm Hautsaum am medialen Oberschenkel stehen lassen. Zentral Beckenblock, der Rektum/Harnblase und evtl. in die Mittellinie verlagerte Ovarien schützt.

Paraaortal (Spaten)

Unterkante BWK 10 bis Unterkante L5 oder S1, Breite s. umgekehrtes Y.

Involved-Field-Definition

Abhängig vom Primärbefall (gemäß ARO 98/1)

- **Waldeyer:** Oropharynx einschließlich submandibulär und zervikal bis in Höhe des Zungenbeins
- **Zervikal:** submental, submandibulär, zervikal und supra- und infra-klavikulär
- **Supraklavikulär:** submandibulär, zervikal, supra- und infra-klavikulär
- **Axillär:** Axilla unter Einschluss der Klavikula bis 5./6. Rippe; bei beidseitigem Befall auch Einschluss der Supraklavikularregion beidseits in das Zielvolumen
- **Mediastinal:** befallene Region einschließlich Sicherheitsabstand
- **Paraaortal:** wie paraaortal Extended Field
- **Iliakal:** iliakale LK
- **Inguinal/hochfemorale:** wie inguinal/hochfemorale Teil des umgekehrten Y

27.6 Übersicht über die historischen Klassifikationen der NHL-Kiel-Klassifikation

Klassifikation nach Zelltyp, 1990.

- **B-Zell-Lymphome (90 %):**
 - Niedrigmaligne (nm): B-CLL, Haarzellleukämie, zentroblastisch-zentrozytisch (cb-cc), lymphoplasmazytisch (Morbus Waldenström)
 - Hochmaligne (hm): zentroblastisch (cb), immunoblastisch, großzellig-anaplastisch, Burkitt
- **T-Zell-Lymphome (10 %):**
 - Niedrigmaligne (nm): T-CLL, Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom

- Hochmaligne (hm): pleomorph-großzellig, großzellig-anaplastisch, immunoblastisch, lymphoblastisch

27.6.1 Working Formulation

Klassifikation nach Wachstumsform, Zelltyp (1982).

- **Low grade:**
 - Kleinzellig-lymphozytisch (CLL)
 - Follikulär kleinzellig: follikulär Grad I (entspricht cb-cc)
 - Follikulär gemischtzellig: follikulär Grad II (entspricht cb-cc)
- **Intermediate grade:**
 - Follikulär-überwiegend großzellig: follikulär Grad III (entspricht **nicht** cb-cc)
 - Diffus kleinzellig
 - Diffus gemischtzellig
 - Diffus großzellig
- **High grade:**
 - Großzellig-immunoblastisch
 - Lymphoblastisch (lymphozytäre Leukämie),
 - Kleinzellig (Burkitt- und Nicht-Burkitt-Typ)

LITERATUR

Campbell BA, Voss N, Woods R, et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer* 2010;116(16):3797–806.

Dreyling M, Geisler C, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii83–92.

Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017 Nov;4(11):e510–23.

Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol* 2013;24(3):561–76.

Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(4):457–63.

Illidge T, Specht L, Yahalom J, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma

- Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(1):49–58.
- Lowry L, Smith P, Qian W, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 2011;100(1):86–92.
- Ng AK, Dabaja BS, Hoppe RT, Illidge T, Yahalom J. Re-Examining the Role of Radiation Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Modern Era. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1443–7.
- Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol* 2008;9(5):435–44.
- Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9(2):105–16.
- Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. 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 Oncol* 2010 Nov;11(11):1036–47.
- Verhappen MH, Poortmans PM, Raaijmakers E, Raemaekers JM. Reduction of the treated volume to involved node radiation therapy as part of combined modality treatment for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 2013 Oct;109(1):133–9.

28.1 Allgemeines

28.1.1 Plasmozytisches Lymphom/ Plasmozytom/multiples Myelom

Vorkommen

Häufigste Plasmazellerkrankung, dritthäufigste hämatologische Neoplasie, 1 % aller Krebserkrankungen. *Altersgipfel*: 70 Jahre. *Inzidenz*: $5/10^5$, Männer : Frauen 1,3 : 1.

Risikofaktoren

- Petroleumprodukte, Pestizide
- Strahlung
- MGUS (s. u.)

Charakteristika

Geht von Plasmazellen aus, wird nach WHO als Lymphom klassifiziert, obwohl nur selten eine Lymphadenopathie vorkommt, fehlende B-Zell-Antigene (CD34–), M-Gradient, M-Protein (Paraprotein) in 99 % der Fälle (komplette γ -Globuline [IgG, IgA, IgM, IgD], Fragmente [Bence-Jones-Proteine], Kryoglobuline [IgM]), manchmal Hyperviskositätssyndrom (Morbus Waldenström > [Kap. 28.3.2](#)), amyloidotische Ablagerungen in zahlreichen Organen.

- **Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)**: M-Protein < 3 g/dl, < 10 % Plasmazellen im KM. Geht dem Plasmozytom in der Regel immer voraus. Im Alter ≥ 50 Jahren haben 1 %, ≥ 70 Jahren 3 % der Bevölkerung ein M-Protein. 80 % davon zeigen keine weitere Pathologie, insgesamt 10–20 % (1 %/Jahr) entwickeln eine maligne B-Zell-Erkrankung, meist ein Plasmozytom.
- **Asymptomatisches (smouldering) Myelom (SMM)**: M-Protein > 3 g/dl, 10–60 % Plasmazellen im KM. Keine Organbeteiligung.
- **Multiples Myelom (generalisiert)**: > 10 % Plasmazellen im KM und/oder monoklonales Protein

im Serum und/oder monoklonales Protein im Urin und Endorganschäden. Knochenszintigramm wertlos, da nur selten osteoplastische Läsionen.

Sonderformen:

- **Solitäres Plasmozytom (singulär)**: etwa 5 % der Plasmazellerkrankungen. Singuläre medulläre oder extramedulläre Manifestation, Knochenmarkstanz und MR von Wirbelsäule und Becken sind an den übrigen Stellen negativ. Kein oder geringer M-Gradient in Serum/Urin. Durch RT kurabel, 50 % der initial solitären medullären Manifestationen rezidivieren jedoch generalisiert, wohingegen das extramedulläre solitäre Plasmozytom häufig indolent bleibt und seltener generalisiert. 90 % der solitären extramedullären (Weichteil-)Plasmozytome treten im Bereich der Schleimhäute des oberen Respirationstraktes, insbesondere im Kopf-Hals-Bereich auf.
- **Asekreitorisches Plasmozytom**: kein M-Gradient in Serum/Urin, kein Nachweis klonaler Plasmazellen > 10 % im KM, Organmanifestationen vorhanden.
- **POEMS Syndrom**: seltenes Krankheitsbild auf der Grundlage einer Plasmazellerkrankung. Geht immer mit einer Polyneuropathie und einer MGUS einher. Weitere Haupt- und Nebenkriterien variieren (sklerotische Knochenläsionen, erhöhte VEGF-Spiegel, Castleman Disease, Lymphadenopathie, Endokrinopathie, Hautveränderungen, Ödeme, Thrombozytose und andere). Liegen nur osteosklerotische Befunde vor, kann die alleinige RT zu CR führen. Bei ausgedehnten Manifestationen erfolgt die Therapie analog dem multiplen Myelom.

28.1.2 Lymphoplasmozytisches Lymphom (LPL)/Immunozytom/ Morbus Waldenström

Vorkommen

Altersgipfel: 73 Jahre. *Inzidenz*: $5/10^5$, Männer : Frauen 1,9 : 1.

Charakteristika

Niedrigmaligne B-Zell Neoplasie im KM, aber auch in LK und Milz, hochmolekulares IgM-Paraprotein, Hyperviskositätssyndrom (15%; mögliche Symptome: Seh- und Gedächtnisstörungen, Schwindel, Angina pectoris/abdominalis, Blutungsneigung). Im Gegensatz zur CLL nur in 30% leukämische Zellaussaat und nicht immer Knochenmarkinfiltration.

Risikofaktoren

- Genetisch
- Autoimmunphänomene
- MGUS

28.2 Staging

28.2.1 Multiples Myelom

Definition des therapiebedürftigen multiplen Myeloms bei > 10% klonaler Plasmazellen im KM oder durch Biopsie nachgewiesenes Knochen- oder extramedulläres Plasmozytom und mindestens einem CRAB-Kriterium:

- C: Serumkalzium < 11 mg/dl
- R: Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2 mg/dl oder Krea-Clearance < 40 ml/min)
- A: Anämie (Hb < 10 g/dl)
- B: mind. eine Osteolyse

Historische Stadieneinteilung nach Durie und Salmon, spiegelt in etwa die Tumormasse wider:

- **Stadium I:** Hb > 10 g/dl **und** normales Serumkalzium **und** normale Knochenstruktur **und** IgG < 5 g/dl **und** IgA < 3 g/dl **und** Urinleichtketten < 4 g/24 h
- **Stadium II:** weder Stadium I noch Stadium III
- **Stadium III:** Hb < 8,5 g/dl **oder** Serumkalzium > 12 mg/dl **oder** fortgeschrittene Osteolysen **oder** IgG > 7 g/dl **oder** IgA > 5 g/dl **oder** Urinleichtketten > 12 g/24 h

28.2.2 Morbus Waldenström

Aufgrund des nach WHO definierten obligaten KM-Befalls, liegt immer ein Stadium IV nach Ann Arbor vor.

28.3 Therapie

28.3.1 Plasmozytom

Therapieindikation (> [Kap. 28.1.1](#)) mehr oder weniger erst bei Organmanifestation.

Patienten < 65 Jahre, bei fitten Patienten ohne wesentliche Komorbiditäten auch bis 75 Jahre:

HD-Tx mit Melphalan und autologe PBSZT. Die allogene PBSZT sollte nur bei jüngeren Hochrisikopatienten innerhalb von Studien durchgeführt werden.

1. Bortezomib-basierte Induktions-ChT (Bortezomib, Dexamethason, Cyclophosphamid)
2. Cyclophosphamid-basierte Stammzellmobilisierung und Stammzellapherese
3. Melphalan-basierte HD-ChT mit autologer Stammzelltransplantation (SZT), bei fehlender CR erneute HD-ChT („Tandem-Transplantation“)
4. Gegebenenfalls Lenalidomid-Erhaltung (Stellenwert wird noch in Studien überprüft)

Patienten, die sich nicht für eine HD-Therapie eignen:

- Melphalan + Prednison + Thalidomid oder
- Melphalan + Prednison + Bortezomib oder
- Lenalidomid + Prednison oder
- Melphalan + Prednison (altes Schema)

Allgemein Bisphosphonate:

Prophylaktische und/oder symptomatische (Hyperkalzämie/Schmerzen/Osteolysen) Therapie mit Zoledronsäure 4 mg i. v. (**cave:** Niereninsuffizienz, Kieferosteonekrose) monatlich als Langzeittherapie.

28.3.2 Morbus Waldenström

Asymptomatische Patienten: Watch and Wait

Symptomatische Patienten:

- Hyperviskositätssyndrom: Plasmapherese
- Kein Hyperviskositätssyndrom: Immun-Poly-ChT (z. B. R-CHOP, R-Benda, Dexamethason-Cyclophosphamid-R) oder R-Monotherapie bei älteren komorbiden Patienten

28.4 Radiotherapie

28.4.1 Plasmozytom

- **Disseminiertes Plasmozytom:** lokale palliative bzw. stabilisierende Bestrahlung; 24–30 Gy bei rein ossärem Befall und bis 39 Gy (3 Gy ED) bei

großem Weichteilanteil. Prinzipiell wird heute aufgrund der hocheffektiven Systemtherapie eher kleinvolumig bestrahlt, um die noch vorhandene Stammzellreserve für eine nachfolgende Systemtherapie nicht weiter einzuschränken.

- **Solitäres Plasmozytom:** RT ist Therapie der Wahl:
 - Extramedullär: 50 – 54 Gy, im Kopf-Hals-Bereich ggf. mit drainierenden LK, 50 % Heilungen mit alleiniger RT
 - Medullär 40 – 50 Gy lokal (Zielvolumen: ganzer Knochen. Sicherheitsabstand 2 – 3 cm seitlich)

28.4.2 Morbus Waldenström

Palliative Indikationen: Symptomatische oder kosmetisch störende Lokalisationen können wie bei B-CLL bestrahlt werden (GD 40 Gy; Paule, Radiother Oncol, 1985).

28.5 Ergebnisse

28.5.1 Plasmozytom

ISS-Score (Greipp, JCO, 2005) – erstellt an > 10.000 Patienten, gültig für Patienten weltweit, unabhängig von Alter, Therapiemodalität (konventionell vs. Hochdosis); ersetzt die prognostische Einschätzung der Salmon-Durie-Klassifizierung von 1975.

Prognose nach ISS-Score:

- I: β_2 -Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin ≥ 35 g/l: medianes OS: 62 Mon.
- II: β_2 -Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin < 35 g/l; oder β_2 -Mikroglobulin 3,5 – 5,5 mg/l: medianes OS: 44 Mon.
- III: β_2 -Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l: medianes OS: 29 Mon.

Mit den neuen HD-ChT-Protokollen mit autologer PBSZT wird mit einem mittleren OS von 10 Jahren gerechnet, aktuell nach > 10 Jahren ca. 15 % rezidivfrei.

28.5.2 Morbus Waldenström

Prognose nach ISS-Score: ISSWM

Umfasst: Alter ≥ 65 J., Hb ≤ 11 g/dl, Thrombozyten $\leq 10^5/\mu\text{l}$, β_2 -Mikroglobulin > 3 mg/l, monoklonale Proteinkonzentration > 70 g/l

- Niedrig: 0 – 1 Risikofaktor und Alter < 65 J.: 5-Jahres-OS 87 %
- Intermediär: 2 Risikofaktoren oder Alter ≥ 65 J.: 5-Jahres-OS 68 %
- Hoch: ≥ 3 Risikofaktoren: 5-Jahres-OS 36 %

28.6 Neue Trends

- **Thalidomid** (Immunmodulator): 70 % Ansprechen mit Prednison im Rezidiv, 40 % Response bei ChT-refraktären Patienten, 80 % Ansprechen bei Kombination mit ChT und Prednison bei ChT-refraktären Patienten. Nebenwirkungen: Thromboserisiko, Müdigkeit, Polyneuropathie. Angestrebte Dosierung: 200 mg p. o. z. N.
- **Lenalidomid** (Immunmodulator) Weiterentwicklung des Thalidomid, verursacht weniger Polyneuropathie, jedoch mehr Myelosuppression; hochsignifikante Verbesserung des PFS nach HD-ChT oder initialer ChT
- **Pomalidomid** (Immunmodulator der 3. Generation): wird vor allem bei refraktärer Erkrankung eingesetzt
- **Bortezomib** (Proteasom-inhibitor): wird in der First- und Second-Line-Therapie eingesetzt, Kombination mit Dexamethason und anderen ChT, verursacht häufig Polyneuropathien
- **Carfilzomib** (Proteasom-inhibitor der 2. Generation), verursacht weniger Polyneuropathie, wird vor allem bei refraktärer Erkrankung eingesetzt
- **Panobinostat** (Histondeacetylase-Inhibitor): wird vor allem bei refraktärer Erkrankung eingesetzt

29.1 Allgemeines

Hauttumoren gehören zu den häufigsten Tumoren. Die überwiegende Mehrzahl ist benigne (Fibrome, Acrochordone, Naevi, Angiome etc.) und erfordert keine zwingende Therapie. Bösartige Hauttumoren (malignes Melanom, Spinaliom, Basaliom) nehmen seit Jahren in der Inzidenz zu. Kritiker behaupten, dass dies der zunehmenden Beteiligung am Hautkrebscreening und der dabei vermehrten Zahl an falsch diagnostizierten Vorläuferläsionen geschuldet sei. Für diese These spricht ebenfalls die sinkende Mortalität.

29.2 Melanom

29.2.1 Vorkommen

Nur ca. 10 % aller Hauttumoren, aber 70 % der Letalität.

Altersgipfel: 30–60 Jahre. **Inzidenz:** Bei weißen Männern 27/100.000, bei weißen Frauen 17/100.000. Inzidenz in der afroamerikanischen/schwarzen Bevölkerung 1/100.000. Bei Männern manifestiert sich das Melanom mehr am Rücken, bei Frauen mehr an der unteren Extremität, bei Nichtkaukasiern häufiger an Nagelbett, Hand- und Fußflächen sowie Schleimhäuten.

Abgrenzung zu gutartigen Läsionen mit **ABCDE-Regel** (engl. Asymmetry, Border, Color, Diameter, Evolution [= Veränderung bestehender Läsionen]).

29.2.2 Risikofaktoren

- „Keltischer“ Hauttyp (Typ I): helle Haut, rotes oder hellblondes Haar, blaue Augen, Sommersprossen, keine Bräunung bei chronischer Exposition
- **UV-Exposition:**
 - Inzidenzassoziation **UVB** > UVA.
 - Besonderes Risiko durch blasenbildende **Sonnenbrände** in Kindheit und Jugend

(Faustregel: Melanome → relevant ist die stattgehabte intensiv-aktuelle Exposition, Nichtmelanome → relevant ist die kumulative Exposition).

- Die Effizienz von Sonnenschutzmitteln in der Prophylaxe ist bisher nicht sicher belegt.
- Immunsuppression (relatives Risiko ~4)
- Verwandte 1. Grades mit Melanom (bei 10 % der Patienten; relatives Risiko ~10); familiäre Cluster, z. B. bei p16-Mutation, die aber auch bei nicht familiären Fällen beobachtet wird
- Melanom in der Anamnese
- > 50 Nävuszellnaevi (NZN)
- Mindestens 1 (NZN) > 5 mm
- Großer kongenitaler oder dysplastischer Nävus

29.2.3 Prognose und Stadien

Wichtigster Prognosefaktor: Tumordicke, daher immer Full-thickness-Biopsie. Immer Clark-Level und Breslow-Dicke angeben, da identische Dicken bei unterschiedlicher Penetration bezogen auf die Schichten unterschiedliche Prognose haben.

- Breslow: Angabe der größten Tiefenausdehnung in Millimeter.
- T-Klassifikation: Ergibt sich aus der jeweilig ungünstigsten Ausprägung von Clark-Level oder Breslow-Dicke (> [Tab. 29.1](#)).
- AJCC-Stadien-abhängiges Überleben:
 - > [Tab. 29.1](#) zeigt in gekürzter Form das AJCC-Stadien-abhängige Überleben (8. Fassung, 2018).

Immunhistochemische Marker:

- S100 (unspezifisch)
- HMB 45 (100 % spezifisch, nur 80 % sensitiv)

INFO

Marker bei MUP (Melanoma of Unknown Primary Origin)

Annahme des Vorliegens von Metastasen eines Melanoms bei unbekanntem Primärtumor nur, wenn immunhistochemisch S100/HMB45 pos. und Zytokeratin/CEA neg.

Tab. 29.1 Stadieneinteilung beim malignen Melanom (AJCC 2017) und 5-Jahres-Überleben

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)	5-Jahres-Überleben
0	In-situ-Tumoren	Keine	Keine	100 %
IA	< 0,8 mm, ohne Ulzeration	Keine	Keine	99 %
IB	< 0,8 mm mit Ulzeration oder 0,8–1,0 mm mit oder ohne Ulzeration	Keine	Keine	97 %
IIA	> 1–2 mm mit oder ohne Ulzeration	Keine	Keine	94 %
	> 2–4 mm, ohne Ulzeration	Keine	Keine	
IIB	> 2–4 mm mit Ulzeration	Keine	Keine	87 %
	> 4,0 mm, ohne Ulzeration	Keine	Keine	
IIC	> 4 mm mit Ulzeration	Keine	Keine	82 %
IIIA	≤ 1,0 mm mit oder ohne Ulzeration > 1–2 mm ohne Ulzeration	1–3 Mikrometastasen	Keine	93 %
IIIB	> 1–2 mm mit Ulzeration > 2–4 mm ohne Ulzeration	≤ 3 Makrometastasen oder 1 isolierte In-transit- oder Satelliten-Metastase	Keine	83 %
IIIC	Bis > 4,0 mm mit Ulzeration	Bis 4 oder mehr klinisch okkulte; 4 oder mehr und 1 davon klinisch nachgewiesen; 2 oder mehr kli- nisch okkulte oder klinisch nach- gewiesene und/oder das Auftreten beliebig vieler verbackener Knoten und In-transit- oder Satelliten- Metastasen	Keine	69 %
IIID	> 4 mm mit Ulzeration	4 oder mehr klinisch okkulte; 4 oder mehr und 1 davon klinisch nachgewiesen; 2 oder mehr klinisch okkulte oder klinisch nachgewiese- ne und/oder das Auftreten beliebig vieler verbackener Knoten und In- transit- oder Satelliten-Metastasen	Keine	32 %
IV			Vorhanden	bis ca. 10 %

29.2.4 Histologie

- Superfiziell spreitend: 70 %
- Nodulär: 15 % (meist tiefere Penetration)
- Akral lentiginös: 10 % (8 % bei Kaukasiern, aber mit 60 % häufigstes bei Dunkelhäutigen)
- Lentigo maligna: 5 % (gute Prognose)

29.2.5 Therapie

Primäre operative Therapie

Exzision mit Sicherheitsabstand. Folgende Empfehlungen zum Sicherheitsabstand in Abhängigkeit von der Tumordicke (Breslow) sind sinnvoll:

- Melanoma in situ: 0,5 cm
 - Tumor < 2 mm: 1 cm
 - Tumor > 2 mm: 2 cm
- Lymphadenektomie (LAD):
- **Vor jeder LAD steht eine rein diagnostische Sentinel-LK-Biopsie bei > 1 mm Tumordicke. Rationale für Sentinel-LK-Biopsie:** diagnostische Sicherheit über eine erfolgte lymphogene Metastasierung. Insgesamt kein Überlebensvorteil für LK-Dissektion bei Befall des/der Sentinel-LK mit Mikrometastasen oder Einzelzellen ([Leiter et al., Lancet Oncol, 2016](#)). Auch bei intermediären Melanomen bis 3,5 mm hat die LAD nach positiver Sentinel-LK-Biopsie keinen Einfluss auf das

Gesamtüberleben (Morton et al., NEJM, 2006). Risikofaktoren können verwendet werden, um das Risiko von Metastasen in Nicht-Sentinel-LK einzugrenzen, erlauben aber noch keine standardisierte Anwendungsempfehlung. Die wichtigsten Risikofaktoren sind der maximale Metastasendurchmesser, die Kapselinfiltration und die Tiefenausdehnung im Sentinel-LK, die Anzahl der betroffenen Sentinel-LK, die Dicke und Ulzeration des Primärtumors.

- **Bei negativem SLK:** keine LAD
- **Bei positivem SLK:** therapeutische LAD
- Bei **klinisch positiven LK** sowie **ab dem Stadium IIIB und IIC** ist die therapeutische Lymphadenektomie empfohlen.

Primäre Radiotherapie

Allgemeines:

- Die RT spielt (mit Ausnahme von uvealen Melanomen) in der Primärtherapie eine untergeordnete Rolle.
- Prinzipiell „schultern“ Melanomzelllinien sehr stark im Zellüberlebens-Assay (= in vitro), d. h. sie weisen eine ausgeprägte Reparaturkapazität für niedrige Dosen auf (→ Rationale für erhöhte Einzeldosen, z. B. 2,5 Gy wie in der initialen RTOG-Studie; Sause, IJROBP, 1991) oder 2,4 Gy analog TROG (Henderson, Lancet Oncol, 2015).

Indikationen für die primäre RT:

- **Uveale Melanome:** s.u.
- Die **Lentigo maligna** (In-situ-Melanom) kann bei älteren Patienten mit hohen Kontrollraten (> 90 %) z. B. mit 10×10 Gy oder 5×7 Gy Orthovolt behandelt werden, wenn eine mikrografische Operation nicht möglich ist (Harwood, IJROBP, 1983).
- **Superfiziell spreitende Melanome** bei älteren Patienten können mit Kontrollraten von > 80 % primär bestrahlt werden (z. B. 3×4 Gy/Wo. bis 54 Gy; Tsang, Arch Dermatol, 1994).
- **Sinonasale Melanome** im HNO-Bereich: 50 % Kontrolle mit $15 - 16 \times 3,4$ Gy (50 – 55 Gy, Gilligan, Br J Radiol, 1991).
- Ansonsten lediglich palliative Indikation zur primären RT.

Adjuvante Radiotherapie

Zur Verbesserung der Tumorkontrolle der Lymphknotenstationen sollte eine postoperative adjuvante

Radiotherapie **bei Vorliegen mindestens eines** der folgenden Kriterien durchgeführt werden:

- 3 befallene Lymphknoten
- Kapseldurchbruch
- Lymphknotenmetastase > 3 cm (auch bei Konglomeratmetastasen)
- Lymphogenes Rezidiv

Dosiskonzepte:

- Aktuell übliches Konzept analog der **ANZMTG/TROG-Studie:** $20 \times 2,4$ Gy (GD 48 Gy; Henderson, Lancet Oncol, 2015). Dadurch nahezu Halbierung der Lokalrezidivrate (von 39 auf 21 %), allerdings ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben und mit dem Risiko eines Lymphödems (~ 5 %). Für eine grafische Zusammenstellung der üblichen Felddefinitionen siehe [Burmeister et al., Radiother Oncol, 2006](#).
- Das beste Outcome nach adjuvanter RT wird bei **Melanomen im Kopf-Hals-Bereich** erzielt: Die alleinige RT der zervikalen LAW mit 5×6 Gy jeden 2. Tag erzielte in der MD-Anderson-Studie 93 % lokale Kontrolle bei positivem Sentinel ohne Neck Dissection (Ballo, Haed Neck, 2005).
- Höchste Toxizitätsraten bei inguinalen Feldern (v. a. bei adipösen Patienten 50 – 80 % Risiko für Lymphödeme).
- Alternatives Konzept: 50 – 60 Gy in konventioneller Fraktionierung ($5 \times 1,8 - 2,5$ Gy/Wo.).

Adjuvante Immuntherapie

- **Patienten im Tumorstadium IIA/B/C** kann eine **adjuvante Interferontherapie** mit Interferon-alpha-2b angeboten werden. Im Stadium IIA kann eine niedrig dosierte adjuvante Interferontherapie angeboten werden ($3 \times$ Mio. IE/Wo.). Das individuelle Therapieschema sollte unter sorgfältiger Abwägung von zu erwartendem klinischem Vorteil und möglichen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität mit betroffenen Patienten diskutiert werden.
- **Patienten im Tumorstadium IIIA/B/C/D** sollten eine **adjuvante Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren** (Dabrafenib und Trametinib) oder **PD-1-Antikörpern** (Nivolumab, Pembrolizumab) erhalten. Bei Patienten im Stadium IIC ist eine Off-label-Therapie zu erwägen.

Therapie des lokal fortgeschrittenen/ lokal rezidierten Melanoms

Bei operablen Haut- und subkutanen Metastasen:

- Wiederholte Resektion (R0 anstreben), alternativ besonders bei drohend ulzerierenden Haut- und subkutanen Metastasen abrasiver CO₂-Laser, ggf. in Kombination mit topischem Imiquimod
- **Adjuvante RT** des erweiterten Tumorbetts bedenken

Bei inoperablen Haut- und subkutanen Metastasen:

- **Primäre Bestrahlung** (s. o.)
- Intraläsionäre Injektionen mit Talimogene-Larherparepvec (T-VEC) oder Interleukin-2
- Elektro-ChT Bleomycin oder Cisplatin
- Isolierte, hypertherme Extremitätenperfusion, z. B. mit Melphalan; besonders bei multiplen, rasch rezidivierenden Haut- und subkutanen Metastasen der Extremitäten; Remissionsrate bis zu 40 %

Metastasiertes Melanom

Aktuelle Übersicht (Eigentler, JDDG, 2016): Für Therapieentscheidungen grundsätzlich immer einen interdisziplinären Tumorboard-Beschluss herbeiführen. Die Resektion von Fernmetastasen sollte in Betracht gezogen werden, wenn sie technisch als R0-Resektion machbar und in der Gesamtsituation sinnvoll ist.

Zielgerichtete Therapie:

- Bis zu 50 % aller kutanen Melanome weisen eine spezifische Mutation im BRAF-Gen auf; die weitest häufigste Mutation ist BRAF-V600E. Bei Nachweis einer BRAF-V600E-Mutation im Tumorgewebe sollte eine Therapie mit einem **BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor** durchgeführt werden. Die Ansprechraten liegen bei bis zu 70 %, eine Verlängerung des Gesamtüberlebens auf über 24 Monate kann erreicht werden. Aktuell liegen keine Daten zur besten sequenziellen Therapie von BRAF-/MEK-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren vor.
 - Aktuell zugelassene Kombinationen aus BRAF- und MEK-Inhibitor sind Vemurafenib + Cobimetinib, Dabrafenib + Trametinib und Encorafenib + Binimetinib
 - **Cave:** Therapiepausen unter BRAF-/MEK-Inhibition und Bestrahlung (s.u.)

- Bei Vorliegen einer c-KIT-Mutation im Tumorgewebe kann ein **c-KIT-Inhibitor** (Imatinib) gegeben werden.

Immuntherapie: Beim inoperablen, metastasierten Melanom kann eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren gegeben werden. **PD-1-Antikörper (Nivolumab, Pembrolizumab)** oder deren Kombination mit **CTLA-4 Antikörper (Ipilimumab)** sind der Monotherapie mit Ipilimumab überlegen. Die Ansprechraten liegen bei über 40 %, die Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht mehr als 24 Monate. Für die Immunkombination in der Phase-III-Studie ist das mediane Gesamtüberleben zurzeit noch nicht erreicht. Gegenwärtig werden Kombinationen und Sequenzen der zielgerichteten Therapie und Immuntherapien in klinischen Studien überprüft. Darunter sind die Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitoren bzw. immunmodulatorischen Substanzen mit PD-1-Antikörpern besonders vielversprechend.

Radiotherapie im Stadium IV: > Kap. 31, palliative Radiotherapie.

Sonderfall: Radiotherapie von Melanom-Hirnmetastasen:

- Prinzipiell immer SRS prüfen (Konzept analog RTOG 9005: 24 Gy für Tumoren ≤ 2 cm, 18 Gy bei 2,1 – 3 cm und 15 Gy bei 3,1 – 4 cm), da vermutlich verstärkt immunisierende Effekte in Kombination mit Immuntherapeutika auftreten (Silk, ASCO 2015; Herskind, Front Oncol, 2017).
- Auch bei multiplen Metastasen besteht keine zwingende Indikation für eine Ganzhirn-RT, wenn die erwartete Lebenszeit länger als 3 Monate beträgt.

Sonderfall: Therapiepausen unter BRAF-/MEK-Inhibition und Bestrahlung: Risiko der erhöhten Toxizität unter Einnahme von BRAF- und MEK-Inhibitoren (Vemurafenib/Cobimetinib, Dabrafenib/Trametinib). Aktuelle Konsensus-Empfehlung der ECOG ([Anker, IJROBP; 2016](#)): Therapiepause von BRAF Inhibitoren (Vemurafenib, Dabrafenib):

- **Konventionelle RT:** Pause mind. 3 d vor bis mind. 3 d nach der RT
- **SRS:** Pause mind. 1 d vor bis mind. 1 d nach der SRS

Chemotherapie: Die ChT spielt nahezu keine Rolle mehr in der Melanomtherapie. Die Monotherapie mit Dacarbazin (= DTIC) erzielt Ansprechraten

von lediglich 10 – 20 % und erreicht dabei keine Verlängerung des Gesamtüberlebens. DTIC war vor Zulassung der neuen Immun- und zielgerichteten Therapeutika die Standardtherapie beim inoperablen, metastasierten Melanom und wird heute nur noch selten und in späteren Therapielinien angewendet. Dies gilt ebenso wie für weitere Chemotherapeutika (Carboplatin/Paclitaxel, Fotemustin, Temozolomid, Gemcitabin, Treosulfan u. a.).

29.3 Basaliom und Plattenepithelkarzinom

29.3.1 Basalzellkarzinom (= Basaliom)

Häufigster bösartiger Tumor der Haut, *Inzidenz*: 100/100.000, damit 4-mal häufiger als ein kutanes Plattenepithelkarzinom, *Altersgipfel*: 60 – 80 Jahre.

45 % 5-Jahres-Inzidenz (kumulativ) von neuen Basaliomen nach dem ersten Tumor. Wächst lokal destruierend, Metastasierung ist extrem selten. Die Mortalität beträgt < 1 %.

Therapie

Beste Heilungsrate durch **schnittrandkontrollierte Exzision** (Sicherheitsabstand wenige Millimeter i. d. R. ausreichend). Rezidivrate < 1 % (bei inkompletter Resektion 33 ; **ca**ve: multilokuläre Basaliome, sklerodermiforme Basaliome).

Alternative Therapiemöglichkeiten (RT, Laserablation, Kryochirurgie, Elektrodesikkation) sind in etwa äquivalent:

- Radiatio: indiziert bei primärer Inoperabilität, nach R1/R2-Resektionen, bei kosmetisch ungünstiger Lage (Gesicht, Augenlid, Nase, Lippe, insbesondere wenn Patienten > 65 J.):
 - Technik: Sicherheitssaum von 0,5 – 1 cm, konventionell fraktionierte RT: **60 – 70 Gy, 2 Gy ED** mit Orthovoltphotonen (50 – 200 kV) oder Elektronen (3 – 10 MeV).
 - LAW niemals mitbestrahlen
 - Bei kleinen Tumoren in unkritischer Lage und hohem Alter der Patienten ggf. auch höhere ED z. B. 2 × 5 Gy/Wo. bis 40 – 50 Gy; Rezidivrate 2 – 40 % je nach Selektion
- Kryochirurgie/Elektrodesikkation: Rezidivrate 5 % bei geeigneten, flachen Tumoren, bei

ungeeigneten bis zu 30 %. Strenge Selektion ist demnach wichtig.

- Lokaltherapie mit topischem **Imiquimod** zugelassen bei flachen Rumpfhautbasaliomen.
- Bei inoperablen Basaliomen und/oder metastasiertem Basaliom ist die Anwendung des Hedgehog-Signalweg-Inhibitors **Vismodegib** zugelassen.

29.3.2 Kutanes

Plattenepithelkarzinom (= Spinaliom)

Risikofaktoren: UV-Exposition, Immunsuppression, HPV, chronische Wunden. 84 % der Plattenepithelkarzinome finden sich an Kopf und Hals (Sonnenterrassen).

Höchste Metastasierungsrate: Unterlippe, Ohr. Tumoren dieser Lokalisation tiefer als 6 mm zeigen eine Metastasierungsfrequenz von 74 %.

Therapie

Exzision: Beste Heilungsrate durch **schnittrandkontrollierte Exzision**. Kleine oberflächliche Läsionen sind potenziell mit Kryochirurgie/Kürettage therapierbar.

Radiatio:

- Indikationen zur postop. RT: R + , perineurale Ausdehnung, infiltrative/ulzerierende Spinaliome, Knochen- und Knorpelinvasion, extensive Skelettmuskelinvasion, ungünstige Histologie bzw. Rezidivsituation; Dosiskonzept analog Basaliom 60 – 70 Gy, jedoch **mind. + 1 cm Sicherheitsabstand**.
- **RT der Lymphabflusswege:** zumindest bei perineuraler Ausdehnung sicher, wohl vernünftigerweise auch bei den anderen Indikationen zumindest ipsilaterale LAW (50 – 54 Gy) miteinschließen.
- Bei gesicherten LK-Metastasen reicht bei < 3 cm Größe möglicherweise die Single-Modality (OP oder RT), bei > 3 cm OP + postop. RT.

29.3.3 In-situ-Karzinome der Haut

Aktinische Keratose, Morbus Bowen, Erythroplasie (mukosaler Morbus Bowen), Erythroplasie Queyrat (peniler Morbus Bowen), Keratoakanthom (rasches Wachstum, spontane Regression möglich).

Leukoplakie (Symptom eines möglichen Carcinoma in situ der Schleimhaut und Übergangsepithelien der Körperöffnungen): Exzision empfohlen, da bis zu 17 % Carcinoma in situ und zu 3 % Plattenepithelkarzinom.

Therapie: Flachexzision/Kürettage, Exzision, Kryochirurgie, Laserablation, topisch Diclofenac, Imiquimod, Ingenolmebutat, 5-FU.

29.4 Merkelzellkarzinom

29.4.1 Allgemeines

Kutanes neuroendokrines Karzinom. Assoziation mit dem Merkelzellpolyomavirus. **Altersgipfel:** ca. 70. Lebensjahr. Frühe Streuung v.a. in LK. Schlechteste Prognose aller primären Hauttumoren. **45–80 %** pos. LK, **22–54 %** M+ (möglicherweise deutlich höheres Risiko bei nicht erfolgter lokaler Kontrolle).

50 % in Kopf-Hals-Region, 40 % an den Extremitäten und 10 % am Körperstamm. 5-Jahres-Überlebensrate insgesamt ca. 65 % (Stadium I: A: 79 %, B: 60 %, Stadium II: A: 58 %, B: 49 %, C: 47 %, Stadium III: A: 42 %, B: 26 %, Stadium IV: 18 %).

Ungünstige prognostische Faktoren: männliches Geschlecht, fortgeschrittenes Tumorstadium, Lokalisation in der Kopf-Hals-Region und am Rumpf, höheres Lebensalter. TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach AJCC 2010 > [Tab. 29.2](#).

Therapie

Operation:

- Exzision, soweit anatomisch möglich, mit 2 cm Sicherheitsabstand

- Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
- Bei In-transit Metastasen soweit möglich R0-Exzision

Je nach Serie 25–90 % Lokalrezidive nach OP, meist innerhalb eines Jahres.

Radiotherapie:

- Bei primärer RT ohne OP oder R+:** ohne ChT 60–70 Gy in der Primarius/R+-Region (75–80 % lokale Kontrolle) und mind. 50 Gy im LAW-Gebiet anstreben; ggf. Hinzunahme einer ChT analog zu HNO-Konzepten (Poulsen 2003).
- Bei R0 und negativem Sentinel-LK:** adjuvante Radiatio der Primärtumorregion mit einer Gesamtdosis ≥ 50 Gy und des Lymphabflussgebietes mit einer GD von 50 Gy, ED 2 Gy. **Zielvolumen:** Primärtumor + 5 cm inklusive kompletter Narbe sowie 1. LK-Station (z. B. Kopf mit Hals-Lymphabflusswegen [bei Mittellinienbeteiligung bilateral], insbesondere wenn keine elektive LK-Dissektion erfolgt). **Dosierung Lymphabfluss:** 50 Gy adjuvant, bei R+ auch zervikal 60 Gy.
- Bei positivem SLN oder V. a. LK-Makrometastasierung:** radikale Lymphknotendissektion (TLND) und **adjuvante Radiatio** der Primärtumorregion und des Lymphabflussgebietes.

Chemotherapie:

Keine Empfehlung für adjuvante ChT bei Tumorfreiheit.

Im **Stadium IV:** Multimodale Ansätze, bestehend aus chirurgischer Exzision, Strahlentherapie und ChT. Palliative ChT: Therapieschemata entsprechend der Behandlung des SCLC. Relativ hohe initiale Ansprechraten, jedoch schneller Progress und

Tab. 29.2 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach AJCC 2017

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Carcinoma in situ	Keine	Keine
Stadium I	Tumordurchmesser ≤ 2 cm	Keine	Keine
Stadium IIA	Tumordurchmesser bis > 5 cm	Keine	Keine
Stadium IIB	Tumor mit makroskopischer Knocheninvasion; Tumor infiltriert tiefe extradermale Strukturen, z. B. Knorpel, Skelettmuskel, Faszie oder Knochen	Keine	Keine
Stadium IIIA	Alle Tumorgrößen	Mikrometastase	Keine
Stadium IIIB	Alle Tumorgrößen	Makrometastase	Keine
Stadium IV	Alle Tumorgrößen	Keine oder mind. 1	Fernmetastasen

daher keine signifikante Überlebenszeitverlängerung.

Primäre Mono-ChT: Etoposid, Carboplatin + Etoposid.

Seit kurzem ist die Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren zugelassen: **PDL-1-Antikörper (Avelumab)**; vor Zulassung steht auch der **PD-1-Antikörper (Pembrolizumab)**; Ansprechraten > 30 %, wahrscheinlich auch deutliche Überlebenszeitverlängerung (Nghiem, NEJM, 2016).

29.5 Aderhautmelanom

29.5.1 Allgemeines

Vorkommen: häufigster primärer maligner intraokulärer Tumor, insbesondere bei blauen Augen und Hauttyp I/II. **Altersgipfel:** 60 Jahre.

Lokalisation: überwiegende Lokalisation chorooidal (85 %), weitere 15 % in Ziliarkörper und Iris.

Metastasierung: Initialer LK-Befall ist selten, bei Erstdiagnose < 10 % M1 (fast ausschließlich Lebermetastasierung), allerdings im Verlauf 40–50 % M1 in 10 Jahren. 5-JÜ 50–85 %.

29.5.2 Therapie

Die Überlebensergebnisse der Protonen-RT, der Brachytherapie und der Enukleation sind ähnlich. Eine Meta-Analyse von 27 Studien zeigte jedoch einen Vorteil von Protonen hinsichtlich der lokalen Kontrolle sowie niedrigere Raten an Retinopathien und Katarakten (Wang, IJROBP; 2013).

Radiotherapie:

- **Protonen** (60–65 MV): Lokalkontrolle 95–100 %, > 85 % Augenerhalt. **Zielvolumen:** Primärtumor + 2–3 mm. **Dosis:** 50 CGE verteilt auf 5 Fraktionen (Gragoudas, Arch Ophthalmol, 2000). Ergebnisse: 90 % lokale Kontrolle nach 5 J., 5 % Enukleation. PT ist auch günstiger als Brachytherapie bei Tumoren nahe an Risikostrukturen und bei dickeren Tumoren, ein Problem ist jedoch die Dosisbelastung der vorderen Augenabschnitte.
- **Gammaknife-SRS:** geringere Dosisbelastung der vorderen Augenabschnitte, lokale Kontrolle 90–95 %. **Dosis:** 40–45 Gy Margin Dose (50 % Isodose; Kang, J Neurosurg, 2012).

- **Brachytherapie** (Plaques mit ^{125}I , ^{106}Ru , ^{60}Co , ^{192}Ir , ^{103}Pd) ist nur bis Tumordicken von 5–8 mm möglich. Tumorspitzendosis ca. 150 Gy, Skleradosis 500–700 Gy, bei größeren Tumoren I-125 (Photonenanteil zwecks besserer Penetration). Damit werden 90 Gy auf Apex/Spitze appliziert, was überwiegend den mitotischen Zelltod und damit eine langsamere Regression zur Folge hat. 80–90 % Augenerhalt, bei hinteren Tumoren 50 % Erblindung in 3 J.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- Ang KK, Peters LJ, Weber RS, Morrison WH, et al. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 Nov 15;30(4):795–8.
- Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, et al. Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 Jun 1;95(2):632–46.
- Burmeister BH, Mark Smithers B, Burmeister E, et al. A prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma-Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Study 96.06. *Radiother Oncol* 2006 Nov;81(2):136–42.
- Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015 Sep;26(Suppl 5):v126–32.
- Eigentler TK, Mühlenbein C, Follmann M, et al. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms – Update 2015/2016, Kurzversion 2.0. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017 Jun;15(6):e1–e41.
- Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2016. *Eur J Cancer* 2016 Aug;63:201–17.
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017 Nov;67(6):472–92.
- Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016 Jun;17(6):757–67.
- Perez & Brady, Chapter: Skin in Principles and Practice of Radiation Oncology, LWW; Sixth edition (May 14, 2013), ISBN-10: 1451116489, ISBN-13: 978-1451116489.
- The AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 2017.
- Tsang RW, Liu FF, Wells W, Payne DG. Lentigo maligna of the head and neck. Results of treatment by radiotherapy. *Arch Dermatol* 1994 Aug;130(8):1008–12.

30

Martine Ottstadt

Kindliche Tumoren

30.1 Allgemeines

10,5/10⁵ Kinder ≤ 15 Jahre und 2,7/10⁵ Kinder zwischen 15–18 Jahre erkranken an einem Tumor. Tumorerkrankungen sind nach Unfällen die zweithäufigste kindliche Todesursache. Die Hälfte der kindlichen Tumorerkrankungen machen Leukämien und Lymphome aus. Die Rezidivtherapie ist meist erfolglos, die Erstbehandlung muss daher optimal sein (Jahresbericht des Kinderkrebsregisters Mainz 2016).

Das 5-JÜ bei kindlichen Tumoren beträgt

- im Schnitt 75 %,
- beim kindlichen Morbus Hodgkin 95 %,
- bei den NHL 90 %,
- beim Wilms-Tumor (Nephroblastom) 90 %,
- beim Retinoblastom 95 %,
- bei den Weichteilsarkomen (M0) 75 %,
- bei der ALL 90 %,
- bei den Osteosarkomen 70 %,
- bei den Ewing-Tumoren 65–70 %.

Dies zeigt die überaus erfolgreiche Behandelbarkeit der meisten kindlichen Tumoren. Lediglich die Neuroblastome (insgesamt ca. 50 % 5-JÜ, im Stadium IV sogar nur 13 %) und die kindlichen Hirntumoren schneiden schlechter ab.

Allerdings sind – u. a. therapiebedingt – 3 % Sekundär malignome in 10 Jahren bzw. 6,6 % in 30 Jahren zu erwarten.

30.2 ALL

Die Therapie orientiert sich an der S1-Leitlinie „Akute lymphoblastische- (ALL) Leukämie im Kindesalter“ der GPOH.

Aktuelle Leitlinie

S1-Leitlinie RT ZNS:

- Subklinischer ZNS-Befall (< 5 Zellen/mm³ Liquor mit oder ohne Blasten) nur bei

erhöhtem Rezidivrisiko (T-Zell-ALL und mit inadäquatem Therapieansprechen).

- Kinder im 1. Lebensjahr sollten grundsätzlich keine ZNS-Bestrahlung erhalten.
- Geeignete intrathekale und systemische Therapie, um die Rezidivwahrscheinlichkeit im ZNS zu minimieren (mit hoch dosiertem Methotrexat und intrathekaler Applikation von MTX, ggf. von ARA-C und PRED).
- Bei manifestem initialem ZNS-Befall („Meningeosis leucaemica“: > 5 Zellen/mm³ und eindeutigen Blasten im Liquor) ist Indikation zur RT nach Studienprotokoll.

Die kindlichen Leukämien werden gemäß der Berlin-Frankfurt-Münster (BFM)-Protokolle behandelt: zunehmende Intensivierung der intrathekalen und systemischen Therapie zur Reduktion der Strahlentherapie, da in den Analysen der ALL-BFM 90 die kumulative Inzidenz von sekundären Hirntumoren nach prophylaktischer Ganzhirn-RT (PCI) mit 12 Gy $3,4 \pm 1,6$ % nach 16 Jahren betrug (Vora 2016). Auch kein Unterschied beim ereignisfreien Überleben im Vergleich bestrahlter (PCI 12 Gy) und nicht bestrahlten Non-HR-T-ALL-Patienten mit Leukozyten < 100.000/μl bei Diagnose (AIEOP-BFM-ALL 2000 vs. ALL-BFM 2000). 5 % der ALL bei ED ZNS Befall, oft asymptomatisch, bei T-Zell-ALL 15–30 % Risiko für ZNS Befall, als Rezidivort kaum Heilung möglich.

Aktuelles Protokoll AIEOP-ALL-BFM-2009 (Nachfolgestudie von ALL-BFM 2000): 3 primäre randomisierte Fragestellungen zur Modifikation der ChT u. a. die sekundäre Frage, ob auf die präventive Schädelbestrahlung ohne Einbußen im Therapieergebnis bei Patienten mit T-ALL ohne Hochrisikokriterien und < 100.000 Leukozyten/μl bei Diagnose sowie bei Patienten mit pB-ALL und Prednison-poor-Response ohne weitere Hochrisikokriterien verzichtet werden kann.

Radiotherapie: ChT und intrathekal MTX nach Protokoll. **Prophylaktische Ganzhirn-RT (PCI)** mit 12 Gy für T-ALL, nicht HR, Leukozyten $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ und Alter ≥ 2 Jahre oder Hochrisikogruppe und Alter ≥ 2 Jahre bei Start der PCI **außer** pB-ALL mit **speziellen Faktoren als einzigem HR-Kriterium**. Bei zusätzlicher allogener Stammzelltransplantation (HSCT) im Alter ≥ 2 Jahre Ganzkörperbestrahlung (TBI) während der Konditionierung ohne zusätzliche kraniale Bestrahlung. Kinder < 2 Jahre werden allogene ohne TBI und ohne PCI transplantiert. **Bei manifester ZNS-Leukämie Ganzhirn-RT (TCI): altersabhängig 12 Gy (≤ 2 Jahre) bzw. 18 Gy (≥ 2 Jahre)** Bei zusätzlicher allogener HSCT ≥ 2 Jahre TBI während der Konditionierung mit **kranieller Boost mit 6 Gy** während der TBI in der Konditionierung. Kinder < 2 Jahre werden allogene ohne TBI und ohne TCI transplantiert.

Technik: komplettes Neurokranium, Schädelbasis inklusive Retroorbitalraum/hintere Bulbusabschnitte, meningeale Umschlagsfalte, Lamina cribrosa bis HWK 2 mit ED 1,5 Gy. RT immer erst nach ChT durchführen (sonst höhere Toxizität).

Allogene HSCT: TBI mit 2×2 Gy über 3 Tage.

Rezidive: nationale Register/internationale Protokolle IntReAll SR 2010, ALL-REZ Beobachtungsstudie, abgeleitet aus ALL-REZ-BFM-Protokollen.

- Isoliertes Knochenmarkrezidiv: präventive Schädelbestrahlung (12 Gy)
- Hodenrezidiv:
 - Klinisch befallenen Hoden entfernen, beim kontralateralen klinisch nicht befallenen Hoden lokale Bestrahlung mit 15 Gy,
 - Bei subklinischem Befall 18 Gy (Pubertät ohne Hormonsubstitution)
 - Klinisch befallene, nicht entfernte Hoden 24 Gy (kompletter Funktionsverlust, Atrophie, lokale Folge rezidive möglich)
 - Bei bilateralem testikulärem Rezidiv beidseitige Orchiektomie mit anschließender Implantation einer Hodenprothese der Bestrahlung vorziehen

Neue Trends:

- Imatinib bei BCR ABL-positiver ALL zur ChT, Immuntherapeutika: Blinatumomab monoklonale Anti-CD3/CD19-AK im Rezidiv
- Inotuzumab-Ozogamicin: mit Toxin Calicheamicin verbundener monoklonaler Anti-CD22-Antikörper,

CAR-chimeric-Receptor-Ag-T-Zellen (gegen CD 19 gerichteter T-Zell-Klon)

30.3 AML

Aktuelle Leitlinie

S1-Leitlinie Allgemein:

- Standard ist intensive Poly-ChT
- Keine ZNS-Bestrahlung bei ZNS-negativen Patienten; anstelle der prophylaktischen ZNS-Bestrahlung Intensivierung der intrathekalen Therapie durch Einführung von Triple-Gaben Ara-C, Methotrexat oder einer Kombination dieser Substanzen mit Hydrokortison (Rolle Erhaltungstherapie noch unklar)
- S1-Leitlinie „Akute myeloische Leukämie im Kindesalter“ der GPOH (wird derzeit überarbeitet)

Aktuelles Protokoll:

- AML BFM-2012-3-Risikogruppen (SR, MR, HR):
 - Randomisiert wird geprüft, ob das ereignisfreie Überlebens durch Clofarabin in Kombination mit Cytarabin und liposomalem Daunorubicin in der Induktionstherapie verbessert werden kann, ob eine verkürzte Erhaltungstherapie mit Verringerung der Therapietoxizität und Verbesserung der Lebensqualität die Prognose verschlechtert.
 - Und es werden Hochrisikopatienten mit allogener HSCT nach AML-SCT-BFM-2007-Studientherapie untersucht.

MERKE

- Therapeutische Ganzhirnbestrahlung bei manifestem ZNS-Befall: Ganzhirn-RT mit 18 Gy mit 1,5 Gy ED, Kinder < 3 J. erhalten reduzierte Dosen.
- Möglich TBI mit Cyclophosphamid bei allogener HSCT bei Hochrisiko und Rezidiv.
- Bei GH-RT unter Einschluss von HWK 2 immer ganze Wirbelkörper einschließen (Wachstumsverzögerung)!

30.4 NHL

Die S1-Leitlinie „Non-Hodgkin-Lymphome“ der GPOH wurde im Mai 2017 zuletzt aktualisiert. Die Empfehlungen zur RT bei NHL gelten unverändert.

Bei Kindern meist hochmaligne. Drei therapeutische Hauptgruppen: lymphoblastische, reife aggressive B-Zell-Lymphome (aggr. B-NHL und B-AL) und großzellig-anaplastische Lymphome.

Therapie gemäß B-NHL BFM für reife B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (alle Stadien außer I-R und II-R), reife B-ALL: ChT + Rituximab, normalerweise keine RT. Auch ZNS-Prophylaxe durch ChT.

Bei manifestem ZNS-Befall im Stadium III oder IV nach Abschluss der Re-Induktion, außerdem evtl. als Notfallmaßnahme in Akutsituationen wie z. B. oberer Einflusstauung oder drohender Querschnittslähmung (freie Therapiemöglichkeit in diesen Situationen laut Protokoll). In Sonderfällen als lokale Therapie bei Lymphomprogress unter ChT bei speziellen Entitäten: T-LBL, PMLBL.

Aktuelle/s Register/Studie:

- NHL BFM-Register 2012 (Manual)
 - **Lymphoblastische und großzellig-anaplastische Lymphome** bei ZNS-Positivität bei Diagnose: Ganzhirnbestrahlung mit 18 Gy (≥ 2 J.), 12 Gy (≥ 1 J.). Keine RT ≤ 1 J.
- Rezidivstudie ACLC Relapse 2004

Neue Studien/Analysen:

- Öffnung NHL BFM-Register 2013 seit August 2017, Planung LBL 2018
- NHL-Rezidivanalyse der I-BFM Studiengruppe „Olympia“

30.5 Morbus Hodgkin

Die S1-Leitlinie „Hodgkin-Lymphom“ der GPOH wurde Ende Mai 2018 aktualisiert.

Hohe Heilungsrate, Therapieadaptionen: Verzicht auf Staging-Laparotomie, Splenektomie. Indikation zur Radiotherapie in Abhängigkeit vom mittels FDG-PET gemessenen Ansprechen.

Aktuelle Studie: EuroNET-PHL C2: Die muskuloskelettale Toleranz bei Kindern beträgt nur 10–20 Gy. 95 % Überleben, aber 10 % Rezidive. Nur diese Rezidive bekommen dann eine aggressive Therapie.

Details: > Kap. 26.

30.6 ZNS-Tumoren

> Kap. 23.

30.7 Neuroblastom

30.7.1 Allgemeines

Vorkommen

Die S1-Leitlinie „Neuroblastom“ der GPOH wurde Ende Mai 2018 aktualisiert.

8 % der soliden Tumoren im Kindesalter, häufigster Tumor der Neugeborenenperiode, selten nach dem 8. Lebensjahr. Ursprungszellen sind postganglionäre Sympathoblasten. Die Tumoren gehen vom Nebennierenmark oder vom Grenzstrang aus.

Diagnostik

Katecholaminproduktion, daher Screening auf Vanillinmandelsäure, Homovanillinmandelsäure im Urin, ^{131}I -Metajodbenzylguanidin-Szintigramm, MRT, cMRT, FDG-PET, Knochenmarkspunktion oder -biopsie, MycN-Onkogen, 1p-Deletion oder Imbalancen. Gendefekte in Neuroblastomzellen, z. B. sind ALK-Mutationen oder Telomerase-Aktivierung für Rezidivbehandlung von therapeutischer Bedeutung (Peifer 2015), offene Biopsie. Bisher erbrachte das Massenscreening jedoch keinen Überlebensvorteil (Schilling, NEJM, 2002; Woods, NEJM, 2002).

Metastasierung

Häufig Leber-, Haut- und Knochenmetastasen, praktisch nie Lungenmetastasen.

Prognose

Wesentlicher prognostischer Faktor: Alter. 70–80 % Heilung bei Patienten < 1 Jahr, im höheren Alter schlechter. Frühe Neuroblastome können sich im 1. Lebensjahr spontan zurückbilden (Stadium IVS Kap 30.7.2). Molekulargenetik: MycN und 1p-Deletion ungünstigere Prognose.

30.7.2 Staging

Präoperativ: International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRG 2009)

Anhand von klinischen Kriterien und bildgebenden Verfahren **Beurteilung der Operabilität.**

Altersgrenze für das frühe Stadium 4S wurde bei 18 Monaten festgelegt.

- **L1:** lokalisierter Tumor ohne Einbeziehung lebenswichtiger Strukturen (Definition nach der

Liste Image Defined Risk Factor), begrenzt auf ein Körperkompartement

- **L2:** lokoregionaler Tumor mit einem oder mehr Liste Image Defined Risk Factors
- **M:** Fernmetastasen (außer Stadium MS)
- **MS:** Metastasen bei Kindern < 18 Mon. mit Haut-, Leber- und/oder Knochenmarkmetastasen

Postoperativ: International Neuroblastoma Staging System (INSS, Brodeur-Staging):

- **Stadium I:** lokalisierter, komplett operabler Tumor (90 % 5-JÜ).
- **Stadium II:** größere, unilaterale, nicht komplett operable oder lymphogen metastasierte Tumoren (50–80 % 5-JÜ):
 - IIA: keine LK
 - IIB: pos. LK
- **Stadium III:** Tumor infiltriert über die Mittellinie oder Tumor mit pos. kontralateralen LK oder Mittellinientumor mit beidseits pos. LK.
- **Stadium IV:** hämatogene und distante LK-Metastasen (Großteil der Patienten, 10 % 5-JÜ).
- **Stadium IVS:** Sonderformen, nur bei Neugeborenen und Säuglingen. Lokalisierter Primärtumor wie bei Stadium I oder IIA, jedoch mit Tumoraussaat in Leber, Haut oder Knochenmark. Histologisch besondere Tumoren, die ausdifferenzieren können, entweder spontan oder nach RT mit 3–6 Gy (nur Haut, Leber, Knochenmark).

30.7.3 Therapieoptionen

Historisch:

- **Stadien I–II:** Primär auf jeden Fall OP.
- **Ab Stadium II** zusätzliche postop. RT + ChT besser als ChT allein. Bei N0 58 % vs. 31 % krankheitsfreies Überleben, auch Überlebensvorteil. RT mit 18–36 Gy, je nach Alter und R-Status (R1 oder R2)
- **Stadien II–III:** Downstaging durch präop. RT (20 Gy, selten eingesetzt)
- **Stadium IVS:** 3–6 Gy zur Ausreifung der Tumoren; Ganzkörperbestrahlung (TBI) mit 12 Gy ist ohne Benefit
- **Palliation** zuverlässig schon ab 8–20 Gy

Die Auswertung der GPOH-Studie NB-90 und amerikanischer Studien zeigte allerdings keinen generellen Vorteil einer adjuvanten RT in Hochrisikosituationen der Stadien II–IV, daher und auf Basis der recht guten Ergebnisse von NB-97 weiterhin Strategie:

M E R K E

NB 2004 und NB 2004 HR (Hochrisiko) bis 2016, jetzt als Register:

- Risikostratifizierung nach verschiedenen Kriterien, z. B. c-myc-Amplifikation.
- Intensive ChT-Protokolle.
- RT postop. – wie schon in NB 97 – nur noch bei persistierendem aktivem Tumor nach Induktions-ChT und OP. Dabei jetzt nur noch bei mittlerem und hohem Risiko. Die Entscheidung für oder gegen RT wird vor der Erhaltungstherapie (mittleres Risiko) oder der autologen Stammzelltherapie (hohes Risiko) getroffen.
- **RIST-rNB-2011 für Rezidive:** metronomische Therapie mit Rapamycin und Dasatinib zur konventionellen ChT (Irinotecan und Temozolomid).
- **Zielvolumen:** aktiver Residualtumor mit Sicherheitsabstand von 1–2 cm.
- Üblicherweise über Gegenfelder oder primär 3-D-geplant unter Ausblockung der Risikoorgane Lunge, Leber, Niere.
- Strikte Einhaltung der im Protokoll vorgegebenen Toleranzdosen.

C A V E

Mitbestrahlten Wirbelsäulenanteil vollständig ins Therapiefeld integrieren!

Dosis: 36–40 Gy in ED von 1,6–2,0 Gy.

Neue Trends: Immuntherapie mit monoklonalen AK gegen das neuroblastomspezifische Oberflächen-gangliosid GD 2, zelluläre Vakzinierung, adaptive T-Zell-Therapie mit CARs.

30.8 Nephroblastom

Synonym: Wilms-Tumor. Therapie nach S1-Leitlinie „Nephroblastom (Wilms-Tumor)“ der GPOH.

30.8.1 Allgemeines

Vorkommen

6 % aller kindlichen Tumoren. **Altersgipfel:** 2–4 Jahre. 5 % treten bilateral auf.

Histologie

„Triphasisch“ (blastemische, epitheliale + mesenchymale Anteile). Behandlung im Rahmen der Studien der National Wilms Tumor Study (NWTs) in den USA

oder der Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) in Europa. Entstehung meist sporadisch, aber auch Keimbahnmutationen 11p13–15 mit Beteiligung des WT1-Tumorsuppressorgens, genetische Marker z. B. LOH 1p, 16q, 1q gain u. a. Mutationen.

Prognose

Insgesamt 90 % sind heilbar. Rezidive (innerhalb der ersten 2 Jahre) in 50 % der Fälle heilbar. Prognose nach Stadium, histologischem Subtyp, Molekulargenetik (Verlust Heterozygotie 1p und 16q und Zugewinn 1q), Tumolvolumen nach präop. ChT > 500 ml.

Klassifikation und Risikostratifizierung der Tumoren entweder nach präop. ChT oder als primär resezierte Tumoren – jeweils in Low-, Intermediate- und High-risk-Malignität.

• Tumoren nach präop. ChT

- I Low-risk-Gruppe (niedrige Malignität): mesoblastisches, zystisches, partiell differenziertes, komplett nekrotisches Nephroblastom
- II Intermediate-risk-Gruppe (Standardrisikotyp), Typ NB: epithelialer, stromareicher Mischtyp, regressiv, mit fokaler Anaplasie
- III High-risk-Gruppe (hohe Malignität), NB-Typ: blastemreiches Nephroblastom mit diffuser Anaplasie

Klarzellensarkom der Niere (CCSK), Rhabdoidtumor der Niere (MRTK)

• Primär resezierte Tumoren

- I Low-risk-Gruppe (niedrige Malignität) mesoblastisches, zystisches, partiell differenziertes Nephroblastom
- II Intermediate-risk-Gruppe (Standardrisikotyp): NB-Typ: nicht anaplastisches (inkl. Varianten) Nephroblastom oder mit fokaler Anaplasie
- III High-risk-Gruppe (hohe Malignität): NB mit diffuser Anaplasie

Klarzellensarkom der Niere (CCSK), Rhabdoidtumor der Niere (MRTK)

30.8.2 Staging

- **Stadium I (43 % der Patienten):** Tumor auf Niere begrenzt, keine Invasion der hilären Gefäße, Kapsel intakt, gesamter Tumor entfernbar, keine Ruptur vor oder während der Tumorentfernung

- **Stadium II (23 % der Patienten):** Tumorausbreitung über die Niere hinaus, Infiltration der Umgebung (Fettgewebe, Kapsel, Gefäße), makroskopisch totale Entfernung des Tumor möglich
- **Stadium III (23 % der Patienten):** Tumor nicht vollständig exstirpierbar, Resttumor auf Abdomen beschränkt (keine hämatogene Aussaat), befallene regionäre LK, diffuse peritoneale Aussaat, nicht resezierbare Tumorthrombose der V. cava inferior oder Penetration des Tumors in der Leber
- **Stadium IV (10 % der Patienten):** Tumor mit hämatogenen Fernmetastasen
- **Stadium V (5 % der Patienten):** beidseitiger Wilms-Tumor (synchroner und metachroner Verlauf)

30.8.3 Therapie

CAVE

Prinzipiell gilt: Aufgrund der Komplexität der Therapie nur nach ausführlichem Protokollstudium therapieren!

Präop. ChT, dann keine RT bei N0 und R0. Postop. RT bei inkompletter Resektion oder N+ mit 14,4–36,0 Gy, abhängig vom R-Status und der Histologie (dabei immer ganze Wirbelsäule einfassen wegen sonst auftretender Skoliose).

Bei peritonealer Aussaat oder Tumorrupturn: abdominelles Bad mit 20 Gy. Bei Lungenmetastasen OP. Falls dies nicht möglich ist, ChT. Wenn danach keine CR, dann Ganzlungen-RT mit 15 Gy.

Ergebnisse der bisherigen Studien

NWTS-1

Verzögerung des RT-Beginns auf > 10 Tage postop. verschlechtert die Ergebnisse (D'Angio, IJROBP, 1978).

- FH (Favorable Histology): Radio- + chemoreponsive, meist reicht alleinige ChT.
- UH (Unfavorable Histology): aggressive multimodale Therapie.
- ChT: Actinomycin D, Vincristin, Doxorubicin.

SIOP-1

- Präop. RT oder ChT reduziert die intraoperative Aussaat, resultiert aber nicht in einem Überlebensvorteil.

- Keine weitere Therapie von Metastasen, die nach ChT in kompletter Remission sind.
- Präop. ChT ist genauso effektiv wie präop. RT.

SIOP 93–01

Behandlung unilateraler nicht metastasierter Nephroblastom – Ergebnisse:

- Gleiche Prognose bei verkürzter postop. ChT (18 vs. 4 Wo.) im Stadium I mit Intermediate-risk-Histologie oder Anaplasie (90 vs. 91 % EFS nach 5 J.)
- Reduktion des Tumolvolumens **nach präop. ChT**:
 - Ausmaß abhängig vom histologischen Subtyp
 - Prognostischer Faktor für Intermediate-risk-Histologie; Ausnahmen:
 - epithelial- und stromareiche Tumoren → geringe Reduktion, aber gute Prognose
 - Blastemreich → schlechte Prognose
 - > 500 ml
 - Stratifizierungsmerkmal für postoperative Strategie

Keine präop. RT mehr, stattdessen präop. ChT:

- Stadium I: Präop. ChT + Nephrektomie (keine weitere Therapie)
- Ab Stadium II RT-Indikationen:
 - Low-risk- und Intermediate-risk-Histologie: 15 Gy mit 10–15 Gy Boost bei Resttumor:
 - Stadium II mit N+ (IIN+)
 - Stadium III
 - High-risk-Histologie: 30 Gy mit 5–10 Gy Boost bei Resttumor:
 - Behandlung Stadium II, (N0) und (N+)
 - Stadium III
- Stadium IV und Stadium V: RT gemäß Stadium bzw. des Lokalbefundes
- Metastasen: RT nur, wenn keine CR nach präop. ChT und OP (**anders als beim Ewing-Sarkom!**, z. B. Ganzlungen-RT [GD 15 Gy/ED 1,5 Gy]).

CAVE

Mitbestrahlten Wirbelsäulenanteil vollständig ins Therapiefeld integrieren!

SIOP 2001/GPOH (bis 2011, jetzt als Register)

Es werden Stadien I–III (lokalisiert), Stadium IV (metastasiert) und Stadium V (bilaterale Tumoren) unterschieden.

Außerdem Unterteilung in niedrige, mittlere und hohe Malignität.

Bei Patienten mit Metastasen ist die Therapiesequenz abhängig vom Remissionsstatus der Metastasen nach ChT und OP sowie vom lokalen Stadium des Primärtumors.

- Lokalisierte Erkrankung (Stadien I–III):
 - Präop. ChT: alle Stadien
 - Postop. ChT: alle Stadien außer Stadium I mit niedriger Malignität
 - Lokale RT postop.:
 - Nicht im Stadium I
 - Im Stadium II nur bei hoher Malignität und nicht blastemreicher Histologie
 - Im Stadium III bei intermediärer und hoher Malignität
- Metastasierte Erkrankung (Stadium IV):
 - Präop. ChT: alle Patienten
 - Postop. ChT: alle Patienten, Art der ChT abhängig vom lokalen Stadium
 - Postop. RT:
 - Bei CR der Metastasen nach der Sequenz präop. ChT-OP postop. ChT nur bei lokalem Stadium III lokale RT anschließen; keine Metastasen-RT
 - Bei inkomplett entfernten oder multiplen inoperablen Metastasen bei lokalem Stadium I/II keine lokale RT, bei lokalem Stadium III lokale RT; Metastasen-RT (Lunge oder andere Lokalisation) nur, wenn in Woche 9 der postop. ChT keine CR; bei lokalem Stadium III Behandlung nach Hochrisikozweig, Stadium III mit lokaler RT
 - Hohe Malignität des Primärtumors: lokales Stadium I: Hochrisikoprotokoll, keine lokale RT, aber RT der Lunge
 - Lokales Stadium II/III: Hochrisikoprotokoll, lokale RT und RT der Lunge
- Bilaterale Tumoren (Stadium V): individuelle Behandlung, Einteilung bzw. ChT je nach am höchsten eingruppiertem Einzeltumor. RT ebenfalls abhängig vom Einzeltumor unter Berücksichtigung der Gesamtsituation.
- Die Bestrahlung des gesamten Abdomens ist bei diffusem intraabdominalem Tumorbefall und prä- oder perioperativer Tumorrupatur mit intraabdominaler Aussaat (major rupture) indiziert.
- Rhabdoidtumor der Niere (MRTK): Behandlung (ChT) nach EURhab-Protokoll.

Seit Mai 2011 Empfehlung: kein Doxorubicin mehr bei unilateralem Befall mit intermediärer Malignität bei lokalem Stadium II und III (M0), da kein Vorteil im EFS oder OS.

Neue Trends: Anschlussstudie SIOF 2001/GPOH in Planung, Hochdosis-ChT mit Stammzelltherapie, molekulare Marker (Tumorklassifikation, zielgerichtete Therapien).

30.9 Weichteilsarkome

30.9.1 Allgemeines

Vorkommen

Therapie nach S1-Leitlinie „Weichteilsarkome“ der GPOH.

In Deutschland sind 150 Kinder jährlich betroffen. Häufigster Subtyp: Rhabdomyosarkom (RMS) mit 61 %, extraossäre Tumoren der Ewing-Gruppe (ETEG) 11 %, Synovialsarkome 7 %, Neurofibro-, Fibro-, Leiomyosarkome mit 4 bzw. 2 %. Histologie und Prognose.

Unter multimodaler Behandlung 5-JÜ RMS 70 % (primär lokalisierte), ETEG 60 %, SS 70–80 %.

Drei prognostische Subgruppen der RMS:

- Embryonales RMS (botryoid, spindelig) gute Prognose v. a. an Orbita, Kopf/Hals, Abdomen, urogenital. Orbitale RMS (krankheitsfreies 5-JÜ 95 %).
- Klassisch embryonal: LOH am 11p15, intermediäre Prognose (krankheitsfreies 5-JÜ 50–70 %).
- Alveoläres (solid-alveolär): Translokation t(2;13)(q35;q14) ungünstige Prognose, an Extremitäten (krankheitsfreies 5-JÜ 50–70 %).

Risikostratifizierung nach CWS Guidance und European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Group (EpSSG):

- **Günstig:** präop. T1N0 postop. pT1–2-pT3a pN0, Lokalisation Kopf/Hals, nicht parameningeal, urogenital, nicht Blase, nicht Prostata, Alter < 10 J., Tumorgroße ≤ 5 cm, histologisch embryonales RMS
- **Ungünstig:** präop. T2N1 postop. pT3b–pT3c pN1, Lokalisation Kopf/Hals, parameningeal, Blase, Prostata, Extremitäten, andere, Alter > 10 J., Tumorgroße > 5 cm, histologisch alveoläres RMS, ETES, Synovialsarkome

30.9.2 Staging

Für diagnostische und therapeutische Strategien Einteilung in:

- **RMS-artige:** RMS, extraossäre Tumoren der Ewing-Gruppe (ETEG), Synovialsarkome, undiff. Sarkome; **cave:** Angelsachsen CWS-spezifisch RMS-artig: RMS, ETEG, aber **nicht:** Synovialsarkome, undiff. Sarkome
- Seltene und nicht/wenig chemotherapiesensible WT im CWS Guidance

Die Stadieneinteilung bezieht sich auf die Situation nach OP (R0/R1/R2):

- **Stadium I:** R0 N0
- **Stadium IIA:** R1 N0
- **Stadium IIB:** R0 N+ (befallene LK in sano entfernt)
- **Stadium IIC:** R0/1 N+ (befallene LK nicht in sano entfernt)
- **Stadium III:** R2 N0/1
- **Stadium IV:** M1

Zusätzlich Einteilung in Standard- und Hochrisiko (CWS, 2002).

Therapie

Sollte unbedingt in Studien durchgeführt werden. Studienprotokolle: International Rhabdomyosarcoma Study (IRS) in USA und Kooperative Weichteilsarkomstudie (CWS) in Europa. 2009 hat die CWS Studiengruppe aufgrund neuer gesetzlicher Bestimmungen eine Studienaufteilung in 3 Einzelbereiche vorgenommen:

- **SoTi-SaR-**Register erfasst alle relevanten Patientendaten.
- **CWS-Guidance-2009:** Leitlinie Diagnostik und Therapie von Patienten mit Weichteilsarkomen und seltenen Weichteiltumoren, basierend auf Ergebnissen der europäischen Studien CWS-81, 86, 91, 96 und 2002P u. a. internationaler Studien (s. u.)
- **CWS-2007-HR:** Phase-III-Studie für lokalisierte Hochrisiko-RMS-Gruppe oder lokalisiertes RMS-artiges Weichteilsarkom, prüft nach Standardtherapie in Remission Erhaltung-ChT (Standard: keine weitere Therapie) Ziel: Heilung mit Funktionserhalt, daher überwiegend Kombinationstherapiesequenz:
 - ChT (30 % Metastasen im Verlauf, daher **obligat ChT**)
 - Möglichst optimale OP

- RT

Dabei gilt generell:

- Bei **voraussichtlich möglicher R0-Resektion** darf zunächst die **OP** durchgeführt werden und abhängig vom pathologischen Befund folgt evtl. eine **postop. RT**.
- Bei wahrscheinlich **primär nicht möglicher R0-Resektion** (häufigster Fall) erfolgt immer die präop. RT.

Das Problem liegt bisher weniger in den systemischen Rezidiven (4 % in CWS 81) als vielmehr in den Lokalrezidiven (13 % in CWS 81). Dies liegt wohl auch an der RT, die in CWS 81 nach der OP, also relativ spät, durchgeführt wurde und 48 % lokale Kontrolle gegenüber 76 % (CWS 86) bzw. 91 % (CWS 91) erreichte, wenn sie, wie in diesen beiden Studien, überwiegend in Woche 10 vor der OP durchgeführt wurde. Es zeigte sich auch, dass bei hyperfraktioniert-akzelerierter RT die Dosis bei gleicher Effektivität gesenkt werden konnte. Daher scheint dieses Schema bei gleicher Nominaldosis effektiver zu sein und wird daher auch in der aktuellen Studie weiterverfolgt. Eine weitere Neuerung war das Anpassen der kumulativen RT-Dosis an das Ansprechen auf die präop. ChT/Radiotherapie (nach CWS 96).

Aktuelle Leitlinie

S1-Leitlinie (Empfehlungen Konsensus EpSSG und CWS-Gruppe 2005)

- Keine RT:
 - Primäre R0-Resektion eines **embryonalen** RMS
 - ETEG, Synovialsarkome, UDS nach einer R0-Resektion
- RT:
 - Alle anderen Patienten mit RMS (bei jungen Patienten abwägen)
 - Parameningeale Tumoren mit Neigung zur meningealen Ausbreitung
 - Orbitatumoren
 - ETEG, Synovialsarkome, UDS nach primärer R1- und sekundärer R0- und R1-Resektion
- **Dosis:**
 - Konventionelle Fraktionierung 40–50 Gy (ED1,8 Gy)
 - Akzelerierte Hyperfraktionierung 32–48 Gy (2-mal 1,6 Gy/d) seit CWS 1986

Zielvolumen: Es ließ sich bisher kein Unterschied zwischen der RT des ganzen Muskels vs. nur der erweiterten Tumorregion nachweisen, daher gegenwärtig **2–5 cm Sicherheitsabstand** um Primärtumorregion. Die Frage der LK-RT bei befallenen regionären LK wird individuell mit der Studienzentrale geklärt.

Ergebnis gegenwärtig: etwa 60 % 5-JÜ.

Aktuelle Behandlungsempfehlungen/ Studien

CWS 2009 Guidance: enthält eine 2004 festgelegte

- einheitliche Risikogruppierung nach
 - Tumorart und
 - Risikofaktoren (Histologie, Resttumor nach OP, Lokalisation, Lymphknotenbeteiligung, initiale Tumorgröße, Alter des Patienten);
- Standardtherapie für Patienten mit lokalisierten RMS;
- Behandlungsempfehlungen für
 - andere lokalisierte Rhabdomyosarkomartige Weichteilsarkome (RMS-like),
 - Nicht rhabdomyosarkomartige Weichteilsarkome und -tumoren (NRSTS) sowie
 - metastasierte Weichteilsarkome.

Konzept:

- RMS Stadium I: nur bei ungünstiger Histologie (**alveolar**), da dann 5-JÜ vs. OS 82 % vs. 52 % (IRS I-Studie), dann 41,4 Gy in 23 Fraktionen
- RMS Stadium II: alle Histologien Benefit für lokale Kontrolle **mit 41,4 Gy in 23 Fraktionen**
- RMS Stadium III mit initial inkompletter Resektion R+:
 - Günstige Histologie, klinisch CR, keine Möglichkeit der sekundären R0-Resektion: 32 Gy akzeleriert-hyperfraktioniert (CWS Trials), konventionell fraktioniert mind. 40 Gy; 50,4 Gy aber ausreichend für lokale Kontrolle (IRS-IV Trial), ggf. Boost 5,4 Gy
 - RT nach sekundärer R0-Resektion nur bei ungünstiger Histologie/Tumorgröße mit 36–41,4 Gy
- **RMS-like:** im Stadium I keine RT, Stadium II–III konventionell 50,4–54 Gy, bei schlechtem

Ansprechen ggf. Boost 5,4 Gy hyperfraktioniert-akzeleriert 44,8 Gy, bei schlechtem Ansprechen bis 48 Gy ggf. Boost 4,8 Gy

- **NRSTS:** Therapie wie RMS-like; keine RT bei Patienten mit Tumor ≤ 5 cm und primär
- Metastasierte Stadien: präop., postop. und definitiv
- LK-Metastasen: bei radiol./pathol. Nachweis 41,4 Gy für RMS, 50,4 Gy für RMS-like und NRSTS; 9 Gy Boost bei RMS, wenn LK nach ChT noch vergrößert sind; keine RT nach LK-Dissektion
- **Zielvolumen:** nach Tumorlage und Dosis

CAVE

Epiphysen aus Zielvolumen lassen, Wachstumsfugen mit max. 30 Gy belasten, sonst asymmetrisches Wachstum bzw. Wachstumsverzögerung.

- **RT-Beginn:** 21 d nach sekundärer OP, bei präop. oder definitive RT in Woche 13

EpSSG RMS 2005 für RMS:

Konzept:

- **Primärtumor:** RT abhängig von Histologie und IRS-Gruppe:
 - **IRS I nur beim alveolären RMS und IRS II:** 41,4 Gy
 - **IRS III:**
 - **Günstige Histologie:** keine RT in Subgruppe C bei sekundärer R0-Resektion; 36–50,4 Gy nach Ansprechen auf ChT und Durchführung/Ergebnis der sekundären OP, Boost 5,4 Gy bei großen Tumoren mit schlechtem ChT-Ansprechen
 - **Ungünstige Histologie:** 41,4 Gy präop. oder postop. nach sekundärer R0-Resektion, 50,4 Gy nach R+ -Status in sekundärer OP, CR bzw. Resttumor nach ChT ohne sekundäre OP, Boost 5,4 Gy bei großen Tumoren mit schlechtem ChT-Ansprechen
- **Lymphknoten:** bei klinischem/radiol. Nachweis unabhängig von der Histologie:
 - Nach ChT nicht mehr vergrößerte LK oder nach LK-Exzision: 41,4 Gy
 - Vor RT-Beginn noch vergrößerte LK: 41,4 Gy mit Boost 9 Gy

Fraktionierung: 1,8 Gy, Kinder < 3 J. 1,6 Gy.

Zielvolumen:

- **Primärtumor:** initiales Tumolvolumen + 2–3 cm Sicherheitssaum bis 41,4 Gy, ZV-Verkleinerung um 1 cm, wenn 50,4 Gy angestrebt, Orbita: spezielle Vorgaben
- **LK-Metastasen:** LK-Region 41,4 Gy, wenn Feld sehr groß: Involved-Lymph-Node-RT + 3 cm Sicherheitssaum; Boost: Bildgebung vor RT: LK + 2 cm Sicherheitssaum

EpSSG NRSTS 2005 für Nicht-RMS:

Konzept:

- Synovialsarkome:
 - IRS I: keine RT
 - IRS II: ≤ 5 cm: 50,4 Gy oder keine RT; > 5 cm: 54 Gy oder keine RT
 - IRS III: abh. von verzögerter OP, Alter, initialer Tumorgroße; keine RT, bei präop. RT oder R0-OP 50,4 Gy, postop. R1 mit 54 Gy, definitive RT 59,4 Gy
- Adulter Typ NRSTS:
 - IRS I: bei ≤ 5 cm oder bei > 5 cm G1: keine RT; G2 und G3 mit 50,4 Gy
 - IRS II: G1 keine RT, G2 und G3 54 Gy
 - IRS III: wie Synovialsarkome

Fraktionierung: 1,8 Gy, Kinder < 3 J. 1,6 Gy

Zielvolumen:

- **Primärtumor:** initiales Tumolvolumen + 2 cm (3 cm bei Extremitäten, Thoraxwand) Sicherheitssaum bis 50,4 Gy, ZV Boost = Resttumor vor RT-Beginn + 1–2 cm
- **LK-Metastasen:** keine RT nach radikaler Lymphknotendissektion, 50,4 Gy auf die LK-Region nach Biopsie oder nicht radikaler LAE; wenn Feld sehr groß: Involved-Lymph-Node-RT + 3 cm Sicherheitssaum; Boost bei vergrößerten LK vor RT-Beginn 9 Gy, Bildgebung vor RT: LK + 1–2 cm Sicherheitssaum

Zeitpunkt:

- Initial Gross Resection: in Woche 9, simultane ChT nur mit Ifosfamid
- IRS III
 - Ohne geplante sekundäre OP: in Woche 9
 - Mit geplanter sekundärer OP:
 - **präop.:** Woche 9, OP 5 Wo. nach RT-Ende
 - **postop.:** RT 21 d nach OP

Neue Trends: Partikeltherapie (Positionspapier APRO), Checkpoint-, Kinase und Alkinhibitoren, INFORM-Projekt.

30.10 Knochentumoren

30.10.1 Osteosarkom

Allgemeines

S1-Leitlinie „Osteosarkome“ der GPOH wurde Ende Juni 2018 aktualisiert.

Häufigster Knochentumor, lytisch und blastisch, strahlenresistent. Erhöhtes Risiko bei p53-Mutationen, hereditärem Retinoblastom.

Therapie

Präop. ChT + OP, bis auf Ausnahmen normalerweise keine RT. 70 % Langzeitüberlebende.

Studie

EURAMOS 1: Geschlossen 2011; jetzt Erfassung in **COSS-Register** bis Nachfolgestudie eröffnet ist. Behandlung dann nach Standardarm. EURELOS Europäisches Register für Rezidive. **Ergebnisse:**

- Keine Verbesserung des EFS durch die zusätzliche Interferongabe nach der adj. ChT nach guter Response; ist wohl durch hohe Nebenwirkungsrate, Dosismodifikationen und Pausen etc. begründet.
- Kein verlängertes OS bei Patienten, die nach schlechtem Ansprechen auf die Induktions-ChT eine Dosisintensivierung der adj. ChT (+ Ifosfamid und Etoposid) erhalten hatten, OS jeweils 54 %; Problem: Zweitneoplasien (**Bielack 2015**)

Rezidiv 5-JÜ: < 25 %, Therapiemöglichkeiten OP, ChT (Carboplatin, HD-Ifosfamid, Etoposid), inoperable Rezidive RT.

Neue Trends : Phase II mit ILGF-1 Rezeptoren, mTOR-Antagonisten, RAF-Kinase-Inhibitoren Sorafenib; **OSCAR-Studie:** bis 2015 Schwerionen-RT bei Inoperabilität: neoadj. ChT wie EURAMOS 1, RT 60–66 GYE an Tag 20–22, dann adj. ChT EURAMOS-HR-Arm AS > Kap. 22.5.

30.10.2 Ewing-Sarkom

Allgemeines

Besser Ewing-Tumor. S1-Leitlinie „Ewing-Sarkome des Kinder-und Jugendalters“ der GPOH

Vorkommen

3 % aller pädiatrischen malignen Erkrankungen, 50–60 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland; **Altersgipfel:** 8–14 Jahre, Jungen: Mädchen 1,5 : 1.

Metastasierung

80 % zeigen initial zwar lokalisierten Befall, > 80 % dieser Patienten haben jedoch bereits Mikrometastasen. 25 % M1 (Lunge) bei Erstdiagnose.

Lokalisation

50 % Extremitäten, 50 % Achsenskelett.

Histologie

Neue WHO-Klassifikation: Alle haben gemeinsame molekulare Struktur mit unterschiedlicher Differenzierung, unterschiedliche immunhistochemische Merkmale. Mesenchymale Tumoren. Häufigste Translokationstypen: t (11; 22) (q24; q12), t (21; 22) (q2; q12), t (7; 22) (p22; q12). Alle Ewing-Sarkome sind hochmaligne (G3).

Histologisches Tumoransprechen: Klassifikation nach Sazer-Kuntschik, lichtmikroskopisch Anteil vitaler Tumorzellen 1–3 (< 10 % vitale Tumorzellen) als günstiges, 4–6 (> 10 %) als ungünstiges Ansprechen zu werten.

Stadien: lokoregionär (mit Tumolvolumen) und primär metastasiert (Lunge, Knochen/Knochenmark).

Prognose

5-JÜ und LZ-Überleben 70 % mit ChT und Lokalbehandlung, metastasiert nur 20 %.

4S of Ewings (Size, Site [Becken → schlechte Prognose]; Ergebnis von [EICESS 92], Surgery, Systemic Treatment).

Prognose tendenziell in höherem Alter schlechter.

Einzig relevante Prognosefaktoren nach CESS:

- Hämatogene Metastasen
- Tumolvolumen (< oder > 100 ml)
- Chemosensibilität

Therapie

Wegen Tendenz zur Mikrometastasierung: **Obligat Poly-ChT + Lokalthherapie** (insgesamt Verbesserung des 5-JÜ von < 10 % auf 60 % durch Poly-ChT).

Wenn RT optimiert (wie in CESS 86), dann ist die primäre RT äquivalent zur OP.

Hochdosis-ChT mit autologer HSCT bei Metastasierung und schlechtem histologischen Ansprechen auf die konventionelle ChT (Euro-Ewing 2008).

Radiotherapie

Prinzipien

- Wenn der Tumor inoperabel ist (absolut oder funktionell), dann ist RT die alleinige lokale Therapiemaßnahme.
- Bei Kompartimentresektion (meist nicht möglich ohne schwere funktionelle Einschränkung) oder Wide Resection nach guter Chemo-Response ist keine RT nötig.
- Bei allen übrigen Situationen prä- oder postop. RT zusammen mit intrakompartimentaler R0-OP, wobei die RT bei schlechter Chemo-Response präop. durchgeführt wird. Ausreichend hohe Dosis wichtig!
- Großzügige Indikation: große Becken- oder Thoraxwandtumoren.
- Ganzlungenbestrahlung auch nach vollständiger Remission nach ChT und Metastasektomie.

Dosis

- Primär **60 Gy** normofraktioniert, **55 Gy** (jüngere Patienten), **60–65 Gy** (ältere Patienten)
- Postoperativ **45–55 Gy** je nach R-Status und ChT-Response. Höhere Lokalrezidivrate bei 30–35 Gy!
- Präoperativ **54 Gy**, hyperfraktioniert-akzelerierte **54,4 Gy** ($2 \times 1,6 \text{ Gy/d}$)
- Ganzlungenbestrahlung: altersabhängig zwischen 15 und 18 Gy (EICESS 92)

CAVE

- Keine Ganzlungenbestrahlung bei Patienten mit busulfanhaltiger Hochdosis-ChT, Verzicht auf parallele ChT mit Anthrazyklinen und Actinomycin D (pulmonale und kardiale Toxizität), ebenso kein Melphalan bei RT Kopfreion, Körperstamm!
- Toleranzdosen der Risikoorgane und Wachstumsfugen beachten!

Studiengenerationen

- **IESS-1** (Intergroup Ewing's Sarcoma Study): ChT mit VAC vs. VACA + RT lokal. Durch Adriamycin zusätzlich zu Cyclophosphamid, Vincristin und

Actinomycin D (VACA) wurde 74 % vs. 54 % krankheitsfreies Überleben erreicht.

- **IESS-2:** High-dose-VACA vs. Moderate-dose-VACA, 73 % vs. 56 % krankheitsfreies Überleben.
- **UK-ET-1 + UK-ET-2:** VAIA (ET-2, I = Ifosfamid) + RT lokal besser als VACA (ET-1) + RT lokal. 61 % vs. 36 % krankheitsfreies Überleben (aber Nierentoxizität 10 % in ET-2).
- **CESS 81:** 2-mal VACA + Lokaltherapie (radikale OP vs. OP + RT [36 Gy]) vs. definitive RT (50–60 Gy) ergab 48 % vs. 69 % vs. 44 % krankheitsfreies 10-JÜ. Da erst ab 1983 das Zielvolumen entsprechend der prächemotherapeutischen Ausdehnung gewählt wurde, fiel eine schlechte Lokalrezidivrate für die RT allein (47 %) vs. 17 % für OP + postop. RT vs. 3 % für alleinige OP auf. Die Konsequenz daraus war die lokale Therapieintensivierung für Tumoren > 100 ml in CESS 86.
- **CESS 86:** Hochrisikopatienten (Tumor > 100 ml, zentrale Lokalisation) erhielten ChT mit VAIA, Patienten mit niedrigem Risiko (Tumor < 100 ml, nicht zentrale Lokalisation) ChT mit VACA, dann primäre RT mit 60 Gy oder postop. RT mit 45 Gy. Außerdem Randomisierung konventionelle vs. hyperfraktionierte RT in 2 Serien (GD 44,8 Gy) für primäre RT, jedoch kam nur hyperfraktionierte RT für postop. RT zum Einsatz.
- **EURO Ewing 99:** 6 Zyklen Induktions-ChT mit VIDE, dann Lokaltherapie (OP) und Konsolidierung nach Risikofaktoren (histologisches Ansprechen, Tumolvolumen $\leq$ 200 ml). Entweder VAI oder VAC bei lokalisierter günstiger Konstellation bzw. VAI oder Hochdosis-Bu/Mel + autol. HSZT bei ungünstiger oder primär pulmonaler Situation. RT-Dosis präop., nach intraläsionaler OP, marginaler OP mit schlechtem Tumoransprechen 54,4 Gy. Bei marginaler OP und gutem Tumoransprechen oder Wide Resection mit schlechtem Ansprechen 44,8 Gy. Bei der definitiven RT 44,8 Gy mit Boost bis mind. 54,4 Gy. Ergebnisse: bei Hochrisikopatienten nun auch 66 % 10-JÜ (vs. 31 % in CESS 81, keine Differenz zwischen konventioneller vs. hyperfraktionierter RT). RT und OP sind äquieffektiv. Erhöhte Rezidivrate, wenn wegen kritischer Lokalisation RT auf 30–35 Gy reduziert wurde (30 % statt 10 % Lokalrezidive). Therapiemortalität 0–2 %, Sekundärmalignome 0–2 % (bisher).

Durch VAIA wird demnach die Prognose der Hochrisikogruppe verbessert, Fraktionierung macht keinen Unterschied (bisher).

- **EuroW.W.I.N.G 99:** mit VAI oder VAC 3-J-EFS gleich (78,2 % vs. 75,4 %), bei metastasierten Patienten EFS von Risikofaktoren abhängig: Alter > 14 J., Tumolvolumen > 200 ml, > 1 Knochenmetastase, Knochenmarkbefall, zusätzlich Lungenmetastasen. EFS-Raten von 50 % bei ≤ 3; 25 % bei 3 und 4 bzw. 10 % bei ≥ 5. Über 3 J. EFS 27 % und 3-J-OS 34 %.

Technik

Zielvolumen nach initialer, prächemotherapeutischer Tumorausdehnung, typischerweise ganzer Knochen unter Aussparung der Gelenke. Wenn gute Diagnostik (MRT) vorliegt, dann auch nur 2–3 cm Sicherheitsabstand um prätherapeutisches Volumen.

Derzeitige Studien

EWING 2008 ➤ Kap. 22.5.

Neue Trends

Anti-IGF-R Antikörper, Anti-IGF-Antikörper mit mTOR-Inhibitor Phase II (medianes PFS 18,9 Mon.), kleine Moleküle (Linsitinib), Phase I und II, DNA/RNA-Synthesehemmer, Inhibitoren (VEGF, TKI, PARP 1), Irinotecan + Temozolomid.

30.10.3 Retinoblastom

Vorkommen

Häufigster Augentumor bei Kindern, meist vor dem 4. Lebensjahr (beim bilateralen meist vor dem 2. Lebensjahr), zweithäufigster primärer Augentumor (25 %), 3 % aller kindlichen Tumoren. 40 Kinder erkranken pro Jahr in Deutschland. 5-J.-Rate > 97 %.

Retinoblastom-Patienten haben ein hohes Risiko, an Nichtretinoblastom-Sekundärtumoren (Knochen- und Weichteilsarkome) zu erkranken. Bei unilateralem (meist sporadisch) Retinoblastom nur bei 1,5 % der Patienten beobachtet, bei bilateralem (meist hereditär) jedoch bei ca. 10 % nach 10 Jahren und bei bis zu 30 % nach 30 Jahren. Dabei führt insbesondere die RT zu einem höheren Sekundärtumorrisiko.

Wird das Retinoblastom ohne RT behandelt, so haben Patienten mit bilateralem (hereditärem) Tumor ein 10- bis 13-mal höheres Risiko für einen Sekundärtumor, werden sie mit RT behandelt, ein ca. 30-mal höheres Risiko (relatives Risiko etwa 3).

Problematik liegt auf Chromosom 13q im Tumorsuppressorgen Rb1. Resultat: Block bei G1-Phase im Zellzyklus fällt bei Mutation weg, d.h. Deregulierung der Zellzykluskontrolle. Entstehung: Two-hit-Hypothese nach Knudson (Knudson-Hypothese: Eine Deletion wird vererbt, die zweite Deletion des Tumorsuppressorgens entsteht spontan, meist bereits intrauterin).

30–40 % sind durch Keimzellmutation hereditär, autosomal-dominanter Erbgang, 90 % Penetranz, meist bilateral. Häufiger (60–70 %) tritt der Tumor jedoch sporadisch auf, dann meist unilateral (60 %), unifokal. Selten (8 %) sind die sog. „trilateralen Retinoblastome“, wo zu den beiden befallenen Augen auch noch ein Pinealis-Tumor kommt. Geringes Metastasierungsrisiko, hochkurativer Therapieansatz.

Einteilung:

- **Intraokular:** auf das Auge beschränkt; Staging: International Intraocular Retinoblastoma Klassifikation, sog. ABC-Klassifikation mit 5 Krankheitsstadien (Ausdehnung nach Gruppen A–D)
- **Extraokular:** Tumor hat sich außerhalb des Auges ausgebreitet (Nachbargewebe, ZNS oder andere Körperteile), Klassifikation nach Risikogruppen (histopathologisch Invasion; ZNS-Meningeosis, Metastasen)

Histologie

Flexner-Rosetten.

Klinik

Leukokorie (amaurotisches Katzenauge), Schielen.

30.10.4 Therapie

Vorgehen nach Tumorausdehnung, Befall (ein-/beidseitig), Alter des Kindes. Aufgrund der guten Überlebensraten (> 90 % nach 5 Jahren) steht neben der Kuration der Visuserhalt im Vordergrund:

- Photokoagulation oder Kryokoagulation bei kleinen Tumoren.
- Brachytherapie für etwas größere Tumoren.

- Teletherapie bei größeren oder Optikus-Makularen Tumoren, Rezidiven, Tumoren mit Glaskörperaussaat, Enukleation immer bei Optikusinfiltration mit langem Stück des N. opticus, wenn Tumoren unilateral.
- Bei bilateralem Tumor Enukleation des weiter fortgeschrittenen Auges, Organerhalt des anderen Auges, z. B. mit RT, Photokoagulation oder Kryokoagulation bei kleinen Tumoren.
- Ansonsten Enukleation nur bei erblindetem Auge bzw. generell bei Fällen, bei denen keine Aussicht auf Visuserhalt besteht.
- **Rolle der ChT:**
 - Palliativ bei Metastasen und bei Tumorzellen im Glaskörper (Cyclophosphamid, Carboplatin, Etoposid, Vincristin). Bei Glaskörperbefall leider nur mäßig gut wirksam. Einsatz bei bilateralen Tumoren (Vermeidung Metastasen, Entstehung Pinealistumoren). Hohe akute und Langzeitnebenwirkungsrate, z. B. AML.
 - In Kombinationen:
 - ChT-Reduktion (systemisch) und nachfolgende lokale Therapie
 - Thermo-ChT: Carboplatin systemisch, dann Laserung
 - Superselektive intraarterielle ChT (direkte Injektion von Melphalan in die A. ophthalmica, bis zu 80 % Verhinderung einer Enukleation, aber auch hohe Nebenwirkungsrate), nicht First Line
 - Intravitreale ChT: 3–4 Zyklen intravitrealer Injektion von Melphalan mit 3 Sitzungen Kryotherapie pro Injektion (hoch effektiv)
 - Periokuläre ChT: Topotecan bei kleinen Tumoren
 - Adjuvante ChT: bei Choroidea- oder Optikusinfiltration
- Protonentherapie (weniger Sekundärneoplasien).

30.10.5 Radiotherapie

Kleinvolumige RT wegen des genetisch bedingten hohen Sekundärneoplasierisikos (dosisabhängig, insbes. bei Kindern ≤ 1 Jahr). Brachytherapie bei unilateralem/unifokalem Befall bis 3–10 mm (J-125, Ru-106, 50 Gy), perkutane RT bei multifokalem Befall.

Zielvolumen: ganze Retina bis Ora serrata.

Technik: Fixierung des Auges mit Vakuumlinse, Basistechnik ist ein temporales D-förmiges Stehfeld.

Prinzipiell gilt: Wenn das Feld weit nach vorn gezogen wird, ist die lokale Kontrolle am besten, aber der Katarakt ist quasi sicher. Wird das Feld nicht weit nach vorn gezogen (Versuch der Linsenschonung), wird die Retina ausgespart und die Rezidivrate steigt, teilweise um den Faktor 3.

Mögliches Konzept:

- Bei multifokalem Tumor (ganze Retina ist at risk bzgl. Tumorentwicklung) sollte unbedingt die gesamte Retinaanlage mit einbezogen werden.
- Bei unifokalem, posterior gelegenen Tumor kann die anteriore Feldgrenze u. U. etwas nach hinten zurückgenommen werden. Die Rezidivrate steigt dann, aber diese Rezidive sind meist mit Kryotherapie einer Salvage gut zugänglich. Gegebenenfalls kann in diesem Fall die ventrale Dosis durch ein niedrig gewichtetes ventrales Feld mit hängendem Block aufgesättigt werden.

Feldgrenzen:

- Anterior: Kanthus (erfasst dann nicht die komplette Retina) oder zumindest Hälfte zwischen knöchernem Kanthus und Limbus corneae (Retina dann besser erfasst)
- Posterior: anteriore Clinoidfortsätze
- Gegenseitiges Auge so gut wie möglich aussparen

Dosis: 50 Gy, dann gelingt Augenerhalt in 80 % der Fälle.

Linsenschonung problematisch. ChT zur Tumorreduktion vor RT scheint Ergebnisse zu verbessern, dann RT-Dosis auf 40 Gy reduzieren.

Studien: Retinoblastomregister seit 2013 (RB-Registry). Primärer Endpunkt: Erfassung der Stadienverteilung nach International Classification of Retinoblastoma (ICRB) und International Retinoblastoma Staging System (IRSS) Klassifikation für Patienten mit Erstdiagnose in Deutschland oder Österreich.

30.11 Maligne Keimzelltumoren

30.11.1 Allgemeines

Vorkommen

S1-Leitlinie „Extrakranielle Keimzelltumoren“ und S1-Leitlinie „Keimzelltumoren des Zentralnervensystems (ZNS)“ der GPOH wurden Mitte 2018 aktualisiert.

Entstehen aus entarteten Stammzellen und entarteten Vorläuferzellen der Keimdrüsen. 50 % in Ovarien + Testes, 25 % sakrokokzygeal, 12 % intrakraniell, selten mediastinal.

Histologie

- **Sezernierend** (nichtseminomatös/Nichtgerminom): Benignes matures Teratom, potenziell malignes immatures Teratom, Dottersacktumoren, Chorionkarzinom, embryonales Karzinom
 - **Nicht-sezernierend:** Germinom/Seminom.
- Das Germinom/Seminom ist strahlensensibel, nichtseminomatöse Keimzelltumoren sind weniger strahlen-, aber generell chemosensibel.

30.11.2 Radiotherapie

Indikation: RT (30–40 Gy) bei inoperablen Germinomen und intrakranieller Lokalisation (Blut-Hirnschranke, OP meist nicht radikal).

- Liquoraussaat in 37 %
- RT ± Neuroachse, bei sezernierenden Keimzelltumoren mit ChT
- 100 % Heilung durch RT allein bei reinen Germinomen in SIOP CNS 96
- 80 % Heilung durch RT + ChT bei sezernierenden Keimzelltumoren

Details in > Kap. 14 und > Kap. 23.

30.12 Maligne rhabdoide Tumoren

30.12.1 Allgemeines

Vorkommen

Maligne rhabdoide Tumoren treten an den Nieren und zerebral auf. Zerebrale Tumoren sind oft im Kleinhirnbrückenwinkel oder aber supratentoriell lokalisiert. 15–40 % weisen bei Diagnose eine leptomeningeale Metastasierung auf. Histologisch stellt sich der Tumor ähnlich einem PNET dar, Immunhistochemie und Zytogenetik können jedoch eindeutig die Diagnose stellen. Hoch aggressive Tumoren. 30–40 Kinder erkranken pro Jahr in Deutschland. Gemeinsamkeit: Veränderung des *SMARCB1*-Gens (*hSNF5/INI1*) auf Chromosom 22 unabhängig von Lokalisation. Daher Immunhistochemie und

Genetik von Tumor bzw. Tumor und Blutzellen erforderlich. Bei Nachweis einer Keimbahnmutation genetische Untersuchung der Eltern/Familie.

30.12.2 Therapie

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung besteht kein einheitliches Therapiekonzept. Früher erfolgte die Therapie nach anatomischen Ursprung und somit dessen Protokoll Nierentumoren (z.B. SIOP 2001), Weichteilsarkomen (z.B. CWS) und ZNS-Tumoren (z.B. HIT). Hierunter hohe Therapieresistenz. 2007 Entscheidung der Weichteilsarkom- und Nephroblastomgruppen in Genua zum gemeinsamen Rhabdoidtumor-Register. Erfasst werden alle Daten mit rhabdoiden Tumoren des Gehirns (AT/RT), der Nieren (RTK – Rhabdoid Tumor Kidney) und der Weichgewebe (MRT – Malignant Rhabdoid Tumor).

Derzeitige Studie: Rhabdoid 2007: Konsensus-Therapie besteht entweder aus 9 abwechselnden ChT-Blöcken (3 × DOX, ICE, VCA) oder 6 Blöcken (2 × DOX, ICE, VCA) mit anschließender Hochdosisstherapie (Carboplatin/Thiotepa). Rolle der Strahlentherapie: frühzeitiger Einsatz zur lokalen Kontrolle, Altersgrenze > 18 Monate, bei < 18 Monate Spezialvorgaben.

CAVE

- Vermeidung von Actinomycin (2 Wo. vor und nach RT)
- Vermeidung von Doxorubicin (2 Wo. vor und 4 Wo. nach RT)
- **Keine** intrathekale, intraventrikuläre ChT während und nach der RT (nur bei AT/RT)

• AT/RT:

- **Lokalisiert, supra oder infratentoriell (≥ 18 Mon.):**
 - **Dosis: 54 Gy und Boost bis 54,6 Gy** (ED 1,8 Gy), bei Resttumor Boost bis 59,4 Gy
 - Zielvolumen: postop. oder postchemotherapeutischer Tumor, 1–2 cm Sicherheitssaum, hochkonformale Techniken, Protonen
- **Metastasiert (18 Mon.–3 J.):**
 - Zerebrospinale RT (CSI) 24 Gy à 1,6 Gy, Boost Primarius: bis 54,6 Gy (ED 1,8 Gy), bis 59,4 Gy (GTV = PTV), wenn nach 45 Gy im MRT noch Residuen vorhanden

- **Boost spinale Metastasen:** Prä-ChT-Volumen 49,2 Gy (ED 1,8 Gy), Sicherheitssaum 1 cm, wenn diffuser Befall max. 35,2 Gy (< 3 J.)
- **Boost intrakranielle Läsionen:** Post-ChT-Volumen 49,2 Gy (ED 1,8 Gy), Sicherheitssaum 1 cm
- **Metastasiert (> 3 J.):**
 - CSI 35,2 Gy à 1,6 Gy
 - Boost Primarius: bis 55,8 Gy (ED 1,8 Gy), bis 59,4 Gy (GTV = PTV), wenn nach 45 Gy im MRT noch Residuen vorhanden

CAVE

Maximaldosis obere Halswirbelsäule 49,6 Gy.

- **Boost spinale Metastasen:** Prä-ChT-Volumen 49,2 Gy (ED 1,8 Gy), Sicherheitssaum 1 cm, wenn diffuser Befall max. 35,2 Gy (< 3 J.)
- **Boost intrakranielle Läsionen:** Post-ChT-Volumen: 49,2 Gy (ED 1,8 Gy), Sicherheitssaum 1 cm
- Genaue Zielvolumenvorgaben einhalten
- **Rhabdoidtumoren der Nieren (RKT):**
 - Primär metastasiert: RT nach Abschluss ChT
 - Postop. RT Flanke: Stadium I–III RTK (19,8 Gy $\geq$ 12 Mon., 10,8 Gy < 12 Mon.), präop. Tumor mit Niere, ap/pa Felder, $\frac{1}{2}$ der kontralaterale Niere max. 14,4 Gy, RT paraaortale LK bei LK-Positivität
 - RT gesamtes Abdomen: Stadium III – Tumorzellen im Aszites, präoperative Tumorrupturn, diffuse intraop. Tumoreröffnung, Peritonealkarzinose – 19,5 Gy (> 12 Mon.) bzw. 10,5 Gy (< 12 Mon.) ED 1,5 Gy, Femurhalse ausblocken, ap/pa Felder
 - Metastasen:
 - Lungenmetastasen: Ganzlungenbestrahlung 15 Gy ($\geq$ 3 J.), Säuglinge 10,5 Gy, persistierende Herde 2 Wo. nach RT-Ende: OP oder Boost mit 7,5 Gy ED 1,5 Gy Schultergelenke ausblocken
 - Lebermetastasen: 19,8 Gy, Säuglinge 15 Gy ED 1,5 Gy, ggf. Boost
 - Ganzhirnbestrahlung: Hirnmetastasen 21,6 Gy + Boost 10,8 Gy
 - Knochenmetastasen: 25,2 Gy, Sicherheitssaum 2 cm angrenzender gesunder Knochen, Epiphysen aussparen, Wirbelsäule: Sicherheitssaum kranial und kaudal

- Lymphknoten: ohne Resektion 19,8 Gy, LK-Gebiet mit residualen LK nach ChT

CAVE

Mitbestrahlten Wirbelsäulenanteil vollständig ins Therapiefeld integrieren!

- **Extrarenale, extrakranielle Nicht-ZNS-Rhabdoidtumoren**

Dosis: postop. RT nach R0-Resektion 36 Gy, nach R1-Resektion 45 Gy, Biopsie oder R2-Resektion 50,4 Gy ED 1,8 Gy

Zielvolumen: PTV = GTV prätherapeutisch + 2 cm Sicherheitssaum (1,5 + 0,5 cm), spez. Modifikation nach Tumorlokalisation

RT-Beginn: nach 4. ChT Zyklus, keine simultane Anthrazyklengabe bei RT von Herz/Darm/Rückenmark, (6 Wo.n Doxorubicinpause nach RT-Ende)

30.13 Kindliches Nasopharynxkarzinom

30.13.1 Allgemeines

Vorkommen

In den USA und Europa ist das Nasopharynxkarzinom (NPC) selten. *Inzidenz:* 0,2% aller Tumoren.

Ätiologie und Pathogenese des undifferenzierten NPC sind eng assoziiert mit einer Epstein-Barr-Virus-(EBV-)Infektion. Das NPC wächst lokal aggressiv und metastasiert häufig hämatogen in Knochen, Lunge, Leber und Knochenmark sowie lymphogen supraklavikulär, hilär und mediastinal.

Die Prognose der Kinder im fortgeschrittenen Tumorstadium ist mit alleiniger Bestrahlung schlecht, die 5-JÜ beträgt 20–30%. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit zur Kombination mit unterschiedlichen ChT-Typen. Typ-I-Interferonen wird ein hoher Stellenwert in der Behandlung des virusassoziierten NPC beigemessen. Insbesondere die Behandlung mit IFN- β als adjuvante Therapie scheint auf der Basis von in vitro und in vivo ermittelten Ergebnissen geeignet. In NPC-91 wurden nach 42 Monaten 91,37% rezidivfreies Überleben erreicht. Auch das Langzeitüberleben beträgt in der Therapiesequenz neoadjuvante ChT mit 5-FU und Cisplatin, gefolgt von simultaner RadioChT und Erhaltungstherapie mit Interferon- β > 90% (NPC-91 und NPC 2003).

30.13.2 Therapie

Studiengenerationen

Das Konzept der Studie NPC 2003 entspricht im Wesentlichen dem der Studie NPC-91-GPOH. Zwei Risikogruppen werden stratifiziert:

- **Stadium I/II:** alleinige RT und anschließend IFN.
- **Stadium II/III:** Hier werden zunächst 3 Zyklen einer Induktions-ChT verabreicht, anschließend wird eine simultane RChT durchgeführt. Dabei wird für die makroskopischen Tumormanifestationen zwischen 2 RT-Dosisstufen (54 Gy bei CR vs. 59,4 Gy bei PR) stratifiziert. In beiden Strata werden 45 Gy auf die nicht makroskopisch involvierten Lymphabflusswege appliziert. Anschließend erhalten beide Arme IFN.

Wegen der erheblichen Toxizität der ChT wird auf MTX verzichtet. Zusätzlich werden analog zu den Daten bei Erwachsenen 2 Zyklen Cisplatin während der Bestrahlung verabreicht. Für die Vergleichbarkeit und die Praktikabilität wird die histologische Klassifikation und die Einteilung in die Risikogruppen aus der Studie NPC-91-GPOH übernommen. Studienende 2009, aktuell als Register.

NPC-2014-GPOH-Register für das EBV-assoziiertes Nasopharynxkarzinom:

- **Konzept:**
 - Sammlung epidemiologischer und klinischer Daten
 - Weiterhin Strahlentherapiedosisreduktion bei komplettem Ansprechen auf die neoadj. ChT, Evaluation der Wertigkeit der PET-CT in Korrelation mit der MRT-Darstellung zur Remissionsbeurteilung
 - Therapieempfehlungen für die Behandlung des EBV-assoziierten Nasopharynxkarzinom
- **Radiotherapie:**
 - Stadium I: RT 45 Gy + 14,4 Gy; im Anschluss Off-Label-Interferon-Therapie mit Rebif®
 - Stadien II–IV (M0): ChT mit 3 Blöcken Cisplatin und 5-FU; je nach Ansprechen Radiotherapie 45 Gy + 9,4 Gy oder 45 Gy + 14,4 Gy und parallel 2 Blöcke ChT mit Cisplatin; im Anschluss Off-Label-Interferon-Therapie mit Rebif®
 - Stadium IV (M1): ChT mit 4 Blöcken Cisplatin und 5-FU; Bestrahlung des Primärtumors mit 45 Gy + 14,4 Gy und der Metastasen

entsprechend der Empfehlung der Referenzradiologie, parallel dazu 2 Blöcke ChT mit Cisplatin und T-Zelltherapie; im Anschluss an die Bestrahlung Off-Label-Interferon-Therapie mit Rebif®

Neue Trends: EBV-spezifische T-Lymphozyten.

30.14 Toleranzdosen

- **Gehirn:**
 - Nekrose: bei Patienten < 3 J. ab 40 Gy, bei Patienten von 3–5 J. ab 45 Gy, bei Patienten > 5 J. ab 50 Gy möglich
 - Wachstumshormon-Abfall ≥ 18 Gy
 - Neuropsychologische Defizite ≥ 18 Gy (< 6 J.) bzw. ≥ 24 Gy (> 6 J.)
- **Lunge:** ≥ 15 Gy Pneumonitis.
- **Niere:** ≥ 12 Gy Nephritis (**cave:** Cisplatin, Ifosfamid).
- **Wachstumsverzögerung:** wesentliche Wachstumseinschränkung ≥ 10 Gy, Wachstumsstopp ≥ 20 Gy.
- **Schilddrüse:** ≥ 20 Gy Unterfunktion.
- **Leber:** max. Toleranz 24–30 Gy (**cave:** Wirkungsverstärkung durch Actinomycin D, Doxorubicin, Vincristin).
- **Herz:** Verschiedene Toxizitäten können am Herzen beobachtet werden (Perikarditis, Kardiomyopathie, Rhythmusstörungen). Durchschnittsdosis Herz > 15 Gy führt zu erhöhter Inzidenz von Herzerkrankungen.

C A V E

Wirkungsverstärkung durch Anthrazykline (z.B. Doxorubicin ab 300 mg/m²).

- **Testis:**
 - Prä- und postpubertär bei > 2 Gy Azoospermie.
 - Leydig-Zellen vertragen prinzipiell bis 10 Gy, darüber Einschränkung der Hormonproduktion, die bei deutlich > 20 Gy fast völlig sistiert.
 - **Ovar: Effektive Sterilisationsdosis (ESD)** bei einer fraktionierten Bestrahlung Eierstocksinsuffizienz:
 - Bei Geburt: 20,3 Gy
 - Mit 10 J.: 18,4 Gy
 - Mit 20 J.: 16,5 Gy
 - Mit 30 J.: 14,3 Gy
- Details > Kap. 34.

30.14.1 Nachsorge

Pläne für studienbezogene Nachsorge: Leukämien, solide Tumoren, Hirntumoren, Lymphome der GPOH

Leitlinien/AGs:

- S1-Leitlinie AWMF Register-Nr. 025-003 „Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen“
- S3-Leitlinie AWMF Register-Nr. 025-030 „Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“
- Register Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter (RiSK)
- AG Spätfolgen Late Effect Surveillance System (LESS)

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, et al. EURAMOS-1 investigators: Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical oncology* 2015;33:2279–87.
- Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27(2): 289–97.

D’Angio GJ, Tefft M., Breslow N, et al. Radiation therapy of Wilms’ tumor: results according to dose, field, postoperative timing and histology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; Sept-Oct; 4(9-10): 769–780.

Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry-Annual Report 2016 (1980–2015). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2016.

Peifer M, Hertwig F, Roels F, et al. Telomerase activation by genomic rearrangements in high-risk neuroblastoma. *Nature* 2015; Oct 29;526: 700.

S1-Leitlinie AWMF-Register Nr.025-004 „Nephroblastom“ aktueller Stand: 06/2016.

S1-Leitlinie AWMF-Register Nr. 025-006 „Ewing-Sarkome des Kinder- und Jugendalters“, aktueller Stand 06/2014.

S1-Leitlinie AWMF-Register Nr. 025-007 „Weichteilsarkome“, aktueller Stand: 03/2017.

S1-Leitlinie AWMF-Register Nr.025-014: „Akute lymphoblastische (ALL) Leukämie im Kindesalter“, aktueller Stand: 04/2016.

S1-Leitlinie AWMF-Register Nr.025-031 „Akute myeloische Leukämie im Kindesalter“, aktueller Stand: 02/2013.

Schilling, FH, Spix C Berthold F, et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 2002; Apr 4; 346(14): 1047–1053.

Vora A, Andreano A, Pui CH, et al. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy. *J Clin Oncol* 2016;34(9):919–26.

Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* 2002; Apr 4; 346(14): 1041–46.

31.1 Knochenmetastasen

30 % der Patienten mit soliden Tumoren (v. a. Mamma-, Prostata-, Bronchialkarzinom) entwickeln Knochenmetastasen, 50 % hiervon aufgrund der Blutversorgung in der Wirbelsäule. Etwa 70 % der Patienten klagen über Schmerzen, bei ca. 15 % besteht Frakturgefahr aufgrund einer Stabilitätseinschränkung (> 50 % der Kortikalis arrodiiert, Hinterkantenbefall der LWK, Osteolyse im Trochanter minor, Osteolyse > 2,5 cm im Femurhals).

Neuropathischer Schmerz: Im Knochen befinden sich Nervenfasern im Periost, Endost, Knochenmark und auch in der knöchernen Matrix, sog. nicht myelinisierte C-Fasern, A- β -Fasern. Sie exprimieren Rezeptoren (Tyrosin-Rezeptorkinase-A-Rezeptoren = TrkA-Rpt), an die der Nerve Growth Factor (NGF) bindet. Das führt zur Sensibilisierung von Nozizeptoren. Der Nozizeptorschmerz wird durch weitere stimulierte Rezeptoren und Wachstumsfaktoren, z. B. Acid-Sensing Ion Channel 3 (ASIC3) für Säuren und saure Metaboliten, Transient Potential Vanilloid 1 (TRPV1) für thermische Reize sowie Dehnungsreize bei ossärer Instabilität bzw. bei Frakturen und Rezeptoren für Entzündungsmediatoren, moduliert.

Mechanismus der Schmerzlinderung (Küttig, Röntgenblätter, 1983): Tumorverkleinerung, Abnahme der Raumforderung, Druckentlastung am Periost, Dekompression der Nervenwurzeln, Reduktion der Mediatorausschüttung, Elektrolytverschiebungen, Gewebeazidose/-alkalose.

Multimodale Therapie: medikamentöse Schmerztherapie, lokale RT, OP, systemische Therapie mit Zytostatika, Hormone, zielgerichteten Substanzen, Immunmodulatorische Therapie, Radionuklide, anti-resorptive Therapie (Bisphosphonate bzw. RANK-Ligand-Antikörper).

Aktuelle Leitlinie

Indikation zur Strahlentherapie von ossären Manifestationen

Aktuelle S3-Leitlinie Supportive Therapie 2016

Lokale Schmerzsymptomatik, Bewegungseinschränkung, Stabilitätsminderung (Frakturgefahr), Z. n. operativer Sanierung, drohende oder bestehende neurologische Symptomatik (z. B. Rückenmarkskompression).

MERKE

Bei Stabilitätsminderung konsiliarische Einbindung der operativen Disziplinen. Postoperative Wundheilung abwarten.

Radiatio in 70–80 % der Fälle analgetisch erfolgreich. RT mit Bisphosphonat 90 % Schmerzreduktion (Lutz et al., 2011). Ein großer Teil der osteolytischen Metastasen rekalkifiziert auch. Allerdings dauert dieser Prozess ca. Wochen bis Monate.

31.1.1 Fraktionierung

RTOG-Studien (Blitzer, Cancer, 1985): Alle untersuchten Fraktionierungsschemata ($15 \times 2,7$ Gy bis 5×5 Gy) zeigten initial die gleiche analgetische Effizienz, die Dauer der Analgesie war jedoch länger bei den Schemata mit kleineren Einzeldosen. Ähnliche Ergebnisse zeigte die Royal Marsden Studie (Price, Radiother Oncol, 1988). **Mit 1×8 Gy behandelte Knochen mussten öfter rebestrahlt werden als mit 10×3 Gy behandelte.** Eine sekundäre Rückenmarkskompression tritt häufiger nach Einzeit-RT mit ca. 3 % vs 1 % auf (Chow, Clin Oncol, 2012). Insbesondere wenn Rekalkifizierung erwünscht ist, sind höhere Dosen nötig (Nieder, in: Zamboglou/Flentje, 1995).

Zumindest Patienten mit Oligometastasen, also Patienten mit besserer Prognose, scheinen von einer Protrahierung der Therapie (z. B. 40 Gy in 4 Wochen) zu profitieren (Rades, JCO, 2007), u. a. da die Rekalzifizierung nach protrahierten Schemata besser zu sein scheint (Koswig, Strahlenther Onkol, 1999). Bei ca. 30 % der Patienten wird eine Rebestrahlung nach einem Jahr nötig. Eine Rebestrahlung unkomplizierter Skelettmetastasen führt in 50 % der Fälle zu einem guten Schmerzansprechen (Chow, Lancet Oncol, 2014).

CAVE

Rebestrahlung: Einsatz hoch konformaler Bestrahlungstechniken zum Schutz der Risikoorgane (Rückenmark, Darm), Vorbelastung prüfen.

Zumindest bei Patienten ohne neurologische Beteiligung scheint eine alleinige Bestrahlung ausreichend.

Kyphoplastie mit intraoperativer Einzeitbestrahlung (Kypho-IORT): bei Wirbelkörpermetastasen ohne Hinterkanten- oder Pedikelbeteiligung. Geringe Komplikationsrate sowie schnelle und suffiziente Schmerzreduktion mit verkürzter Bestrahlungsdauer (Bludau, Spine, 2017). Lokalkontrolle > 90 %. Derzeit laufende randomisierte Phase-III-Studie zur Überlegenheit der Kypho-IORT mit 8 Gy gegenüber 10 × 3 Gy perkutane RT bei schmerzhaften Knochenmetastasen zur Schmerzreduktion.

31.1.2 Radionuklide

Samarium-153 und Strontium-89 (Beta-Strahler): Zulassung Strontium bei Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms; Samarium bei osteoblastischen Knochenmetastasen, unabhängig vom Primärtumor. Konzept: Durch Einbau in die Knochensubstanz Abgabe hochenergetischer Elektronen. 70 % der Fälle zeigen eine Schmerzreduktion; bei Nichtansprechen kann auch erst die 2. Gabe erfolgreich sein.

25 % der Patienten werden schmerzfrei. Nebenwirkungen: schwere Thrombopenien nach Strontium, bei Samarium Neutro- und Thrombopenie milder; dafür gastrointestinale Beschwerden. Aktuell tritt Strontium in den Hintergrund.

Xofigo® Radium 223 Dichlorid (überw. Alpha-Strahler) wird bei kastrationsresistenten Prostatakarzinomen und symptomatische Knochenmetastasen **ohne viszerale Metastasen** eingesetzt. Verhält

sich wie Kalzium und reichert sich in Knochenarealen mit hohem Knochenumbau an. ALSYMPCA-Studie-Zwischenanalyse vs. Placebo (Parker, 2013): u. a. Verbesserung OS 14 Mon. vs. 11,2 Mon., Verlängerung bis zum nächsten symptomatischen Knochenereignis von 5,8 Mon., Abnahme der Schmerzintensität und der Opiatgabe, daher vorzeitige Beendigung, 6 Injektionen alle 4 Wo. Nebenwirkungen sind Leuko- und Thrombozytopenie, gastrointestinale Beschwerden, erhöhten Inzidenz für Osteonekrose des Kiefers bei Therapie mit Bisphosphonaten/Docetaxel (S1-Leitlinie Radionuklidtherapie von Knochenmetastasen mittels Radium-223). **Kontraindikation:** Nach der ERA 223-Studie gleichzeitige Anwendung mit Zytiga® (Abirateronacetat) und Prednison/Prednisolon aufgrund eines erhöhten Risikos für Todesfälle (Kombination vs. alleinige Therapie mit Zytiga® und Prednison/Prednisolon mit 34,7 % vs. 28,2 %). Erhöhtes Auftreten von Knochenbrüchen unter Xofigo®-Kombination im Vergleich mit der Placebokombination (26 % vs. 8,1 %); auch die Kombination mit Xtandi® (Enzalutamid).

Radioaktiv markiertes PSMA-617 (Anti-PSMA-AK) beim hormonresistenten metastasierten Prostatakarzinom (Primarius und Metastasen): Prostata-spezifische Membranantigene werden vermehrt auf den Tumorzellen exprimiert. Hergestellte und mit den therapeutischen Nukliden Lutetium-177 und Actinium-225 markierte PSMA-617-Moleküle koppeln an PMSA der Zellen. Vorteil: sehr hohe und selektive Anreicherung im Tumor. In Phase-II-Studie in der Hochdosisgruppe PSA-Senkung und Verbesserung OS 21,8 vs. 11,9 Mon. (Tagawa, 2013). Nebenwirkungen: 50 % Thrombopenie Grad 4, Mundtrockenheit. Haupteinsatzgebiet: schmerzhafte Metastasen, diffuse, kleinfleckige, nicht stabilitätsgefährdende Metastasierung und ggf. bei Rezidiv nach perkutaner Bestrahlung.

31.2 Myelonkompression (MSCC)

5 % aller Tumorpatienten erleiden im Krankheitsverlauf ein akutes spinales Kompressionssyndrom. Es existierte bisher eine ältere randomisierte Studie für die Myelonkompression mit neurologischer Beeinträchtigung. Diese (Young, J Neurosurg, 1980) wie auch retrospektive Arbeiten zeigten Äquivalenz

zwischen alleiniger Bestrahlung und der Kombination aus Bestrahlung und OP (Laminektomie).

Der neurologische Ausgangsbefund bestimmt das Ergebnis: 0–16% der paraplegien und nur 30% der nicht gehfähigen Patienten konnten wieder gehen. Bei 70% der gehfähigen Patienten ist der Erhalt der Gehfähigkeit möglich, wobei dies auch für das Überleben wichtig ist. Grundlage für die Leitlinie (s. u.) ist die prospektiv-randomisierte Untersuchung (Patchell, Lancet, 2005) mit Dekompression und maximalem Debulking, gefolgt von 10×3 Gy, welche einen signifikanten Vorteil gegenüber alleiniger Bestrahlung mit 10×3 Gy bzgl. der Gehfähigkeit (ca. 4 Mon. vs. ca. 1 Mon.) und einen Trend zu einem besseren Gesamtüberleben ergab. Auch in dieser Situation scheinen die protrahierteren Schemata für Patienten mit guter Prognose vorteilhaft (Rades, JCO, 2005).

Aktuelle Leitlinie

S3-Leitlinie Supportive Therapie

Bei akut aufgetretener, funktionell relevanter Rückenmarkschädigung (z. B. Beinparese, Blasen-Mastdarm-Störung) in gutem Allgemeinzustand und ausreichender Überlebensprognose soll eine notfallmäßige Dekompression erfolgen.

Nach der Dekompression sollte innerhalb 14 Tagen bei trockenen Wundverhältnissen die postoperative fraktionierte Radiotherapie begonnen werden.

In der späteren Matched-Pair-Analyse aus 2010 (Rades 2010) bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Armen OP + RT vs. RT mit verschiedenen Fraktionierungsschemata: Gehfähigkeit jeweils 70%, lokale Kontrolle nach 6 Monaten 96% vs. 98%, OS 59% vs. 57%. Längere RT-Fraktionierungsschemata (keine OP) zeigten in einer prospektiven, nicht randomisierten Studie eine höhere lokale Kontrollrate (nach 1 Jahr 81% vs. 61%) bei gleicher Effektivität (Rades, 2011).

Neuere Untersuchungen prüfen die Effektivität kürzerer Fraktionierungsschemata nach Prognose bei nicht operierten Patienten. Bei Patienten mit MSCC mit schlechter/intermediärer Prognose bestätigt die prospektiv randomisierte SCORE-2 die

Nichtunterlegenheit der Kurzzeit-RT: Bei 5×4 Gy vs. 10×3 Gy fand sich ein Ansprechen nach 1 Monat von 87,2% vs. 89,6%; ein 6-Mon.-PFS von 75,2% vs. 81,8% und ein 6-Mon.-OS von 42,3% und 37,8%. Auch bei Patienten mit guter Prognose fanden sich diese Resultate (Rades, 2016).

31.3 Nebenwirkungen

Ösophagitis Enteritis, Nierenfunktionseinschränkungen.

31.4 Obere Einflusstauung/Hohlorgankompression

Die obere Einflusstauung (Vena-cava-superior-Syndrom) wird in > 50% von Bronchialkarzinomen verursacht, mit geringerer Häufigkeit von anderen malignen Läsionen wie Lymphomen oder Metastasen. Leitsymptome sind eine ausgeprägte Dyspnoe/Orthopnoe, venöse Stauung/Umgehungskreisläufe sowie Schwellung der Weichteile des Halses und der oberen Extremität. Gilt als strahlentherapeutischer Notfall. Da meist eine fortgeschrittene Tumorerkrankung zugrunde liegt, ist die Prognose insgesamt schlecht. Dennoch kann meist die belastende Symptomatik durch eine Radiotherapie schnell gebessert werden.

Beginn der Therapie in erhöhten Einzeldosen (z. B. 1–3 Fraktionen mit 3 Gy oder sogar 4 Gy ED). Sofort nach Besserung Reduzierung der Einzeldosen. Gegebenenfalls erste Bestrahlung im Sitzen nach konventioneller Simulation, nach Besserung dann Bestrahlungsplanung und Weiterbestrahlung im Liegen. Bei chemosensiblen Tumoren ggf. RT-Pause nach wenigen Fraktionen und Symptombesserung zur Einleitung einer ChT, insbesondere bei disseminierter Metastasierung bzw. bei höhergradigen Lymphomen.

Die gleichen Prinzipien gelten bei radiosensiblen Tumoren, die Hohlorgane komprimieren. In diesem Fall dringend so früh wie möglich ED reduzieren.

Abhängig von Klinik und Prognose kann vor Einleitung der Radiotherapie bei Atemwegsobstruktion oder zerebralem Ödem eine endovaskuläre Stenteinlage geprüft werden, die eine schnelle Symptombesserung mit Erfolgsraten von 97% verspricht (Büstgens, 2017).

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Radium-223 Dichloride in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone/Prednisolone in the Treatment of Asymptomatic or Mildly Symptomatic Chemotherapy-naïve Subjects With Bone Predominant Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02043678.
- Blitzer P. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer* 1985;55:1468–72.
- Büstgens FA, Loose R, Ficker JH, et al. Stent Implantation for Superior Vena Cava Syndrome of Malignant Cause. *Fortschr Röntgenstr* 2017; DOI:10.1055/s-0042-122147.
- Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(2):112–24.
- Chow E, van der Linden YM, Roos D, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):164–71.
- DGN Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) Radionuklidtherapie von Knochenmetastasen mittels Radium-223 Stand 2015, AWMF-Registernummer 031-053.
- Koswig S, Buchali A, Bohmer D, et al. Palliative radiotherapy of bone metastases. A retrospective analysis of 176 patients. *Strahlenther Onkol* 1999;175(10):509–14.
- Kuttig H. Radiotherapy of bone metastases. *Röntgenblätter*. 1983; Jul;36(7): 209-215. Review.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – Langversion 1.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/054OL, www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.1.pdf (letzter Zugriff am 14.05.2017).
- Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4):965–76.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D. ALSYMPCA Investigators et al. Alpha emitter radium 223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213–23.
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366(9486):643–8.
- Price P, Hoskin PJ, Easton D, et al. Low dose single fraction radiotherapy in the treatment of metastatic bone pain: a pilot study. *Radiother Oncol*. 1988; Aug;12(4): 297–3300.
- Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, et al. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2010;28(22):3597–604.
- Rades D, Huttenlocher S, Bajrovic A, et al. Surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression from unfavorable tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):e861–868.
- Rades D, Šegedin B, Conde-Moreno AJ, et al. Radiotherapy With 4 Gy × 5 Versus 3 Gy × 10 for Metastatic Epidural Spinal Cord Compression: Final Results of the SCORE-2 Trial (ARO 2009/01) *J Clin Oncol*. 2016;Feb 20;34(6): 597–602. doi: 0.1200/JCO.2015.64.0862. Epub 2016 Jan 4.
- Rades D, Stalpers LJA, Veninga T, et al. Evaluation of Five Radiation Schedules and Prognostic Factors for Metastatic Spinal Cord Compression. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3366–75.
- Rades D, Veninga T, Stalpers LJ, et al. Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases. *J Clin Oncol* 2007 Jan 1;25(1):50–6.
- Reis T, Schneider F, Welzel G, et al. Intraoperative radiotherapy during kyphoplasty for vertebral metastases (Kypho-IORT): first clinical results. *Tumori* 2012 Jul-Aug;98(4):434–40. Doi:10.1700/1146.12636.
- Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, et al. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(18):5182–91.
- Schabel K, Niewald M, Nestle U, et al. Perkutane Strahlentherapie von Knochenmetastasen. In: Radioonkologische Aspekte in der palliativen Tumorthherapie. Zamboglou N, Flentje (Hrsg). München: Zuckschwerdt. 1995;10–21.
- Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg* 1980 Dec;53(6):741–8.

32.1 Prinzipien

Anwendung der RT bei schmerzhaften, entzündlichen, degenerativen Gelenk- und Weichteilerkrankungen. Verwendete Strahlendosen gehen auf klinische Beobachtungen zurück. In der Regel werden $5-8 \times 0,5-1$ Gy, jedoch auch mittlere und zum Teil hohe Dosen in 2- bis 3-mal wöchentlichen Fraktionen appliziert. Bei Nichtansprechen kann – bei initial niedriger Gesamtdosis – evtl. eine zweite Behandlungsserie im Intervall von 6–8 Wochen angeschlossen werden. Als Wirkmechanismus wird das Zusammenspiel von radiogener Beeinflussung bestimmter Adhäsionsmoleküle, die Induktion der Apoptose von Monozyten und Granulozyten sowie die Expression von Zytokinen in Makrophagen, Leukozyten und Endothelzellen angenommen.

32.2 Endokrine Orbitopathie (EO)

32.2.1 Allgemeines

Vorkommen

Tritt klinisch erkennbar bei 10 % aller Schilddrüsenerkrankten, in bis zu 90 % der Patienten mit Autoimmunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow, seltener bei Hashimoto-Thyreoiditis, Myxödem ohne vorherige Thyreotoxikose und auch ohne Schilddrüsenerkrankung auf.

Altersgipfel: 60 Jahre, Männer : Frauen 1 : 5, aber Männer schwerer betroffen. *Gesamtinzidenz:* $20/10^5$.

Pathogenese

Unklar, wohl Autoimmunprozess, Antigen unbekannt. „Endstrecke“ jedoch unumstritten: akut entzündliche Lymphozyteninfiltration, Fibroblastenproliferation mit Produktion von Mukopolysacchariden; in der chronischen Phase dann fibrotischer

Gewebsumbau mit Elastizitätsverlust der Augenmuskeln.

Klinische Ausprägung

3–5 % schwer, 30 % moderat, 60 % subklinisch. Oft spontane Rückbildung bei moderaten Formen. Daher nur Therapie der schweren Form. Bis zu 10 % können unilateral sein.

Symptomatik

Standardisierte Symptomerhebung: NOSPECS-Klassifikation der American Thyroid Association (ATA).

Orbitale Symptomatik: Lidretraktion, Proptosis, Augentränen, Photophobie, Weichteilschwellung, Bindehautchemosis, Augenmuskelmotilitätsstörungen, **Hornhautschädigung**, **Sehnervschädigung bis hin zum Visusverlust**.

Diagnostik

Schilddrüsendiagnostik, insbesondere Antikörper (TRAK, TAK, MAK). Augenmuskelverdickung im MRT.

CAVE

Bei einseitigen Läsionen immer Lymphom oder anderes Malignom ausschließen!

32.2.2 Therapie

Abstellen der **Risikofaktoren** (Rauchen).

Zuerst unbedingt **Euthyreose** anstreben, ggf. bis hin zur Radiojodtherapie, darunter oder auch spontan meist Rückgang der EO (durch Radiojodtherapie jedoch auch Verschlechterung der EO möglich, daher parallel Kortison).

Frequenz der Spontanremissionen: 10 % bzgl. Exophthalmus, 60 % bzgl. Lidretraktion, 46 % bzgl. Augenmotilitätsstörungen.

Darüber hinaus zunächst konservative Therapie mit **Tränenersatzmittel**.

Bei akuter Symptomatik Steroide (Prednison-äquivalent 0,5–1 mg/kg KG/d für 6–8 Wochen ausschleichend unter Magenschutz, alle 4 Tage um 10 mg reduzieren). Alternativ (z.B. bei Diabetes mellitus) oder simultan **RT mit 16 Gy** (verschiedene Dosisempfehlungen, 16 Gy war bisher die meistgegebene Standarddosis. Auf der Basis der deutschen randomisierten Studie kann jedoch zunächst auch ein Therapieversuch mit **2,4 Gy** durchgeführt werden; Gerling, 2003). Im randomisierten Vergleich ist Kortison der RT gleichwertig, die Kombination aus beiden ist den Einzeltherapien jedoch überlegen (Prummel, 1993). In randomisiertem und geblindetem Vergleich zeigten 20 Gy ein signifikant besseres Therapieansprechen insbesondere der Augenmotilität als bei Scheinbestrahlung, allerdings ohne die Lebensqualität zu steigern (Prummel, 2004).

Bei akuter Sehverschlechterung **Dekompressions-OP (cave: 10–15 % Komplikationen wie z.B. Augenmotilitätsstörungen)**.

Bei „ausgebrannter“ EO mit Augenmuskel-fibrosen/-verkürzungen und konsekutivem Schielen: Bei Befundstabilität > 6 Monate operative Korrektur. Ebenfalls operativ korrigierbar ist die Lidre-traktion.

32.2.3 Radiotherapie

Zielvolumen: Augenmuskeln vom Ursprung zum Ansatz, d. h. vom Zinn-Ring an der Orbitaspitze bis direkt hinter die Linse.

Klassisch: Feld von 5 × 5 cm mit Gantry-Winkel oder asymmetrischen Blenden zur Divergenzvermeidung (Linse). Aber: Distanz Orbitaspitze–Lidwinkel zwischen 31 und 47 mm, daher u.U. zu knapp. 3-D-Planung empfohlen.

Einstellung am Patienten: Hinterer Linsenpol liegt 8 mm hinter der Hornhautoberfläche und 6 mm hinter dem Limbus corneae. Dies entspricht etwa dem äußeren Lidwinkel.

32.2.4 Ergebnisse

In den meisten Studien Ansprechraten zwischen **60 und 90 %**, wobei die größte Serie aus Stanford stammt (Petersen, 1990). Rezidive treten nur

verhältnismäßig selten auf. Applizierte Dosen liegen zwischen 2 und 30 Gy. In allen Studien ähnliche Ergebnisse, wenn auch schwierig vergleichbar. In akuter Phase wirksamer als in degenerativer Spätphase. Randomisierte Studie mit 10 × 2 Gy vs. Scheinbestrahlung: 63 % Remissionen nach RT vs. 31 % bei Scheinbestrahlung (Mourits, 2000), allerdings insbesondere bei stärkeren Symptomen (Bewegungseinschränkung). Bei Schwächeren (nur Exophthalmus) zeigte sich wohl kein Unterschied. Im Gegensatz dazu stehen Daten, die bei Bestrahlung nur eines Auges keinen Unterschied zwischen den Augen nach 3 und 6 Monaten ergaben (Gormann, 2002). Spätere Daten konnten aufgrund des Studiendesigns nicht erhoben werden. Beide Studien sind allerdings nur als Abstract veröffentlicht. In einer deutschen Studie, die 8 × 2 Gy mit 8 × 0,2 Gy verglich, zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen nach 3 Monaten (Gerling, 2003). In beiden Gruppen wurden nach 3 und 6 Monaten jeweils deutliche subjektive Besserungen durch die Patienten angegeben.

32.2.5 Nebenwirkungen/Aufklärung

Bei hoch dosierter Bestrahlung (20 Gy) selten vorübergehende Erblindung beschrieben.

Theoretisches Zweittumorrisiko: 1 % (Snijders-Keilholz, 1996), jedoch noch kein Fall beschrieben.

32.3 Pseudotumor orbitae

32.3.1 Allgemeines

4–7 % aller Orbitatumoren. Unilaterale lymphozytäre Infiltration unklarer Genese (wohl autoimmun), selten auch bilateral, oft fulminant beginnend und schmerzhaft, Einschränkung der Augenmotilität.

32.3.2 Therapie

Zunächst Ausschluss einer Schilddrüsenerkrankung sowie eines malignen Tumors (insbesondere Lymphom) durch Biopsie. Dann Kortisontherapie (50–100 mg Prednisonäquivalent für 2–4 Wochen, 80 % initiales Ansprechen, 30–40 % dauerhafte Remission). Bei fehlendem Ansprechen: RT.

32.3.3 Radiotherapie

Klassische Dosierung: 20–36 Gy (wohl primär aus Angst vor unerkanntem Lymphom, das mit derartigen hohen Dosen dann auch suffizient therapiert wäre). Aber: Beim Pseudotumor sind wohl auch sehr niedrige Dosen wirksam.

Alternative Strategie daher: Zunächst $2 \times 0,5$ Gy/Wo. bis zu einer Gesamtdosis von 2–3 Gy. Bei Nichtansprechen 2. Serie nach 4 Wochen mit 3×1 Gy/Wo. bis zu einer Gesamtdosis von 5–10 Gy. Falls sich darunter ein Progress zeigt und sich doch noch ein Lymphom herausstellt, ist eine definitive Lymphomdosis immer noch möglich.

Fibrotische Spätveränderungen sind kaum zu beeinflussen. Möglichst Schonung des kontralateralen Auges durch Wahl einer geeigneten Bestrahlungstechnik (z. B. ap Feld mit Linsenblock und laterales Feld mit Gantry-Kippung, sodass der Strahl hinter dem kontralateralen Auge durchläuft). Aus den genannten Gründen können hier auch komplexe Bestrahlungstechniken (z. B. IMRT) zum Einsatz kommen.

32.4 Langerhans-Zell-Histiozytose

Therapieoptionen: Wait and See, wenn asymptomatisch. OP, wenn möglich. ChT, wenn systemisch.

Inoperable symptomatische oder solitäre Läsionen: RT mit 16 Gy/2 Gy ED, mit dieser Dosis bereits 85–100 % lokale Kontrolle. Möglicherweise reichen sogar 8 Gy.

32.5 Gorham-Stout-Erkrankung

Die Gorham-Stout-Erkrankung ist eine klinische, radiologische und histologische Entität durch eine progressive Osteolyse als Ergebnis einer – histologisch gutartigen – lymphovaskulären Proliferation. Bei Manifestation im Thorax können sich Pleuraergüsse bzw. ein Chylothorax einstellen. Die Erkrankung beginnt meist monozentrisch, kann sich aber über zusammenhängende Knochen ausbreiten. Der Verlauf ist schwer vorherzusagen. Die Erkrankung kommt häufig spontan zum Sistieren, häufig aber erst nach schwerwiegenden knöchernen Veränderungen. Die Prognose quoad vitam ist überwiegend

gut. Wenn jedoch Wirbelkörper bzw. thorakale Strukturen involviert sind, können schwerwiegende neurologische oder Lungenkomplikationen drohen, die auch tödlich verlaufen können.

Zu den Therapieoptionen gehören bei limitierten Befunden die Resektion und, bei Chylothorax, die Ligation des Ductus thoracicus. Die definitive Strahlentherapie mit moderaten Dosen scheint wirksam zu sein (36–45 Gy in Fraktionen zu 1,8–2 Gy). Hiermit werden Ansprechraten um die 80 % erreicht.

32.6 Wirbelkörperhämangiome

32.6.1 Allgemeines

Vorkommen

Inzidenz: 10 % in Autopsieserien, klinisch apparent in 1 %, meist im Bereich der LWS.

Diagnostik

„Hypertrophische Atrophie“ in bildgebenden Verfahren, grobsträhniges Bild. Im MRT hyperintens in T2w.

32.6.2 Therapie

Bei akuter neurologischer Symptomatik OP anstreben. Bei Schmerzen – falls diese mit großer Wahrscheinlichkeit vom Hämangiom ausgehen – und geringer neurologischer Symptomatik oder Inoperabilität: RT. In der Literatur empfohlene Dosisspannweite: 20–40 Gy. Es scheint zwischen 20 und 40 Gy eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zu bestehen (Rades 2003). Daher in Übereinstimmung mit den meisten Serien vorwiegend **36–40 Gy** in Fraktionen zu 2 Gy empfohlen, Strahlendosen < 20 Gy erwiesen sich als unwirksam. Ansprechraten 60–80 % (z. B. Sakata, 1997; Winkler, 1996).

32.7 Weichteilhämangiome/Hauthämangiome

Selten Notfallindikation im Rahmen eines Kasabach-Merritt-Syndroms (Verbrauchskoagulopathie bei permanenter Gerinnung im Hämangiom).

Primär OP anstreben. Falls dies nicht möglich ist (da Läsion nicht auf einen Leberlappen beschränkt),

RT erwägen. Dosis: 10 Gy für Kleinkinder, 30 Gy/2 Gy ED bei Erwachsenen. Keine Bestrahlung von Hauthämangiomen aus kosmetischen Gründen, insbesondere bei Kindern, da hohe Spontanremissionsraten bekannt sind und das Tumorinduktionsrisiko mehrfach belegt ist.

32.8 Degenerative/entzündliche Gelenk- und Weichgewebserkrankungen

- **Epicondylopathia humeri:** lateral/radialis: „Tennisellenbogen“, medial/ulnaris: „Golferellenbogen“. Verschiedene Dosierungskonzepte von 0,3–1,5 Gy ED. Verbreitetes Schema: 3–6 Gy GD in Einzeldosen von 0,5–1 Gy, jeden 2. Tag appliziert. Ansprechraten zwischen 18 und 91 % (Ott 2012).
- **Periarthropathia humero-scapularis (PHS):** wenn wesentliche Verkalkungen im Röntgen, möglichst primär operativ entfernen lassen und dann nachbestrahlen. Bei langer Erkrankungsdauer höhere Gesamtdosis (6 Gy bei ED von 1 Gy), bei kürzerer Erkrankungsdauer genügen wohl 3 Gy (ED 0,5 Gy). **Aus retrospektiven Daten wird ein Ansprechen der Bestrahlung im Sinne einer deutlichen Schmerzreduktion und Schmerzfremheit bei 58–100 % der Patienten mit Schultersyndrom beschrieben** (Heyd, 1998).
- **Fersensporn/Fasciitis plantaris (Achillodynie/Insertionstendinitis):** In der deutschen Pattern-of-Care-Studie ca. 60 % Ansprechen (Micke, 2004), andere retrospektive Ergebnisse berichten von Ansprechraten bis 81 %. Die meisten Zentren applizieren 3–6 Gy bei ED von 0,5–1 Gy. Im Vergleich zwischen GD von 0,6 vs. 6 Gy zeigt die geringe Gesamtdosis ein signifikant schlechteres Ansprechen (Niewald, 2012). Zum Einsatz kommen neben plantaren Stehfeldern (Orthovolt oder Elektronen) auch Photonen der Energie von 4–6 MV über seitliche Gegenfelder.
- **Arthrosen:** Zur Anwendung kommen Einzeldosen von 0,5–1,0 Gy sowie Gesamtdosen von 3,0–6,0 Gy, appliziert in 2–3 Sitzungen pro Woche. **Aus retrospektiven Daten wird ein Ansprechen der Bestrahlung im Sinne einer deutlichen Schmerzreduktion und Schmerzfremheit**

bei 58–91 % der Patienten mit Gonarthrose beschrieben (von Pannewitz, 1970).

- **Keloide:** Behandlung mit 50–140 kV Röntgen oder 6 MV Elektronen mit Bolus (5 mm) oder Strontium-90-Dermaplatten. Dosierung z. B. 2–3 Gy 3-mal/Wo., GD 12–15 Gy (andere Möglichkeit: **3 × 4 Gy** in 1 Wo.; Borok 1988). Es werden auch höhere Dosen verabreicht (z. B. **5 × 4 Gy** in 1–2 Wo.). Die meisten Arbeiten konnten jedoch oberhalb von 12–15 Gy keine bessere Wirkung feststellen (z. B. Klumppar, 1994). Allgemein wird ein möglichst früher RT-Beginn nach OP empfohlen (innerhalb 24 h), wobei dieses sehr enge Zeitfenster wohl durch keinerlei Daten gedeckt ist und bei Beginn der RT bis zu 72 h nach OP kein nachteiliger Effekt nachweisbar war (Perez, 2001). Etwa 50–70 % Rezidivfreiheit. Zielvolumen mittels Bleischablonen strikt auf das Narbengebiet begrenzen. Auch die Einzelzeit-RT mit 7,5–10 Gy ist möglich (z. B. Ragoo-wansi, 2001). Ausgereifte Keloide sind keine RT-Indikation.
- **Hidradenitis suppurativa**
 - Akut/schmerzhaft: 0,2 Gy/d, GD 2 Gy
 - Chronisch: 1 Gy 1-mal/Wo., GD 3–12 Gy
- **Induratio penis plastica:** Therapie mit 150–200 kV Röntgen oder 6 MV Elektronen. Typische Dosierung sind 20 Gy in 2 Wo. (10 × 2 Gy), darunter 50–80 % Besserung. Bei knotigen Indurationen auch 3 × 1 Gy/Wo. bis 8 Gy und ggf. Wiederholung nach 6 Mon. bei ausbleibendem Erfolg möglich. Vor allem Schmerzsymptomatik wird reduziert, weniger Deviation (Pambor, 2003). Hodenkapsel!
- **Dupuytren-Kontraktur:** Die spontane und postop. Progressionsrate von 50 % in 5 J. scheint durch RT – retrospektiven Untersuchungen zufolge – mindestens halbiert zu werden. RT-Indikation insbesondere im Frühstadium „N“ (Knöten und Stränge ohne Kontraktur) und Stadium „I“ (leichte Kontraktur). In höheren Stadien eher OP erwägen. Nur RT der sicht- und tastbaren Indurationen, aber mit weitem (1–2 cm) Sicherheitsabstand (lateral 0,5–1 cm, longitudinal 1–2 cm). RT mit Orthovolt (120–150 kV, 20 mAs, 2 mm Aluminiumfilter, Fokus-Haut-Abstand [FHA] 40 cm, individuelle Bleigummiabedeckung) oder Elektronen (3–6 MV, 5 mm Bolus).

Dosierung: 10×2 Gy oder $7-10 \times 3$ Gy (Seegen-schmiedt, 2001).

- **Morbus Ledderhose:** Seltener als Morbus Dupuytren, aber in Verbindung mit diesem bei 10–20 % der Betroffenen. Kontrakturen eher selten, Beeinträchtigung durch Größe der Knoten plantar. Wie beim Morbus Dupuytren wurden Dosen von 10×3 Gy in 2 Serien bis 30 Gy GD appliziert. Etwa 80 % erzielten eine deutliche Verbesserung der Symptome (Knotenrückbildung, Seegen-schmiedt, 2003).
- **Lymphozelen/Lymphfisteln:** Treten nach 2 % aller Gefäßoperationen auf. Bei klinischer Symptomatik vor erneuter operativer Revision ca. 20 Gy in 2 Gy-ED. Nach neueren Daten (Neu/Haase, 2000) genügen aber 12 Gy in 1 Gy-ED. Geringe Einzeldosen (0,3–0,5 Gy) führen gegenüber hohen Einzeldosen (3 Gy) zu besseren lokalen Erfolgen (Mayer R et al., 2005). Bei perkutaner Fistelung: tägliche Messung des sezernierten Volumens (z. T. auch deutlich < 12 Gy zum Sistieren ausreichend).
- **Juvenile Nasen-Rachen-Fibrome:** 30–35 Gy in 3 Wo. In etwa äquivalent zur OP, wenn diese nicht möglich.
- **Aneurysmatische Knochenzysten:** wenn OP nicht möglich oder bei R1-Resektion: 30–40 Gy in 2 Gy-ED bewirken Rekalzifizierung.

32.9 Andere Indikationen

- **Ekzematöse Erkrankungen:** 6–12 Gy, 1 Gy alle 3 d; guter antipruritischer Effekt bei Steroidkontraindikation.
- **Psoriasis:** psoriatische Nägel: 1 Gy 1-mal/Wo., GD 3 Gy.
- **Heterotope Ossifikationsprophylaxe (HOP):** Nach Hüfttotalendoprothese werden insgesamt 30 % heterotope Ossifikationen beobachtet, Verkalkungen zeigen sich frühestens 4 Wo. nach OP im Röntgen. Von diesen Ossifikationen sind 10 % im Stadium Brooker III/IV (unbrauchbar) zu erwarten. Bei Hüften, die zum Zeitpunkt der OP keine vorbestehende heterotope Ossifikation aufwiesen, treten nach 1×7 Gy oder 3×4 Gy heterotope Ossifikationen in ca. 90 % gar nicht, in ca. 10 % Brooker I, in max. 2 % Brooker II und höhergradige praktisch gar nicht auf, d. h., das

Risiko für heterotope Ossifikationen wird von 30 % auf ca. 10 % gesenkt, und schwere Manifestationen treten praktisch gar nicht mehr auf. Minimal müssen bei einmaliger Bestrahlung 6 Gy appliziert werden. Zielzelle der RT ist wohl die pluripotente mesenchymale Stammzelle, die vor der Differenzierung zum Osteozyten ausgeschaltet werden muss. Großzügig bestrahlen, insbesondere lateral (Bereich des Weichteiltraumas durch OP) nichts ausblocken. Wirksames Zeitfenster von 24 h prä- bis 72 h postop. Am wirksamsten direkt (bis 4 h) vor OP (Kölbl, 2008). Die Alternativtherapie – Prophylaxe mit nichtsteroidalen Antiphlogistika – kann bei Therapieversagen auf eine Modalität im Rezidivfall auch kombiniert mit der RT verwendet werden.

- **Pterygium:** Durch neue OP-Techniken reduzierte Rezidivrate. Nach primärer OP daher keine Indikation zur RT. Nach Rezidiv-OP weiterhin RT-Indikation. Entweder Strontium-90-Augenapplikator oder 20 kV Röntgen (40 mm Fokus-Haut-Abstand, 1,5 cm Tubus, 0,1 mm Aluminiumfilter). RT von der Pterygumbasis bis zum Limbus corneae, z. B. unmittelbar präop. 7 Gy und max. 24 h postop. 5 Gy sowie dann nochmals 3×5 Gy alle 2 d (Willner, 2001). Reduziert die Rezidivrate von ca. 30 % auf < 5 %.
- **Postop. Parotitis:** z. B. $5 \times 0,5-1$ Gy im täglichen Abstand.
- **Speicheldrüsenfistel:** z. B. 6×1 Gy.
- **Intrakoronare In-Stent-Restenosisprophylaxe:** ca. 50 % der In-Stent-Restenosen restenosieren nach erneuter PTCA. Durch HDR-Brachytherapie (IR-192, Sr-90, Yt-90, P-32) lässt sich diese Rate nach 6 Mon. auf 10–20 % verringern. Dosis: in den meisten Studien bisher ca. 15 Gy in 2 mm Gewebetiefe (Leon [Gamma-1], 2001; Cousement [INHIBIT], 2000; Waksman [WRIST], 2000; Waksman [START], 2000). Möglicherweise bessere Restenosierungsprophylaxe bei 20 Gy in 2 mm Gewebetiefe (Strnad [EVEREST], 2001). Zielorgan: Endothel. Zu hohe Dosen an Media/Adventitia vermeiden. Wichtig: Antikoagulanzen über 9–12 Mon., sonst u. U. vermehrt Spätstenosen im Stent (Gamma-1). Daher noch keine Routinetherapie! Drug Eluting Stents haben die Brachytherapie praktisch vollständig verdrängt, auch wenn neuere Daten hinsichtlich vermehrt

auf tretender Spätstenosen auch dieses Konzept hinterfragen lassen (Prescrire Int., 2009).

- **Kastrationsbestrahlung der Frau** (heute quasi obsolet): 3 × 4 Gy in 3 d oder 1 × 6 Gy.
- **Epilationsbestrahlung:** 6 Gy ED (historisch bei Tinea capitis eingesetzt).

32.10 Akustikusneurinome/arteriovenöse Malformationen (AVM)/Meningeome/Hypophysenadenome

➤ Kap. 23.

32.11 Desmoide

➤ Kap. 21.

LITERATUR

- Arenas M, Gil F, Gironella M, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy in an experimental model of systemic inflammation in mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:560–7.
- Borok, Thomas Louis et al. Role of ionizing irradiation for 393 keloids, *International Journal of Radiation Oncology/Biology/Physics*, 1988, Volume 15, Issue 4, 865–870.
- Gaipl US, Meister S, Lödermann B, et al. Activation-induced cell death and total Akt content of granulocytes show a biphasic course after low-dose radiation. *Autoimmunity* 2009;42:340–2.
- Gerling J. Retrobulbar irradiation for thyroid-associated orbitopathy: double-blind comparison between 2.4 and 16 Gy. *International Journal of Radiation Oncology/Biology/Physics*, 2003; 55: 182–189.
- Gorman CA. Radiotherapy for Graves' Ophthalmopathy: Results at one Year. *Thyroid* 2002;12(3):251–5.
- Heyd R, Schopohl B, Böttcher HD. Strahlentherapie bei der Periarthropathia humeroscapularis (PHS). Indikation, Technik, eigene Ergebnisse, Literaturübersicht. *Röntgenpraxis* 1998; 51: 403–412.
- Hildebrandt G, Maggiorella L, Rödel F, Rödel V, Willis D, Trott KR. Mononuclear cell adhesion and cell adhesion molecule liberation after X-irradiation of activated endothelial cells in vitro. *Int J Radiat Biol* 2002;78:315–25.
- Hildebrandt G, Seed MP, Freemantle CN, Alam CA, Colville-Nash PR, Trott KR. Mechanisms of the anti-inflammatory activity of low-dose radiation therapy. *Int J Radiat Biol* 1998;74:367–78.
- Kern P, Keilholz L, Forster C, Seegenschmiedt MH, Sauer R, Herrmann M. In vitro apoptosis in peripheral blood mononuclear cells induced by low-dose radiotherapy displays a discontinuous dose-dependence. *Int J Radiat Biol* 1999;75:995–1003.
- Kern PM, Keilholz L, Forster C, Hallmann R, Herrmann M, Seegenschmiedt MH. Low-dose radiotherapy selectively reduces adhesion of peripheral blood mononuclear cells to endothelium in vitro. *Radiother Oncol* 2000;54:273–82.
- Klumpar DI, Murray JC, Anscher MM. Keloids treated with excision followed by radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 1994 Aug;31(2 PT 1):225–31.
- Kölbl O, Alberti WE, Seegenschmiedt MH. Heterotopic Ossification Prophylaxis – The Hip. In: Makoski HB, Trott KR, Brady LW, Seegenschmiedt MH (Eds.): *Radiotherapy for Non-Malignant Disorders*. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag 2008: 357–372.
- Mayer R, Sminia P, McBride W, et al. Lymphatic fistulas: obliteration by low-dose radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2005;181:660–4.
- Micke O, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy in painful plantar heel spurs (plantar fasciitis) – Results of a national patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:828–43.
- Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2000 Apr 29;355: 1505–1509.
- Neu B, Gauss G, Haase W, Dentz J, Husfeldt KJ. Strahlentherapie von Lymphfisteln und Lymphozelen, *Strahlenther und Onkol* 2000; 176(1): 9–15.
- Niewald M, Seegenschmiedt MH, Micke O, et al. Randomized multicenter trial on the effect of radiation therapy on plantar fasciitis (painful heel spur) comparing a standard dose with a very low dose – mature results after 12 months follow up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:455–62.
- Ott OJ, Hertel S, Gaipl US, et al. Benign painful elbow syndrome. *Strahlenther Onkol* 2012;188:873–7.
- Pambor C, Gademann G. Induratio penis plastica. *Strahlenther Onkol* 2003;179:787–90.
- Pannewitz G von. Strahlentherapie der Arthrosis deformans, *Technik und Ergebnisse. Der Radiologe* 1970; 10: 51–54.
- Perez CA, Lockett MA, Young G. Radiation therapy for keloids and plantar warts. *Front Radiat Ther Oncol* 2001;35:135–46.
- Petersen IA, Donaldson SS, McDougall IR, Kriss JP. Prognostic factors in the radiotherapy of Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:259–64.
- Prescrire Int. 2009 Apr;18(100): 70–74.
- Prummel MF, et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmology. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Jan;89(1):15–20.
- Rades D, Bajrovic A, Alberti W, et al. Is there a dose-effect relationship for the treatment of symptomatic vertebral hemangioma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:178–81.
- Ragoowansi R, Cornes PG, Glee JP, Powell BW, Moss AL. Ear-lobe keloids: treatment by a protocol of surgical excision and immediate postoperative adjuvant radiotherapy. *Br J Plast Surg* 2001 Sep;54(6):504–8.

- Rödel F, Kley N, Beuscher HU, et al. 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* 2002;78:711–9.
- Sakata K, et al. Radiotherapy of vertebral hemangiomas. *Acta Oncol* 1997;36(7):719–24.
- Seegenschmiedt MH, Attassi M. Strahlentherapie beim Morbus Ledderhose-Indikation, und klinische Ergebnisse. *Strahlenther Onkol* 2003;179:847–53.
- Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Wielpütz M, Schubert CH, Fehlauer F. Long-Term Outcome of Radiotherapy for Early Stage Dupuytren's Disease: A Phase III Clinical Study (Chapter 44). In: Eaton C et al. (eds.): *Dupuytren's Disease and Related Hyperproliferative Disorders*. Heidelberg: Springer-Verlag 2012: 349–371.
- Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Wielpütz M, Schubert CH, Fehlauer F. Long-Term Outcome of Radiotherapy for Early Stage Dupuytren's Disease: A Phase III Clinical Study (Chapter 44). In: Eaton C et al. (eds.): *Dupuytren's Disease and Related Hyperproliferative Disorders*. Heidelberg: Springer-Verlag 2012: 409–427.
- Seegenschmiedt MH, Olschewski T, Guntrum F. Optimierung der Radiotherapie beim Morbus Dupuytren: erste Ergebnisse einer kontrollierten Studie. *Strahlenther Onkol* 2001;177:74–81.
- Snijders-Keilholz A, De Keizer RJW, Goslings BM, et al. Probable risk of tumor induction after retroorbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Radiother Oncol* 1996;38:69–71.
- Willner J, Flentje M, Lieb W. Soft X-ray therapy of recurrent pterygium – an alternative to 90Sr eye applicators. *Strahlenther Onkol* 2001 Aug;177(8):404–9.
- Winkler C, Dornfeld S, Baumann M et al. Effizienz der Strahlentherapie bei Wirbelhäangiomen. *Strahlenther Onkol* 172; 1996: 681–684.

33.1 Allgemein

Unerwünschte Reaktionen im mitbestrahlten Normalgewebe können früh, d. h. bis 3 Monate nach der Strahlentherapie bzw. später bis mehrere Jahre danach auftreten. Frühreaktionen wie z. B. Hautrötung oder Mukositis entstehen in schnell proliferierenden Geweben und sind meist vorübergehender Natur. Dagegen können Spätreaktionen in langsam proliferierenden Geweben die Dosis begrenzen, die im Tumor appliziert werden kann. Obwohl die Zellproliferation eine gewisse Rolle für Normalgewebsreaktionen spielt, sind strahleninduzierte Effekte auf die Mikrovaskulatur, Zytokine und Immunzellen ebenso wichtig für ihre Entstehung. Generell sind Früh- und Spätreaktionen deterministische Effekte, die von einer Schwellendosis und einem dosisabhängigen Anstieg der Häufigkeit und des Schweregrads charakterisiert sind. Im Gegensatz dazu treten genetische Effekte wie strahleninduzierte Mutation und Karzinogenese stochastisch, d. h. zufallsbedingt, auf, bei der die Wahrscheinlichkeit mit zunehmender Dosis ohne eine Schwellendosis ansteigt.

Toleranzdosen (TD) des Normalgewebes beziehen sich auf die maximale Dosis, die ohne wesentliche Beeinträchtigung der Organfunktion bzw. der Gewebestruktur bei Teilkörperbestrahlung appliziert werden kann. Die Organfunktion hängt in vielen Fällen vom bestrahlten Volumen ab. Man unterscheidet dabei zwischen parallel organisierten Geweben wie Lunge oder Leber, bei denen ein Teilausfall nur geringfügig die Funktion beeinflusst, und seriell organisierten Geweben wie dem Darmtrakt oder dem Rückenmark, bei denen ein Teilausfall gravierende Folgen hat. Es gibt aber auch Zwischenstufen, die beide Aspekte kombinieren, sodass eine scharfe Trennung der beiden Organisationsformen kaum möglich ist. Während eine Regeneration von Gewebe wie Nervenzellen wegen fehlender Stammzellen früher als nicht möglich angesehen wurde, weiß man

heute, dass selbst diese Gewebe Stamm- bzw. Vorläuferzellen beinhalten, die eine begrenzte Regeneration des geschädigten Gewebes ermöglichen.

Weil es in der Vergangenheit wenige gesicherte Studiendaten gab, basierten Toleranzdaten über zwei Jahrzehnte auf eine Übersicht aus 1991 von Emami und Kollegen (Emami et al., 1991), in der die spärliche Studienlage mit einer Konsensus-Umfrage ergänzt und in Tabellenform zusammengefasst wurde. Die Tabelle gab Toleranzdosen (TD) an, die innerhalb von 5 Jahren nach der Strahlentherapie zu einer Nebenwirkungsrate von 5 % bzw. 50 % führen würde (TD_{5/5} bzw. TD_{50/5}). Um den Einfluss des bestrahlten Volumens zu berücksichtigen, wurden Toleranzdosen für Bestrahlung von $\frac{1}{3}$, $\frac{2}{3}$ und $\frac{3}{3}$ des Organs geschätzt.

Die Empfehlungen aus dem Emami-Übersichtsartikel kamen in einer Zeit zustande, in der die Strahlentherapie mit Standardfraktionierung (1,8–2,0 Gy/Fx) und homogener Dosisverteilung mittels opponierenden Strahlenfelder (anterior-posterior/posterior-anterior, ap/pa) gegeben wurde und relativ große Volumina des Normalgewebes mit der Verschreibungsdosis mitbestrahlt wurden (> Abb. 33.1a). Heute werden weitgehend konformale Bestrahlungstechniken wie 3D-Conformal Radiotherapy (3D-CRT), intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) oder bildgestützte Bestrahlung (Image-guided Radio Therapy, IGRT) eingesetzt, die eine Anpassung des Planungsvolumens mit engen Sicherheitsabständen zum Tumor technisch ermöglicht (z. B. > Abb. 33.1b). Darüber hinaus werden zunehmend auch extreme Hypofraktionierungsschemata wie stereotaktische Radiochirurgie (Stereotactic Radiosurgery, SRS) oder stereotaktische Körperbestrahlung (Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT bzw. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy, SABR) meist mit 1–3 Fraktionen (max. 6 Fraktionen) bei kleinen Tumoren und Metastasen eingesetzt, was eine Reduktion der Gesamtdosis erfordert. Darüber hinaus sind Spätfolgen oft progredient und entwickeln

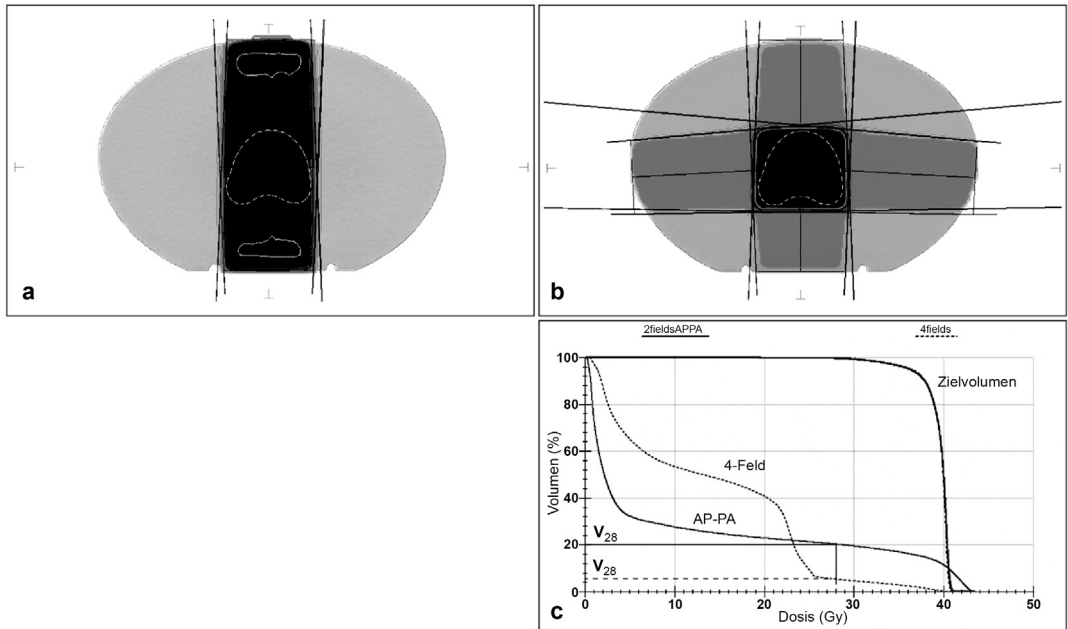


Abb. 33.1 Schematische Darstellung der unterschiedlichen Dosisverteilungen bei Bestrahlung mit (a) zwei Feldern (anterior-posterior/posterior-anterior, ap/pa) und (b) mit vier Feldern. (c) Das Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) zeigt die kumulative Dosisverteilung als Prozent des Volumens, das mit der angegebenen Dosis oder höher bestrahlt wird. Für das Zielvolumen sind die DVH beider Bestrahlungstechniken identisch. Für das Normalgewebe reduziert die Bestrahlung mit vier Feldern den Volumenanteil von Dosen > 23 Gy gegenüber der Bestrahlung ap/pa, erhöht dafür den Volumenanteil von Dosen < 23 Gy. Der Volumenanteil, der mit > 28 Gy bestrahlt wird (V₂₈ bei 70 % der Verschreibungsdosis), reduziert sich von ca. 20 % auf ca. 6 %. Die Bestrahlung ap/pa zeigt sog. Hotspots mit Dosen > 40 Gy. Eine moderne, konformale Bestrahlungstechnik (wie z.B. VMAT) verteilt die Dosis im Normalgewebe durch multiple Einstrahlrichtungen. Das entsprechende DVH für das Normalgewebe würde noch weniger Hochdosisvolumen, dafür mehr Niedrigdosisvolumen aufweisen.

sich über mehrere Jahre, was bei der wachsenden Anzahl langzeitüberlebender Krebspatienten immer wichtiger wird. Außerdem wird die Entwicklung von Spätfolgen durch Faktoren der einzelnen Patienten (z.B. Lebensstil, Genetik) mitbestimmt. Schließlich wird Bestrahlung meist in multimodalen Therapien zusammen mit Chemotherapie eingesetzt, die sich negativ auf die Toleranzdosis auswirken kann. Insgesamt setzt sich der Erkenntnis durch, dass es keine absolute Sicherheit geben kann, sondern die Toleranzdosis durch eine Abwägung von Vor- und Nachteilen für die Patienten bestimmt werden muss. So kann bei manchen Nebenwirkungen eine Nebenwirkungsrate z.B. von 20 % akzeptiert werden, während bei anderen maximal 1 % toleriert wird.

Seit 2010 stellt das QUANTEC-Projekt eine evidenzbasierte Grundlage vieler Toleranzdosen dar (Marks, Ten Haken und Martel et al., 2010). Weil die

publizierten Studien aber unterschiedliche Ansätze bezüglich Dosisverschreibung, Nebenwirkungen, Nachsorge u. s. w. benutzt haben, sind die Angaben von QUANTEC differenzierter als die früheren Angaben von Emami et al. Darüber hinaus wurde versucht die Wahrscheinlichkeit der Nebenwirkungen (Normal Tissue Complication Probability, NTCP) in Abhängigkeit von der Dosis und des bestrahlten Volumens mittels mathematischer Modelle zu beschreiben (Marks et al. 2010). Komplizierend wirkt sich dabei aus, dass es mehrere, unterschiedliche Punktesysteme für die Graduierung von Normalgewebsreaktionen gibt, die teilweise verschiedene Endpunkte zusammenfassen. Die meistverwendeten Systeme sind: Late Effects Morbidity Scales von RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group bzw. European Organisation for Research and Treatment of Cancer), die für Spätfolgen in LENT-SOMA

(Late Effects in Normal Tissue – Subjective, Objective, Management, Analytic) weiterentwickelt wurden, sowie CTCAE (Common Toxicity Criteria for Adverse Effects; National Cancer Institute, USA).

Bei NTCP-Modellen sowie in der klinischen Dosisplanung werden häufig sog. Dosis-Volumen Histogramme (DVH) eingesetzt, die das kumulative Volumen als Funktion der Dosis abbilden. Unterschiedliche Bestrahlungstechniken können bei gleicher Tumorverschreibungsdosis zu ganz unterschiedlichen Dosisbelastungen des Normalgewebes führen. Als Beispiel sind die DVH der Dosisverteilungen eines klassischen Bestrahlungsplans mit zwei opponierenden Strahlenfeldern bzw. eines modernen, konformalen Bestrahlungsplans mit mehreren Einstrahlwinkeln in [Abb. 33.1c](#) schematisch dargestellt. Oft wird der Zusammenhang von Dosis und Volumen durch das Teilvolumen, V_D , das einer Dosis $\geq D$ ausgesetzt ist, charakterisiert. Obwohl DVH für NTCP-Modellberechnungen nützlich sind, handelt es sich allerdings um eine Datenreduktion mit entsprechendem Informationsverlust bezüglich der räumlichen Dosisverteilung im Organ. Dreidimensionale Dosispläne müssen deshalb immer

berücksichtigt werden, und Toleranzdosen werden in QUANTEC mit Parametern wie V_D , mittlerer Dosis D_{MW} , maximaler Organdosis D_{max} oder maximaler Dosis in einem Volumen von einer kritischen Anzahl Kubikzentimetern angegeben. Das QUANTEC-Projekt war als evidenzbasierte Aktualisierung der Emami-Tabelle konzipiert. Allerdings muss beachtet werden, dass viele der Studien aus einer Zeit stammen, in der zwar 3-D-CRT Standard war, die neueren technologischen Fortschritte wie IMRT und IGRT aber noch nicht verbreitet waren.

33.2 Toleranzdosen und Reaktionen der einzelnen Gewebe

Toleranzdosen für verschiedene Gewebe sind in [Tab. 33.1](#) für konventionell fraktionierte Strahlentherapie und in [Tab. 33.2](#) für hypofraktionierte SRS und SBRT/SABR zusammengefasst. Für einzelne Gewebe, die wegen unzureichender Evidenz nicht in QUANTEC berücksichtigt wurden, sind Toleranzdosen laut Emami oder neueren Studien mit aufgeführt.

Tab. 33.1 Normalgewebstoleranz bei konventionell fraktionierter Strahlentherapie

Organ	Folgen	Dosistoleranzparameter	Häufigkeit	Referenz
Gehirn	Symptomatische Nekrose	$D_{max} < 60$ Gy $D_{max} = 72$ Gy $D_{max} = 90$ Gy	$< 3\%$ 5% 10%	[3]
Hirnstamm	Neuropathie/Nekrose	$D_{max} < 54$ Gy (Bestr. ganzes Organ) $D_{max} < 59$ Gy ($1-10\text{ cm}^3$ bestr.)	$< 5\%$ $< 5\%$	[3]
Sehnerv/ Chiasma	Optische Neuropathie	$D_{max} < 55$ Gy $D_{max} > 60$ Gy	$< 3\%$ $> 7-20\%$	[3]
Rückenmark	Myelopathie	$D_{max} = 50$ Gy $D_{max} = 60$ Gy $D_{max} = 69$ Gy	$0,2\%$ 6% 50%	[3]
Cauda Equina	Myelopathie	$TD_{5/5} = 60$ Gy $TD_{50/5} = 75$ Gy	5% 50%	[1]
Armplexus	Plexopathie	$TD_{5/5} = 60$ Gy $TD_{50/5} = 75$ Gy	5% 50%	[1]
Augenlinse	Katarakt	$D \sim 2$ Gy (Bestr. ganzes Organ)	Verdopplung des Risikos	[4]
Retina	Retinopathie	$D < 50$ Gy (Bestr. ganzes Organ)	$< 5\%$	[5, 6]
Cochlea	Sensorisch-neuraler Hörverlust	$D_{MW} < 45$ Gy	$< 30\%$	[3]

Tab. 33.1 Normalgewebstoleranz bei konventionell fraktionierter Strahlentherapie (Forts.)

Organ	Folgen	Dosistoleranzparameter	Häufigkeit	Referenz
Parotis	> 75% Funktionsverlust	$D_{MW} < 20$ Gy (einseitige Bestr.)	< 20 %	[3]
Pharynx	Dysphagie, Atmung	$D_{MW} < 50$ Gy	< 20 %	[3]
Larynx	Vokale Dysfunktion Ödem	$D_{max} < 66$ Gy (einschl. ChT) $D_{MW} < 44$ Gy; $V_{50\text{ Gy}} < 27\%$ (ohne ChT)	< 20 % < 0 %	[3]
Lunge	Symptomatische Pneumonitis	$V_{20\text{ Gy}} \leq 30\%$ $D_{MW} = 7$ Gy $D_{MW} = 13$ Gy $D_{MW} = 20$ Gy $D_{MW} = 24$ Gy $D_{MW} = 27$ Gy	< 20 % 5 % 10 % 20 % 30 % 40 %	[3]
Herz	Perikarditis Langzeitherzmortalität	$D_{MW} < 26$ Gy $V_{30\text{ Gy}} < 46\%$ $V_{25\text{ Gy}} < 10\%$	< 15 % < 15 % < 1 %	[3]
Leber	Hepatitis	$D_{MW} < 30\text{--}32$ Gy $D_{MW} < 42$ Gy	< 5 % < 50 %	[3]
Niere	Nierenversagen	$D_{MW} < 15\text{--}18$ Gy $D_{MW} < 28$ Gy	< 5 % < 50 %	[3]
Ösophagus	Grad ≥ 3 Ösophagitis	$D_{MW} < 34$ Gy $V_{35\text{ Gy}} < 50\%$ $V_{50\text{ Gy}} < 40\%$ $V_{70\text{ Gy}} < 20\%$	< 30 % < 30 % < 30 % < 30 %	[3]
Magen	Ulkus	$D_{100\% \text{ Vol}} < 45$ Gy (Bestr. ganzes Organ)	< 7 %	[3]
Dünndarm	Grad ≥ 3 Akuttoxizität	$V_{15\text{ Gy}} < 120\text{ cm}^3$ (Bestr. einer Schlinge) $V_{45\text{ Gy}} < 195\text{ cm}^3$ (ganzes Peritoneum)	< 10 % < 10 %	[3] [7]
	Strikturen, Perforation	$D < 50$ Gy bei Teilbestrahl.	2–9 %	
Kolon	Strikturen, Perforation, Geschwür, Fistel	$TD_{5/5} = 45$ Gy (Vol = 3/3) $TD_{5/5} = 55$ Gy (Vol = 1/3)	5 % 5 %	[1]
Rektum	Grad ≥ 3 bzw. ≥ 2 Spättox.	$V_{50\text{ Gy}} < 50\%$ $V_{65\text{ Gy}} < 25\%$ $V_{75\text{ Gy}} < 15\%$	< 10 bzw. 15 % < 10 bzw. 15 % < 10 bzw. 15 %	[3]
Blase	Grad ≥ 3 RTOG Spättox.	$V_{65\text{ Gy}} \leq 50\%$ $V_{70\text{ Gy}} \leq 35\%$ $V_{75\text{ Gy}} \leq 25\%$ $V_{80\text{ Gy}} \leq 15\%$	Empfehlung nach RTOG 0415	[3]
Penisbulbus	Erektile Dysfunktion	$D_{MW} < 50$ Gy $D_{90\% \text{ Vol}} < 50$ Gy $D_{60\text{--}70\% \text{ Vol}} < 70$ Gy	< 35 % < 35 % < 55 %	[3]
Haut	Telangiektasie Nekrose	$TD_{5/5} = 50$ Gy (100 cm ²) $TD_{5/5} = 55$ Gy (100 cm ²) $TD_{5/5} = 70$ Gy (10 cm ²)	5 % 5 % 5 %	[1]
Mandibula	Osteonekrose	$D_{max} \leq 70$ Gy	< 5 %	[5]
Ribbe	Fraktur	$TD_{5/5} = 50$ Gy	5 %	[1]
Femurkopf	Osteonekrose	$D < 52$ Gy (Bestr. ganzer Femurkopf)	< 5 %	[5]

Tab. 33.2 Normalgewebstoleranz bei hypofraktionierter SRS bzw. SBRT/SABR

Organ	Folgen	Dosistoleranzparameter	Häufigkeit	Referenz
Gehirn	Symptomatische Nekrose	$V_{12\text{ Gy}} < 5\text{--}10\text{ cm}^3$ (1 Fx)	< 20 %	[3]
Hirnstamm	Neuropathie/Nekrose	$D_{\text{max}} < 12,5\text{ Gy}$ (1 Fx)	< 5 %	[3]
Sehnerv	Optische Neuropathie	$D_{\text{max}} < 12\text{ Gy}$ (1 Fx)	< 10 %	[3]
Rückenmark	Myelopathie	$D_{\text{max}} = 13\text{ Gy}$ (1 Fx)	1 %	[3]
Cochlea	Sensorisch-neuraler Hörverlust	$D_{\text{Verschreibung}} \leq 4\text{ Gy}$ (1 Fx)	< 25 %	[3]
Leber	Hepatitis	$D_{\text{MW}} < 13\text{ Gy}$ (3 Fx) prim. $D_{\text{MW}} < 15\text{ Gy}$ (3 Fx) met. $D_{\text{MW}} < 18\text{ Gy}$ (6 Fx) prim. $D_{\text{MW}} < 20\text{ Gy}$ (6 Fx) met.	< 5 % < 5 % < 5 % < 5 %	[3]

Für Fraktionsgrößen im Bereich von 1 bis 10 Gy und möglicherweise noch höher, kann die biologische Wirkung verschiedener Fraktionierungsschemata mittels des sog. linearquadratischen Modells verglichen werden. Bei Fraktionierung mit einer Anzahl Fraktionen (n) jeweils mit einer Dosisfraktionsgröße (d ; Gesamtdosis: $D = n \times d$) gilt für die gleiche biologische Wirkung zweier unterschiedlicher Fraktionierungsschemata „1“ und „2“:

$$(n_1 \times d_1) \times (d_1 + \alpha/\beta) = (n_2 \times d_2) \times (d_2 + \alpha/\beta)$$

Der Parameter α/β ist dabei spezifisch für jede Normalgewebsreaktion. Wenn EQD2 die Gesamtdosis bei konventioneller Fraktionierung mit Fraktionsgröße $d = 2\text{ Gy}$ bezeichnet, kann die isoeffektive Gesamtdosis einer Änderung der Fraktionierung berechnet werden:

$$D_1 = \text{EQD2} \times (2\text{ Gy} + \alpha/\beta) / (d_1 + \alpha/\beta) \text{ bzw. } \text{EQD2} \\ = D_1 \times (d_1 + \alpha/\beta) / (2\text{ Gy} + \alpha/\beta)$$

EQD2 wird auch Normalised Total Dose (NTD) genannt.

- **Gehirn und Hirnstamm:** Kopfschmerzen, Somnolenz, kognitive Störungen, gefolgt von Demyelinisierung, Infarkt und Nekrose. Modellberechnungen weisen auf einen starken Einfluss der Fraktionsgröße hin. Der Volumeneffekt im Hirn ist gering, die Toleranzdosis des Hirnstamms erhöht sich bei kleinen Volumina von 54 Gy auf 59 Gy, das Risiko steigt aber bei größeren Volumina stark an. Dagegen ist eine Punktdosis von

$D < 64\text{ Gy}$ bei sehr kleinen Volumina ($<< 1\text{ cm}^3$) möglich.

- **Sehnerv/Chiasma:** Sehstörung, Blindheit selten bis 45 Gy, < 3 % bei $D_{\text{max}} < 55\text{ Gy}$ danach stark steigend mit der Dosis.
- **Rückenmark:** Parese, motorische Störungen bis Querschnittslähmung. Bis 45–50 Gy nur geringe Inzidenz, danach zunehmend stärker steigend mit Dosis, wenn der gesamte Querschnitt bestrahlt wird.
- **Armplexus:** Plexopathie und Lähmung entwickeln sich progredient bis mind. 30 J. nach der Bestrahlung. Johansson et al. (Johannsson et al., 2002) bestimmte die Dosis-Wirkungs-Beziehung bei 5, 10 und 30 J. für Hypofraktionierung mit hohen Fraktionsdosen aufgrund überlappender Bestrahlungsfelder. Die Inzidenzraten 30 J. nach EQD2 = 60 Gy bzw. 75 Gy waren vergleichbar mit den Schätzungen von Emami et al. nach 5 J. (Emami et al., 1991). Allerdings wurde bei der Umrechnung auf konventionelle Fraktionierung wahrscheinlich ein zu geringer Einfluss der Fraktionsgröße angenommen ($\alpha/\beta = 3\text{ Gy}$ ist zu hoch für Nervengewebe). Bei angenommener $\alpha/\beta = 1,5\text{--}2\text{ Gy}$ wären die berechneten EQD2-Werte eher höher, sodass die von Emami et al. geschätzten Toleranzdosen (Emami et al., 1991; Emami, 2013) auch bei langer Beobachtungszeit gültig und möglicherweise sogar konservativ wären.
- **Augenlinse:** Ein Katarakt hat nach jüngsten Erkenntnissen eine Schwellendosis $<< 1\text{ Gy}$ und wäre möglicherweise sogar gleich 0 Gy (keine

Schwellendosis). Die Toleranzdosis von 2 Gy entspricht einer Verdopplung der natürlichen Inzidenz, eine Schonung durch Fraktionierung ist bestenfalls gering. Risikofaktoren wie die Belastung durch UV-Licht und kosmische Strahlung (z. B. bei Piloten) sollte dabei berücksichtigt werden (Ainsbury et al., 2009).

- **Retina:** Eine Retinopathie kommt bei Dosen < 45 Gy selten vor, die Rate steigt aber mit zunehmender Dosis danach stark an und wird von der Fraktionsgröße stark beeinflusst (Emami, 2013; Monroe et al., 2005).
- **Mittelohr/Cochlea:** sensorisch-neuraler Hörverlust im Hochfrequenzbereich.
- **Parotis:** Die Speichelproduktion hört nach einer Dosis von 40 Gy an beiden Speicheldrüsen fast vollständig auf und erholt sich ab Dosen > 60 Gy nicht wieder. Auch ein transienter Verlust der Speichelproduktion beeinträchtigt das Schluckvermögen und die Verdauung und bringt ein extrem erhöhtes Risiko für Karies und Parodontitis mit sich, was zum erheblichen Zahnverlust führt. Prophylaktische Schutzmaßnahmen sind vor der Bestrahlung erforderlich. Die mittlere Dosis bei einseitiger Bestrahlung sollte 20 Gy nicht übersteigen. Nach bilateraler Bestrahlung beider Drüsen mit 25–39 Gy liegt die Inzidenzrate eines 75-prozentigen Funktionsverlusts der Speicheldrüsen bei 20–50 %.
- **Larynx:** Ein Larynxödem tritt bei Dosen < 44 Gy bei < 20 % der Patienten auf, die Wahrscheinlichkeit steigt aber mit zunehmender Dosis an. Dabei darf die Dosis 50 Gy in max. 27 % des Volumens überschreiten.
- **Lunge:** Eine strahleninduzierte Pneumonitis tritt innerhalb weniger Monate auf und zeigt einen ausgeprägten Volumeneffekt. Eine eigentliche Schwellendosis kann deshalb nicht definiert werden. Die Pneumonitis ist bei kleinen Volumina funktionell und klinisch nicht auffällig, die Wahrscheinlichkeit steigt aber mit zunehmendem Volumen und Dosen ≥ 13 –20 Gy stark an. Eine Fibrose entwickelt sich später und generell in Volumina, die höheren Dosen ausgesetzt sind.
- **Herz:** Eine Perikarditis tritt schon nach 26–30 Gy Herzdosis bei 15 % der Patienten auf. Das Risiko eines Herztods steigt aber lange nach der Bestrahlung weiter an. Das Herz sollte

deshalb immer geschont werden, und eine Dosis > 25 Gy sollte in max. 10 % des Volumens akzeptiert werden (ergibt < 1 % Risiko in konservativen Modellberechnungen).

- **Leber:** Eine strahleninduzierte Hepatitis tritt bei mittleren Dosen an der gesamten Leber ($D_{MW} \geq 30$ Gy) auf und steigt mit zunehmender Dosis steil an. Bei vorhandener Lebererkrankung sollte die Dosis reduziert werden ($D_{MW} \leq 28$ Gy). Bestrahlung von einem Drittel bis zur Hälfte des Lebergewebes mit 40 Gy ist wegen der Regenerationskapazität möglich, bei Ablation von wesentlich mehr als $\frac{1}{3}$ des Volumens allerdings letal.
- **Nieren:** Ein Funktionsverlust tritt schon nach einer Dosis von 15 Gy auf, allerdings gibt es einen Volumeneffekt, sodass die Toleranzdosis stark vom anteiligen bestrahlten Volumen abhängt und zwischen 12 Gy bei 55 % und 28 Gy bei 20 % des Volumens variiert. Bei Bestrahlung beider Nieren mit 30 Gy kommt es zu Hypertension und Anämie.
- **Ösophagus:** Bestrahlung mit mittleren Dosen bis 35 Gy ergibt < 30 % Ösophagitis, höhere Dosen im Bereich von 50 bis 70 Gy können in Teilvolumina von 20–40 % akzeptiert werden.
- **Magen:** Schon moderate Dosen können Übelkeit auslösen. Nach Dosen ≥ 40 –45 Gy kann zunächst eine Gastritis, später dann ein Ulkus auftreten.
- **Dünndarm:** Das Dünndarmepithel erneuert sich ständig mit kurzer Zellumlaufzeit aus 4–6 Stammzellen in jeder Darmkrypte. Die Schwellendosis für akute Darmnekrose aufgrund Inaktivierung aller Stammzellen liegt deshalb bei einer Einzeldosis von 8–10 Gy. Bei fraktionierter Bestrahlung spielt die Dosisverteilung eine wesentliche Rolle. Bei Konturierung einer einzelnen Dünndarmschlinge dürfen 15 Gy max. in einem Volumen von 120 cm³ überschritten werden. Bei Bestrahlung der ganzen Bauchhöhle können wegen der Darmbewegung 45 Gy in bis zu 195 cm³ gegeben werden. Als Spätfolge nach Teilbestrahlung mit 50 Gy treten Strikturen oder Perforierung bei 2–9 % der Patienten auf (Kavanagh et al., 2010).
- **Kolorektum:** Der Dickdarm und das Rektum sind zwar wesentlich resistenter als der Dünndarm, aufgrund seiner Nähe zur Zervix und zur

Prostata ist das Rektum durch Bestrahlung von Tumoren in diesen Organen jedoch besonders gefährdet. Vaskuläre und fibröse Veränderungen sowie Blutung sind die Spätfolgen. Die Dosis für < 10–15 % Proktitis hängt wesentlich vom bestrahlten Teilvolumen ab, und variiert von 50 Gy (50 % des Volumens) bis 75 Gy (15 % des Volumens).

- **Blase:** Die max. Dosis bei Blasenkarzinom sollte auf ca. 65 Gy begrenzt sein. Bei Prostatabestrahlung vertragen Teilvolumina Dosen von 65 Gy (50 % des Volumens) bis 80 Gy (15 % des Volumens).
- **Penisbulbus:** schwere erektile Dysfunktion, hängt stark vom bestrahlten Volumen ab. Die mittlere Dosis für < 35 % Inzidenz variiert von $D_{MW} < 50$ Gy (95 % des Volumens) bis < 70 Gy (60–70 % des Volumens).
- **Knochenmark:** Reduzierte Lymphozytenzahl nach 0,3–2 Gy, Reduktion aller Blutzellen nach 4–6 Gy, kaum Schonung durch Fraktionierung. Permanente Aplasie nach 30 Gy.
- **Ovar:** Die Anzahl von mehreren Hunderttausend Primordialfollikel vor der Pubertät nimmt mit zunehmendem Alter bis ca. 37 J. exponentiell ab und danach schneller bis zur Menopause bei einer kritischen Anzahl (etwa 1.000). Bestrahlung reduziert die Anzahl mit einer Halbwertsdosis < 2 Gy, was zu vorgezogener Menopause und Sterilität führt. Eine sofortige Menopause wird bei allen Patienten nach Bestrahlung mit 20 Gy, bei Geburt bis 14 Gy, bei Bestrahlung im Alter von 30 J. induziert (Wallace et al., 2005). Bei Bestrahlung mit 3 Gy im Alter von 0 bzw. 30 J. kann die Fruchtbarkeit bis zum Alter von 31 bzw. 38 J. erhalten werden, nach 6 Gy versagen die Ovarien ab einem Alter von 19 bzw. 33 J.
- **Hoden:** Reduktion der Spermienzahl bis länger andauernde Azoospermie nach 0,1–2 Gy. Permanente Sterilität ≥ 6 –8 Gy in 2 Gy-Fraktionen.
- **Zweitkarzinomrisiko:** Strahleninduzierte Mutationen in somatischen Zellen können zu maligner Transformation und Bildung von Zweitkarzinomen als Spätfolge der Strahlentherapie führen. Die Latenzzeit ist lang und das Risiko relativ niedrig (im niederen einstelligen Prozentbereich bei Erwachsenen, bei Kindern und Jugendlichen höher). Zweitkarzinome werden bei den

Toleranzdosen nicht berücksichtigt und begründen keinen Verzicht auf Radiatio.

- **SRS und SBRT/SABR:** Hohe Einzeldosen und extreme Hypofraktionierung mit 3–6 Fraktionen werden zunehmend bei kleinen Metastasen und kleinen Primärtumoren eingesetzt. Obwohl spät reagierende Normalgewebe und insbesondere Nervengewebe sehr stark von der Fraktionsgröße beeinflusst werden, zeigen Organe wie das Gehirn oder die Leber gleichzeitig einen ausgeprägten Volumeneffekt (Flickinger, 1989). Durch stereotaktische Bestrahlungstechniken, die eine Reduktion des bestrahlten Volumens ermöglichen, können deshalb höhere Fraktionsgrößen appliziert werden. Bei wichtigen Nerven wie dem Sehnerv, dem Hirnstamm und dem Rückenmark müssen Dosen meist auf max. 12–13 Gy in einem Volumen < 0,2–1 cm³ begrenzt sein. Im Gehirn kann ein etwas größeres Volumen bis 5–10 cm³ mit solchen Dosen bestrahlt werden. In parallel organisierten Körperorganen wie Leber und Lunge wird meist stereotaktisch mit 3–6 Fraktionen bestrahlt, wobei Gesamtdosen von 13–20 Gy in der Leber (Marks et al., 2010) und 10,5–13,5 Gy in der Lunge möglich sind (Timmermann, 2008).

33.3 Kinder

Weil sich die Gewebe von Kindern noch im Wachstum befinden, ist die strahleninduzierte Inaktivierung der Zellteilung generell viel kritischer als bei Erwachsenen. So führen schon moderate Strahldosen von 10–30 Gy zum Stillstand des Wachstums der Knochen (Epiphysen) bzw. Knorpel und 20–40 Gy zu Muskelatrophie. Wenn Hochdosisbestrahlung nicht vermeidbar ist, sollte daher eine symmetrische Dosisbelastung angestrebt werden. Ähnlich empfindlich sind auch das Gehirn (kognitive Störungen), Hypophyse (Hormonstörungen), Brustknospen (Hypoplasie bis fehlende Entwicklung nach 5–15 Gy) sowie Ovarien und Hoden (Entwicklungs- und reproduktive Störungen). Emami et al. (Emami et al. 1991) sowie QUANTEC (Marks et al., 2010) geben keine Empfehlungen für die Bestrahlung von Kindern. Für genauere Abschätzungen der Toleranzdosen wird auf die spezialisierte Literatur verwiesen.

33.4 Re-Bestrahlung

Re-Bestrahlung nach abgeschlossener primärer Strahlentherapie kann im Rahmen von Rezidiven und insbesondere als palliative Maßnahme infrage kommen. Dabei erfordern kurative Bestrahlungen generell mindestens die gleichen Dosen wie Primärtumoren. Mitbestrahlte Normalgewebe können sich mit der Zeit zu unterschiedlichem Grad regenerieren. Kontinuierlich erneuerbare Gewebe mit schnellem Zellumsatz wie Epithel (z. B. Haut, Haare, Schleimhaut) oder Knochenmark erholen sich i. d. R. komplett, wenn ausreichend viele Stammzellen überlebt haben. Aber auch spät reagierende Gewebe haben eine gewisse Regenerationskapazität. Allerdings ist die Studienlage sehr dünn mit meist kleinen Zahlen von Patienten mit z. T. heterogenen Behandlungen und baut teilweise auf veralteten Bestrahlungstechniken auf, sodass konkrete Empfehlungen schwierig sind. Generell kann man aber davon ausgehen, dass eine Re-Bestrahlung nur dann möglich ist, wenn die Toleranzdosis bei der ersten Strahlentherapie nicht ausgereizt wurde, und ein Regenerationspotenzial somit noch übrig ist. Bei Re-Bestrahlung > 1–2 Jahre später erhöht sich die Toleranzdosis der gesamten Behandlung etwas gegenüber den Empfehlungen bei einer Primärbestrahlung. Moderne bildgestützte Techniken wie hypofraktionierte SRS bzw. SBRT/SABR öffnen neue Möglichkeiten präziser Re-Bestrahlungen, die in gut geplanten Studien gesichert werden sollten.

33.5 Zusammenfassung und Ausblick

- Toleranzdosen der meisten Normalgewebe werden durch Spätfolgen bestimmt und von der Fraktionsgröße beeinflusst.
- Der Volumeneffekt ist insbesondere bei parallel organisierten Geweben wichtig.
- Kleinere bestrahlte Volumina durch bildgestützte, konformale Bestrahlungstechniken ermöglichen Hypofraktionierung bzw. höhere Dosen.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

Flickinger JC. An integrated logistic formula for prediction of complications from radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17(4):879–85. PubMed PMID: 2777680.

Hall EJ, Amato AJ. *Radiobiology for the Radiologist*. 7th ed. Philadelphia, U.S.A.: Lippincott-Williams & Wilkins; 2012. ISBN 978-1-60831-193-4.

Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LA. *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 6th ed. Philadelphia, U.S.A.: Lippincott-Williams & Wilkins; 2013. ISBN 978-1-45111-648-9.

Johansson S, Svensson H, Denekamp J. Dose response and latency for radiation-induced fibrosis, edema, and neuropathy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(5):1207–19. PubMed PMID: 11955731.

Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 2008;18(4):215–22. doi: 10.1016/j.semradi.2008.04.001. PubMed PMID: 18725106.

Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):738–44. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.11.038. PubMed PMID: 15936554.

REFERENZEN

- [1] Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):109–22. PubMed PMID: 2032882.
- [2] Marks LB, Ten Haken RK, Martel MK. Guest editor's introduction to QUANTEC: a users guide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):1–2. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.075. PubMed PMID: 20171501.
- [3] Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):10–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754. PubMed PMID: 20171502; PubMed Central PMCID: PMC4041542.
- [4] Ainsbury EA, Bouffler SD, Dorr W, Graw J, Muirhead CR, Edwards AA, et al. Radiation cataractogenesis: a review of recent studies. *Radiat Res* 2009;172(1):1–9. doi: 10.1667/RR1688.1. PubMed PMID: 19580502.
- [5] Emami B. Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation. *Rep Radiother Oncol* 2013;1(1):35–48. doi: URL <http://radioncology.com/en/articles/2782.html>.
- [6] Monroe AT, Bhandare N, Morris CG, Mendenhall WM. Preventing radiation retinopathy with hyperfractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):856–64. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.07.664. PubMed PMID: 15708266.
- [7] Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Li XA, Ten Haken RK, et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):101–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.071. PubMed PMID: 20171503.

34.1 Strahlenarten

- **Röntgenstrahlung:**
 - **< 100 kV:** weiche Photonenstrahlung, Anwendung in der Brachytherapie und IORT, dazu gehören:
 - Grenzstrahlen (7–10 kV, Einsatz in der dermatologischen Therapie gutartiger Erkrankungen, z. B. Psoriasis)
 - Weichstrahltherapie (10–50 kV, oberflächliche Prozesse)
 - Oberflächentherapie (bis 100 kV, Körperhöhlen),
 - Halbtiefentherapie (100–300 kV, degenerative Gelenkerkrankungen)
 - **100 kV bis 1 MV:** harte Photonenstrahlung
 - **> 1 MV:** ultraharte Photonenstrahlung, Anwendung in der Teletherapie
- **Gammastrahlung:** Anwendung in Brachy- und Teletherapie (z. B. Gammaknife)
- **Elektronenstrahlung:** Anwendung in der Brachytherapie, IORT und Teletherapie
 - **Elektronen** streuen in Luft, daher Kollimation nahe an der Haut (z. B. Tuben). Hierdurch stimmt das Lichtfeld bei größeren Abständen der Haut zum Tubus nicht mehr mit dem Strahlenfeld überein. Das Strahlenfeld wird durch die Streuung weiter ausgeweitet als das Lichtfeld.
 - Ausgeprägter Aufbaueffekt bei geringen Energien, weniger bei hohen Energien. Daher bei geringen Energien (6 MeV) Bolusmaterial verwenden, wenn hohe Hautdosis gewünscht ist.

MERKE

- Faustregel zur therapeutischen Reichweite von Elektronen (Tiefe der 80 %-Isodose von der Oberfläche aus): $\frac{1}{2}$ des numerischen Wertes der gewählten Energie (6 MeV $\rightarrow$ 2 cm, 12 MeV $\rightarrow$ 4 cm).

- **Faustregel zur effektiven Reichweite** (Tiefe der 20 %-Isodose von der Oberfläche aus): $\frac{1}{2}$ des numerischen Wertes der gewählten Energie (6 MeV $\rightarrow$ 3 cm, 12 MeV $\rightarrow$ 6 cm).

- **Protonen/Schwerionen:** Anwendung in der speziellen Teletherapie. Diese Teilchen haben ein völlig anderes Tiefendosisverhalten als Photonen und Elektronen. Sie deponieren fast ihre gesamte Energie durch den sog. Bragg-Peak auf ein sehr begrenztes Gebiet in einer gewissen Tiefe, abhängig von der Strahlenergie der jeweiligen Teilchen.

INFO

Einheiten

Energieeinheit: Elektronenvolt – eV, bzw. keV, MeV (Strahlenenergie)

Beschleunigungsspannung: Volt – V, bzw. kV, MV
Beispielsweise wird eine 50 kV-Röntgenstrahlung durch eine Beschleunigungsspannung (zwischen Anode und Kathode der Röntgenröhre) von 50 kV erzeugt. Dies führt zu einer **maximalen** Energie im entsprechenden Röntgenspektrum von 50 keV. Der Rest des Energiespektrums ist abhängig vom Target und der Filterung. So können also zwei als 50 kV bezeichnete Röntgenstrahlungen durchaus unterschiedliche Energiespektren und somit unterschiedliche Eigenschaften besitzen.

Wichtig: Gammastrahlung wird im Gegensatz zu Röntgenstrahlung immer mit der jeweiligen Strahlenenergie des diskreten Linienspektrums in eV betitelt da diese Form der Strahlung aus Kernprozessen hervorgeht und nicht durch eine Beschleunigungsspannung erzeugt wird.

34.2 Bestrahlungseinrichtungen

34.2.1 Kobalt 60

1951 erster Einsatz in Kanada, zum ersten Mal gute Tiefenpenetration. Strahler mit langer HWZ, Austausch alle 4–5 Jahre, leicht zu handhaben und zuverlässig. Energien: 1,17 MeV und 1,33 MeV (d.h.

durchschnittlich 1,25 MeV), Halbwertstiefe ca. 10 cm, aber schlechte Homogenität bei großen Feldern (Flatness).

34.2.2 Betatron

1941 erster Einsatz, Energie 2 MeV, Prinzip ist die Elektronenbeschleunigung auf ein Target mit konsekutiver Erzeugung von Bremsstrahlung. Problem: schwerfälliges Gerät, kein Moving Beam wegen 30 Tonnen Gerätengewicht.

34.2.3 Linearbeschleuniger (LINAC)

1953 erster Einsatz am Hammersmith Hospital, heute 50–90 % aller Installationen. Wiegt ca. 7 t. Ist vom technischen Prinzip her ein Mikrowellenbeschleuniger.

Funktion eines LINAC

- Generierung von Elektronen, Vorbeschleunigung in der Elektronenkanone (50–150 kV) und Injektion ins Beschleunigerrohr.
- Generierung von Beschleunigungswellen (Wander- oder Stehwellen) durch Mikrowellensender im festen Beschleunigerteil (3 GHz, Klystron bzw. Magnetron, Wellenlänge 10 cm). Die so erzeugten Mikrowellen werden über Hohlleiter zur Beschleunigungsstrecke geführt.
- Gepulste Stromversorgung für beide Elemente durch Modulator.
- Beschleunigung der Elektronen im Beschleunigerrohr im beweglichen Beschleunigerteil, ggf. mehrstufig für Maschinen mit multiplen Energien. Für geringe Energien: Wanderwellen (1,25 m langes Beschleunigerrohr für 10 MeV Elektronen), Wellenerzeugung durch Magnetron (billiger). Für höhere Energien (> 6–10 MeV): Stehwellen, halbe Baulänge des Wanderwellenbeschleunigers (0,625 m Beschleunigungsrohr für 10 MeV Elektronen), Mikrowellenerzeugung mit Klystron (teurer, hält aber länger).
- Ablenkung durch 270°-Magneten (schärferer Fokus als 90°). Brennfleck bei modernen Linearbeschleunigern 2–3 mm (Durchmesser des primären Elektronenstrahls am LINAC). Beim Kobalt beträgt der Fokusbrenndurchmesser 2 cm, daher geringerer Halbschatten am LINAC.

- Elektronenbetrieb: Elektronenstrahl wird durch Streufolie diffus gemacht oder tastet im Scanning-Betrieb das Feld ab.
- Photonenbetrieb:
 - Target zur Erzeugung von Bremsstrahlung.
 - Ausgleichskörper (Flattening Filter) zur Feldhomogenisierung (schluckt 98 % der einestrahlten Energie → hohe Belastung im Photonenbetrieb → **hohe Gefahr**, wenn Ausgleichskörper im Photonenbetrieb unabsichtlich nicht im Strahl [noch 1986 traten solche Unfälle in USA auf]). Ist in der Mitte aus Wolfram und Blei gefertigt, weist daher hohe Kernladungszahl (Z) auf, weicht Spektrum auf. Am Rand aus Aluminium und Eisen gefertigt (niedriges Z), härtet Spektrum hier auf, insgesamt wird die Strahlung homogener. In 10 cm Tiefe beträgt die Homogenität bis zu einer Feldgröße von $30 \times 30 \text{ cm} \leq 1,06$. Für Photonen $\geq 0,6 \text{ MeV}$ entsteht ein **Aufbaueffekt**. Dieser beschreibt den Anstieg der Energiedosis durch die Compton-Streuung in der Materie, wobei sich im Bereich der mittleren Reichweite der Sekundärelektronen dann das Dosismaximum befindet (0,5 cm bei Co-60 und 1,5 cm bei einem 6 MV LINAC)
 - Moderne Beschleuniger haben auch einen ausgleichskörperfreien Bestrahlungsmodus z. B. FFF (Flattening Filter Free). Hierbei können deutlich höhere Dosisleistungen erzeugt werden. Auch für die Algorithmen der Bestrahlungsplanung bietet dieser Modus Vorteile. Gleichzeitig wird bei höheren Energien die Hauptquelle für Neutronenstrahlung eliminiert.

Dosisspezifikation nach ICRU-Reports

Begriffsbestimmung:

- Gross Tumor Volume (GTV): makroskopischer Tumor.
- Clinical Target Volume (CTV): schließt subklinische Ausbreitung mit ein.
- Planning Target Volume/Risk Volume (PTV/PRV): CTV inklusive Margin für Lagerungsunsicherheit und Organbeweglichkeit, definiert für Zielvolumen und Risikoorgane.
- Treated Volume: Volumen, das z. B. von 95 % der Verschreibungsdosis umschlossen wird

- Irradiated Volume: Volumen, das – gemessen an der Normalgewebstoleranz – eine signifikante Dosis erhält.
- Organs at Risk (OR): Risikoorgane und -strukturen
- **Referenzpunkt:**
 - Punkt, an dem die Dosis verschrieben wird.
 - Idealerweise ein Punkt **am** oder **nahe am** Zentrum des PTV, bei einfachen 3-D-Plänen typischerweise das Isozentrum, denn die Dosis an diesem Punkt ist klinisch relevant und repräsentativ für PTV.
 - Er sollte klar, einfach und eindeutig definiert sein, die Dosis sollte dort genau bestimmbar sein.
 - Damit verbietet sich die Lage im Bereich steiler Dosisgradienten.

Zielgrößen für einen Plan gemäß ICRU 50: Maximum < 107 %, Minimum > 95 % im PTV.

Die wesentlichen Merkmale von ICRU 50 wurden für ICRU 62 übernommen, Erweiterung im Hinblick auf das Reporting von Dosen bei Patientengruppen, Erläuterung der verschiedenen Reporting-Level unterschiedlicher Komplexität.

Außerdem wichtig:

- ICRU 83 für intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)
- ICRU 91 für stereotaktische und Kleinfeldtherapien
- ICRU 38 für Brachytherapie (ICRU 89 für Brachytherapie des Zervixkrzinoms)
- ICRU 71 für Elektronenbestrahlung
- ICRU 58 für interstitielle Therapie
- ICRU 78 für Protonenstrahltherapie

34.3 Bestrahlungsplanung

Entwicklung der Bestrahlungsplanung in der Strahlentherapie:

2-D-Bestrahlungsplanung: Anfänglich wurde auf einfachen (zweidimensionalen) Röntgenbildern

ein Bestrahlungsfeld angepasst. Der Behandlungstrahl wurde mit einem individuell gegossenen Bleiblock oder später mit einem Multileaf Collimator (MLC) entsprechend ausgeblockt, um nur das vorher festgelegte Zielgebiet zu bestrahlen.

3-D-Bestrahlungsplanung: Hier dient ein dreidimensionaler Bilddatensatz der Bestrahlungsregion des Patienten als Bestrahlungsplanungsgrundlage. In den meisten Fällen handelt es sich um eine CT-gestützte Bestrahlungsplanung, da zur Dosisberechnung Elektronendichteverteilungen des Bilddatensatzes benötigt werden. Es gibt auch Ansätze, aus MRT-Bildern künstliche CT-Bilder zu generieren („synthetisches CT“). Auch gibt es Möglichkeiten, PET-/PET-CT- oder MRT-Bilder mit einem eigens für die Bestrahlungsplanung angefertigtem CT-Datensatz zu fusionieren.

IMRT (intensitätsmodulierte Strahlentherapie): Gehört zu den 3-D-Bestrahlungstechniken. Hierbei wird die Fluenz und somit die Intensität pro Bestrahlungsfeld angepasst bzw. moduliert um steilere Dosisgradienten zu erzeugen und somit eine bessere Risikoorganschonung zu erzielen. Durch die höheren Dosisgradienten wird eine präzise Lage- und Einstelltechnik Voraussetzung z. B. durch IGRT (Image-guided Radiation Therapy).

IMRT-Techniken (> Tab. 34.1):

- **Keile:** Einschub von Absorptionskörpern in den Strahlengang. Unterschiedliche Typen je nach Hersteller. Hierdurch wird ein Gradient in dem Strahlenfeld erzeugt. Die resultierende Änderung des Winkels der Isodose in 10 cm Wassertiefe wird zur Planung angegeben, z. B. 10°, 30° oder 60°.
- **Step and Shoot:** Sowohl Feld-in-Feld- als auch Patched-Field-Techniken werden verwendet, um die Intensitätsmodulation zu erreichen. Hierbei werden statische Felder unterschiedlicher Form von diskreten Gantry-Winkeln bestrahlt.

Tab. 34.1 Übersicht IMRT-Techniken

Technik	Dosisrate	MLC	Gantry-Winkel
Step and Shoot	Konstant	Konstant	Konstant
dMLC	Dynamisch	Dynamisch	Konstant
VMAT/RA	Dynamisch	Dynamisch	Dynamisch

Konstant bzw. dynamisch bezieht sich auf die Phasen eingeschalteter Strahlung bei den unterschiedlichen Techniken.

Während der Feldänderung, MLC-Bewegung oder Gantry-Bewegung wird die Strahlung ausgeschaltet.

- **dMLC (dynamic MLC):** Bei dieser Technik wird das Feld während der eingeschalteten Bestrahlung moduliert, d. h. der MLC bewegt sich und verändert seine Form. Ebenso wird die Dosirate moduliert. Nur während der Gantry-Bewegung wird die Strahlung ausgeschaltet.
- **VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy)/ Rapid Arc:** Hier bleibt die Strahlung während der Therapie eingeschaltet und alle Parameter werden moduliert. D. h. Dosirate, Feldgröße (MLC) und Gantry-Geschwindigkeit können variieren und erzeugen dadurch die Intensitätsmodulation.

Bestrahlungsplanberechnung:

- **Vorwärtsplanung:** Gantry-Winkel, MLC-Konfiguration sowie relatives Dosisgewicht der einzelnen Felder werden manuell für jeden Plan festgelegt. Danach wird von der Bestrahlungsplanungssoftware die resultierende Dosisverteilung berechnet.
- **Rückwärts-/inverse Planung:** Hier werden zunächst die Bedingungen für das Zielvolumen und die Risikoorgane durch den Anwender definiert. Auch Geometrien wie z. B. Gantry-Winkel oder Winkelsegmente können je nach Bestrahlungstechniken vorgegeben werden. Aus diesen Vorgaben wird von der Software ein Bestrahlungsplan optimiert und die Dosis berechnet. Diese Methode erlaubt deutlich komplexere Bestrahlungstechniken, da hier nicht mehr von Hand gewichtet werden muss.

Berechnungsalgorithmen:

- **Äquivalentfeld-Methode:** Rudimentäre und einfache Methode zur Berechnung der benötigten Monitoreinheiten MU zur Erreichung einer Fraktionsdosis D_f (in cGy) bei einfachen symmetrischen Feldern. Gewebeabhängige Faktoren werden nicht berücksichtigt. Als Grundlage dienen der prozentuale Tiefendosiswert P_d in der Normalisierungstiefe d sowie der Dosisoutputfaktor OF (in cGy/MU, gemessen bei 100 cm SSD und einem Feld mit $10 \times 10 \text{ cm}^2$) bei verschiedenen quadratischen Äquivalentfeldern. Folgender einfacher Zusammenhang besteht bei konstantem Fokus-Haut-Abstand:

$$MU = \frac{D_f}{P_d \times OF}$$

Diese Methode kann für statische rechteckige Stehfelder oder zwei opponierende Gegenfelder verwendet werden. Sie benötigt keine CT-gestützte Bestrahlungsplanung. Einzig die Dosierungstiefe muss bekannt sein.

- **Pencil Beam:** Die Photonenfluenz, die den Linearbeschleunigerkopf verlässt, wird in kleine infinitesimale Nadelstrahlen zerlegt. Diese erzeugen bei ihrer Interaktion mit dem Gewebe oder Phantom eine Dosiswolke um den jeweiligen Interaktionspunkt. Um Rechenzeit zu sparen wird über die Tiefe entlang des Zentralstrahls integriert. Inhomogenitäten werden durch Streckung oder Stauchung des Dosiskernels miteinbezogen. Durch diese Vereinfachung ist dieser Algorithmus in inhomogenen Fällen allerdings ungenau und erzeugt gerade bei scharfen Dichteunterschieden wie z. B. zwischen Lunge oder Knochen und dem umliegenden Gewebe größere Fehler. Daher wird diese Methode heutzutage nur noch selten verwendet und wird nicht mehr weiterentwickelt. Da die Rechenleistung heute ohnehin deutlich angestiegen ist, können somit auch komplexere und dadurch genauere Algorithmen verwendet werden.
- **Collapsed Cone:** Letztendlich ist der Pencil-Beam-Algorithmus ein über die Tiefe integrierter Collapsed Cone. Durch den Verzicht dieser Vereinfachung beim Collapsed Cone wird die Genauigkeit gerade in inhomogenen Regionen stark erhöht. Es werden aber die Dosiswolken in Richtungen um den Interaktionspunkt diskretisiert und durch Kegel beschrieben. Moderne Algorithmen dieser Art sind heutzutage sehr schnell, was auch erklärt weshalb die Pencil-Beam-Varianten nicht mehr benötigt werden.
- **Monte-Carlo-Methode:**
 - **Full Monte Carlo:** Diese Variante ist die genaueste der hier vorgestellten Methoden. Jedes Partikel und jedes Quant wird von seiner Entstehung an virtuell simuliert. Die Wirkungsquerschnitte mit den jeweils bekannten Wahrscheinlichkeitsfunktionen aller im entsprechenden Energiebereich möglichen physikalischen Wechselwirkungen werden berechnet.

Tab. 34.2 Strahlencharakteristika bei unterschiedlichen Energien

Max. Strahlenenergie	Max. Durchmesser (cm), der mit vertretbaren Maxima durchstrahlt werden kann	Tiefe des Dosismaximums bezogen auf die Haut (cm)	Halbschatten (80 %–20 %; mm)
4 MeV, Co-60	16	0,5–1	9–15
6 MeV	20	1,6–1,8	6
10 MeV	25	2	7
15 MeV	27	3	10
25 MeV	> 30	4	12

Aufgrund dieser Wahrscheinlichkeiten entstehen Spuren des jeweiligen Quants. Auf diesen Spuren werden in bestimmten Abständen Energie – also Dosis – deponiert und eventuell neue Quanten und Partikel durch Wechselwirkung mit Materie und somit neue Spuren erzeugt. Für eine akkurate Dosisverteilung benötigt man hierzu eine große Menge an primären Quanten und Partikeln um einen möglichst kleinen statistischen Fehler zu erhalten. Allerdings steigt mit Erhöhung der Teilchenzahl auch die Rechenzeit, selbst mit moderner Hardware, immens an. Solche Simulationen werden daher meist auf Serverclustern mit einer möglichst hohen Prozessorzahl durchgeführt. Für den klinischen Alltag sind diese Simulationen daher viel zu langsam. Für die Forschung und als Grundlage für weiter vereinfachende Algorithmen sind solche Simulationen allerdings unersetzlich.

- **Variance Reduction MC und virtuelle Quellenmodelle:** Auch bei Mont-Carlo-Simulationen gibt es verschiedene Wege der Vereinfachung, um Rechenzeit zu sparen und die Vorteile dieser Technik auch im klinischen Alltag zu nutzen. Es können beispielsweise virtuelle Quellen genutzt werden, um eben nicht beim ersten erzeugten Partikel oder Quant anfangen zu müssen, da sonst schon viel Rechenleistung für die Wechselwirkungen im oberen Bestrahlungskopf (z. B. Target, Ausgleichsfilter usw.) verloren geht ohne überhaupt Dosis im Patienten berechnet zu haben. Diese Quellen können sog. Phasenräume (Phase Spaces) sein, in

denen einfach Partikel und deren Eigenschaften gespeichert sind und nur einmal erzeugt werden müssen, sodass diese Rechenleistung nicht für jeden Patienten neu aufgebracht werden muss. Die eleganteste Lösung sind aber analytische virtuelle Quellen, die die austretende Strahlung mathematisch modellieren und parametrisieren. Aber auch am Ende einer Partikelspur kann Rechenleistung eingespart werden. Teilchenenergien, die eine geschickt festzulegende Mindestenergie oder eine Mindestreichweite (mittlere freie Weglänge) unterschreiten, können lokal deponiert werden, um eine weitere Berechnung, die keinen klinisch relevanten Beitrag mehr liefert, zu sparen. Je nach Bestrahlungsplanungssoftware und Hersteller gibt es mittlerweile viele verschiedene Varianten und Ausprägungen der Vereinfachung.

34.4 Charakteristika von Photonenstrahlen unterschiedlicher Energien

> **Tab. 34.2** zeigt verschiedene Charakteristika von Photonenstrahlen mit unterschiedlicher Energie.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

Bille J, Schlegel W. Medizinische Physik 1. 1. A. Heidelberg. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1999. DOI:10.1007/978-3-642-58461-9.

Krieger H. Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes. 4. A. Wiesbaden, Vieweg + Teubner Verlag. 2012. DOI:10.1007/978-3-8348-2238-3.

Biologische Grundlagen der Radioonkologie

Obwohl sich die klinische Radioonkologie in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts mehr oder weniger durch reine Empirie entwickelte und schon damals die wesentlichen Konzepte der modernen Radiotherapie etabliert wurden, hat die radiobiologische Grundlagenforschung wesentlich zu unserem Verständnis der biologischen Strahleneffekte beigetragen und die kliniknahe Radiobiologie in Teilbereichen zur Optimierung der Therapie geführt.

Der wohl bedeutendste Beitrag der Radiobiologie für die klinische Radioonkologie ist, die Beziehung zwischen Bestrahlungsdosis und Zytotoxizität zu quantifizieren und den Nachweis von Reparaturvorgängen subletaler (**SLD – Sublethal Damage**) und potenziell letaler DNA-Schäden (**PLD – Potentially Lethal Damage**) zu erbringen. Diese Konzepte dienen als Grundlage zum Verständnis der Dosis-Wirkungs-Beziehung für Tumorkontrolle und Normalgewebekomplikationen sowie für Zeit-Dosis-Effekte. Untersuchungen über die Rolle des Sauerstoffs und der Nachweis hypoxischer, radioresistenter Tumorzellen sind weitere wesentliche Beiträge, die zur Theorie der Reoxygenierung und zur Entwicklung der hyperbaren Sauerstofftherapie (**HBO – Hyperbaric Oxygenation**) und von Pharmaka zur Sensibilisierung hypoxischer Tumorzellen (**Hypoxic Cell Sensitizers**) geführt haben. Proliferationskinetische Studien haben zur Etablierung akzelerierter Behandlungsschemata beigetragen. Untersuchungen zu Hoch-LET-Strahlung (**LET – linearer Energietransfer**), Hyperthermie und Kombinationstherapie sind Gegenstand klinischer Forschung. Molekularbiologisches Wissen und Ansätze zur Radiogentherapie werden in absehbarer Zeit Einzug in die Klinik halten.

35.1 Zellen, Gewebe, Tumorphysiologie

Der Einfachheit halber reduzieren die meisten radiobiologischen Modelle die Reaktion von Geweben

auf Bestrahlung auf die Überlebensfunktion einer spezifischen Zielzelle (Target Cell[®]). Allerdings trägt diese Vereinfachung der Tatsache, dass die meisten Gewebe strukturell oder funktionell in Untereinheiten (**FSU – Functional Subunit**) unterteilt sind, keine Rechnung. Diese FSUs organisieren sich zu Geweben bzw. Organen. Die Toleranzdosis eines Gewebes orientiert sich nicht nur an der Radiosensitivität der Zielzellen, sondern auch an der Zahl der Zielzellen pro FSU. Die Niere kann z. B. als Zusammenschluss einzelner Nephrone betrachtet werden, die wiederum aus verschiedenen Zellen aufgebaut sind. Normalgewebe und Organe unterscheiden sich wesentlich in ihrer Architektur. Diese Unterschiede führen zu charakteristischen Reaktionen auf Bestrahlung.

Es wird angenommen, dass sich FSUs aus einer einzigen, überlebenden Zelle regenerieren können. Es ist also einleuchtend, dass die Gewebetoleranz für Bestrahlung nicht nur von der Radiosensitivität der Zielzelle abhängt, sondern auch von der Art der Organisation in FSUs bzw. davon, wie viele Zielzellen eine FSU bilden.

35.1.1 Tumorphysiologie

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, d. h., sie destruieren entweder nur lokal (z. B. Basaliome) oder metastasieren ohne Destruktion (z. B. Spinaliome).

Die Wachstumsgeschwindigkeit von Tumoren im Menschen oder Experimentaltier wird wesentlich durch drei Faktoren bestimmt:

- Zellzykluszeit
- Wachstumsfraktion
- Zellverlust

Zellzykluszeit

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 Zellzykluszeiten nur wenig variieren. Unter optimalen Bedingungen in der Petrischale liegen die Zellzykluszeiten von Tumorzellen zwischen 10 und 24 Stunden, bei menschlichen Tumoren in vivo bei 48–72 Stunden. Somit unterscheiden sich Tumoren nur wenig von den sich schnell teilenden, physiologischen Erneuerungsgeweben wie Darm-schleimhaut und hämatopoetischem Knochenmark.

Wachstumsfraktion

Die Wachstumsfraktion (Growth Fraction, proliferatives Kompartiment) bezeichnet den Anteil sich teilender Zellen an der Gesamtzellzahl. Die Zellen der Wachstumsfraktion befinden sich im Zellzyklus und werden vom ruhenden Kompartiment, den Zellen in der G_0 -Phase, abgegrenzt. Die Größe der Wachstumsfraktion liegt je nach Tumor bei 30–50 % und hängt im Wesentlichen von der Versorgung der Tumorzellen mit Sauerstoff und Nährstoffen ab, d. h. in erster Näherung von der Blutversorgung. Reicht die Versorgung mit Nährstoffen nicht mehr aus, kommt die Proliferation zum Erliegen.

Zellverlust

Neben den Faktoren Zellzykluszeit und Wachstumsfraktion, die die Geschwindigkeit der Zellproduktion bestimmen, determiniert die Zellverlustrate die makroskopische Wachstumsgeschwindigkeit. Jede Mitose produziert zwei neue Zellen. Normalgewebe im Äquilibrium, d. h. weder Wachstums noch Involution, haben per definitionem einen Zellverlustfaktor von 1,0. Prinzipiell wäre ein Absinken der Zellverlustrate unter 1,0 hinreichend für ein Wachstum des Gewebes.

In klinischen Tumoren gehen 80–90 % der produzierten Zellen umgehend über verschiedene Mechanismen wieder verloren, was sich dann in den klinisch beobachtbaren Verdopplungszeiten von 2–3 Monaten widerspiegelt. Auch hier spielt die Blutversorgung eine zentrale Rolle: Fällt der zelluläre Sauerstoffgehalt unter eine kritische Grenze – dies gilt vor allem für Zellen, die sich mehr als 100–150 μ m entfernt von der

nächsten Kapillare befinden –, stirbt die Zelle ab, wobei die Apoptose in zahlreichen Geweben den vorherrschenden Mechanismus des Absterbens repräsentiert.

Mechanismen des Zellverlusts sind:

- Absterben durch Hypoxie
- Apoptose
- Differenzierung
- Abschlüpfung
- Metastasierung

Differenzierungsvorgänge spielen in der Praxis lediglich eine untergeordnete Rolle. Da aber sowohl in Proliferationsgeweben als auch in Tumorzellen mit zunehmender Differenzierung das Proliferationsvermögen abnimmt, handelt es sich um einen Vorgang, der unter theoretischen Gesichtspunkten sehr interessant erscheint. Würde es gelingen, Tumorzellen in die Differenzierung zu treiben, könnte man theoretisch das Tumorwachstum stoppen.

35.1.2 Apoptose

Die Apoptose wurde 1972 von Kerr, Wyllie und Currie als eine Art des physiologischen Zelltodes definiert, der sich von der Nekrose unterscheidet.

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, es kommt aufgrund der Freisetzung lysosomaler Enzyme zu inflammatorischen Reaktionen im umgebenden Gewebe. Die Phagozytose erfolgt durch Makrophagen und Immunzellen.

Im Gegensatz dazu wird bei der **Apoptose** eine spezifische Abfolge von biochemischen und morphologischen Veränderungen aktiviert. Die Zelle schrumpft, es spalten sich Plasmamembranknospen (engl. blebs) ab, das Chromatin kondensiert (Kernpyknose), begleitet von einer DNA-Degradation in Fragmente (200 bp). Schließlich werden die apoptotische Zelle oder ihre Fragmente von Nachbarzellen phagozytiert. Bei der Apoptose findet sich keine inflammatorische Gewebsreaktion wie bei der Nekrose (> [Tab. 35.1](#)).

Bei der Apoptose können drei nacheinander ablaufende Ereignisse abgegrenzt werden:

- Zuerst trifft ein initiiertender Stimulus auf die empfindliche Zelle, z. B. Doppelstrangbrüche nach Bestrahlung, aber auch Membraneffekte.

Tab. 35.1 Morphologische Unterscheidungskriterien zwischen Apoptose und Nekrose

Apoptose	Nekrose
Einzelne Zellen betroffen	Gruppierte Zellen betroffen
Membranknospung (Blebbing)	Verlust der Membranintegrität
Keine Entzündungsreaktion	Immunsystem aktiviert
Phagozytose durch Nachbarzellen	Phagozytose durch Makrophagen und Immunzellen
Chromatinkondensation	Chromatinverklumpung

- 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, Expression von Genen, Protein-synthese und Aktivierung von Effektorproteinen.
- Zuletzt folgt die apoptotische Antwort mit den oben beschriebenen typischen phänotypischen Veränderungen.

Apoptose, der programmierte Zelltod, stellt also einen intrinsischen Mechanismus des Zellselbstmordes dar, der alte, geschädigte oder überschüssige Zellen beseitigt. 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 drei Mechanismen im Normalgewebe sind wahrscheinlich von Bedeutung bei der Entstehung von benigner Hyperproliferation oder maligner Neoplasie.

Die Apoptoseinduktion ist durch verschiedene Noxen möglich, z. B. Glukokortikoide, Hyperthermie, Chemotherapie und Bestrahlung. An der Regulation der Apoptose sind sowohl proapoptotische Faktoren (z. B. FAS, Zytochrom C) als auch antiapoptotische Faktoren, z. B. die Onkogene Bcl-2 oder Bax beteiligt. Es existieren Signalwege zur Vermittlung von extrinsischer Apoptose (z. B. vermittelt durch Zytokine über Bindung an Rezeptoren der TNF-Familie), intrinsischer Apoptose (über Freisetzung mitochondrialer Faktoren wie Zytochrom C) oder stressvermittelter Apoptose (durch Stressfaktoren des endoplasmatischen Retikulums wie Hypoxie, Glukosedepletion, Verlust der Ca^{2+} -Homöostase, Proteinfehlfaltungen). Dem Tumorsuppressor

p53 kommt bei der Regulation der Apoptose eine zentrale Rolle zu, es gibt aber auch die Möglichkeit der p53-unabhängigen Apoptoseinduktion.

35.2 Strahlenarten (biologisch relevante Aspekte)

Ionisierende Strahlung erzeugt in Geweben im Wesentlichen zwei biologisch relevante Effekte:

- Anregung und
- Ionisation,

Bei der **Anregung** wird Energie auf ein Elektron übertragen, das temporär auf ein höheres Energieniveau gehoben wird.

Bei der **Ionisation** reicht die Energieübertragung aus, um ein Elektron aus dem Atomverband herauszulösen. Es entsteht ein positiv geladenes Ion. Der Gesamtenergieübertrag auf das Gewebe ist vergleichsweise gering, sodass es zu keiner relevanten Temperaturerhöhung kommt.

Klinisch relevante Arten ionisierender Strahlung sind:

- Elektromagnetische Strahlung:
 - Gammastrahlung
 - Röntgenstrahlung
- Partikelstrahlung:
 - Elektronen
 - Protonen
 - Neutronen
 - Alphastrahlung (Heliumkerne)
 - Schwere Ionen
 - Pi-Mesonen

Die elektromagnetische Strahlung, d. h. Gamma- und Röntgenstrahlung, wird neben den physikalischen Eigenschaften auch unter biologischen Gesichtspunkten von der Partikelstrahlung unterschieden. Gammastrahlung entsteht durch einen radioaktiven Kernzerfall, wohingegen Röntgenstrahlung (= Bremsstrahlung) in der Elektronenhülle erzeugt wird.

35.2.1 Relative biologische Wirksamkeit (RBW) und linearer Energietransfer (LET)

Biologisch relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen Strahlenarten ergeben sich durch die Qua-

lität und nicht so sehr durch die Quantität (= Dosis) der induzierten DNA-Schäden. So ist z. B. 1 Gy einer Neutronenstrahlung bis zu 3-mal effektiver in der Zellabtötung als 1 Gy Röntgenstrahlung. Die Unterschiede in der biologischen Effektivität werden durch die sog. **relative biologische Wirksamkeit (RBW, RBE – relative biological effectiveness)** quantifiziert. Vereinfacht gesagt beschreibt die Ionendosis in Gray ($\text{Gy} = \text{J/kg}$) die Zahl an Ionisationen pro Gewebeeinheit.

Es ist leicht vorzustellen, dass die räumliche Verteilung dieser Ionisationen im Gewebe Einfluss auf die biologischen Konsequenzen hat. Werden z. B. durch eine Strahlenart die Ionisationen im Gewebe relativ homogen verteilt, entstehen v. a. subletale Schäden (SLD), wohingegen eine Strahlenart mit eng beieinanderliegenden Ionisationsereignissen zwar nicht alle Zellen trifft, die getroffenen aber letal schädigt. Diese räumliche Verteilung der Ionisationen entlang der Teilchenspur wird durch den **linearen Energietransfer (LET)** beschrieben.

RBW und LET werden folgendermaßen definiert:

- **Relative biologische Wirksamkeit (RBW):** Verhältnis der Dosis einer Referenzstrahlung (D_{ref} , 250 kV Röntgenstrahlung) zur Dosis einer Teststrahlung (D_{test}) bei gleichem biologischem Effekt (= Endpunkt)
- **Linearer Energietransfer (LET):** Energieübertrag pro Wegstrecke ($\text{keV}/\mu\text{m}$).

> **Abb. 35.1** zeigt den Zusammenhang zwischen LET und RBW.

Anhand ihres LET unterscheidet man dünn bzw. locker ionisierende Strahlung (Röntgen-, Gamma-,

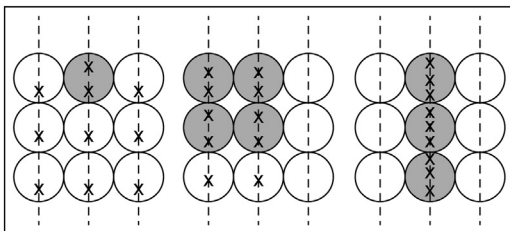


Abb. 35.1 Schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen LET und RBW. Eine bestimmte Dosis ($\text{Gy} = \text{J/kg}$) entspricht der Zahl der Ionisationen (hier 10-mal pro Gewebeeinheit (hier 9 Zellen)). Unter der Annahme, dass Ionisationen pro Zelle letal sind, kann nun nachvollzogen werden, dass zunächst bei zunehmender Ionisationsdichte die Zellabtötung zunimmt, bei optimaler Distanz (= optimaler LET) ein Maximum erreicht und dann beim Overkill erneut absinkt.

Elektronenstrahlung) von dicht ionisierender Strahlung (Protonen, Neutronen, Alphateilchen, schwere Ionen). Dicht ionisierende Strahlung zeichnet sich durch einen verminderten Sauerstoffeffekt aus.

35.2.2 Physikalische und chemische Grundlagen der biologischen Strahleneffekte

Um eine Ionisation zu erzeugen und letztlich biologische Effekte auszulösen, muss zunächst die Energie der Strahlung auf das Gewebe übertragen werden. Für elektromagnetische Strahlung im klinisch eingesetzten Energiebereich ($\leq 25 \text{ MV}$) stehen der Photo-Effekt und der Compton-Effekt als Energieübertragung im Vordergrund.

- **Photo-Effekt:** Ein Photon (= Energiequant ohne Masse) überträgt seine gesamte Energie auf ein Elektron in einer inneren Schale. Reicht der Energieübertrag aus, wird das Photoelektron aus dem Atomverband herausgelöst. Das frei gewordene Energieniveau wird durch Elektronen aus äußeren Schalen aufgefüllt, die dabei ihre Energie als charakteristische Röntgenstrahlung abgeben.
- **Compton-Effekt:** Ein einfallendes Photon überträgt einen Teil seiner Energie auf ein Elektron in einer äußeren Schale. Das Photon wird abgelenkt und setzt seinen Weg mit geringerer Energie (= größerer Wellenlänge) fort, das Compton-Elektron wird aus dem Atomverband herausgelöst.

Die Prozesse der strahlenphysikalischen Wechselwirkungen laufen innerhalb von Sekundenbruchteilen ($< 10^{-10} \text{ s}$). Die nun folgenden radiochemischen Prozesse sind in maximal einer Sekunde abgeschlossen. Im Wesentlichen werden infolge der Ionisation chemische Bindungen gelöst. Findet dies an der DNA direkt statt, bezeichnet man dies als **direkte Strahlenwirkung**. Die **indirekte Strahlenwirkung** bezieht sich auf die Radiolyse von zellulärem Wasser, was in einem sekundären Schritt ebenfalls zum Lösen chemischer Bindungen an der DNA führt. Für elektromagnetische Strahlung überwiegt die indirekte Strahlenwirkung (2 : 1) wohingegen die Wirkung von Partikelstrahlung nahezu exklusiv über die direkte Strahlenwirkung vermittelt wird.

Eine Dosis von 1 Gy induziert nahezu unabhängig vom Zelltyp pro Zelle ca. 1500 Einzelstrangbrüche,

Tab. 35.2 Anzahl und Art der bestrahlungsinduzierten DNA-Schäden (nach Powell, 1990)

DNA-Schadenstyp	Anzahl pro Gy und Zelle
Doppelstrangbrüche (dsb)	40
Einzelstrangbrüche (ssb)	500–1.000
Basenschäden	1.000–2.000
Zuckerschäden	800–1.600
DNA-DNA-Vernetzungen (Crosslinks)	30
DNA-Proteinvernetzungen (dpc)	150
Alkalilabile Stellen	200–300

40 Doppelstrangbrüche und eine ganze Reihe weiterer Schadenstypen (> Tab. 35.2).

35.2.3 Biologische Grundlagen der Strahleneffekte

Klassische, zelluläre Radiobiologie

Obwohl die Konzepte der klassischen Radiobiologie zumindest teilweise als überholt gelten, sollen sie hier nochmals dargestellt werden, da es sich um ein ausgereiftes, elegantes Gedankengebäude handelt, mit dem man die meisten Strahleneffekte mehr oder weniger schlüssig erklären kann.

Die Zielstruktur der Strahlenwirkung im Sinne der klassischen Strahlenbiologie ist die DNA, die biologische Grundlage der Strahlenwirkung ist der DNA-Strangbruch. Letale Strangbrüche führen zum Absterben der Zelle, Mutationen, die ein Weiterleben der Zelle ermöglichen, bergen die Gefahr der Entstehung von Tumoren oder Fehlbildungen.

Konsequenzen von DNA-Strangbrüchen sind:

- Adäquate Reparatur
- Inadäquate Reparatur
 - Karzinogenese (Mutation in somatischer Zelle)
 - Mutagenese (Mutation in Keimbahnzelle)
- Dauerhafte Teilungsinaktivierung: Seneszenz
- Zelltod
 - Apoptose
 - Nekrose
 - Mitotischer Zelltod

Doppelstrangbrüche gelten in diesem Konzept als irreparabel und letal; sie führen zu Chromosomenaberrationen, wobei stabile Austauschaberrationen wie dizentrische Chromosomen, Ringe

oder azentrische Fragmente die Zellen in der Mitose blockieren, was zum mitotischen Zelltod führt. Die Zeit, die eine typische Zelle eines Gewebes im Schnitt bis zur nächsten Mitose benötigt, determiniert die Latenzzeit bis zum Entstehen von messbaren Strahleneffekten auf Gewebesebene. So können akut von spät reagierenden Geweben unterschieden werden.

Um eine stabile Austauschaberration wie ein dizentrisches Chromosom zu erzeugen, benötigt man zwei Strangbrüche, die entweder von einem Track (Intratrack Interaction) oder durch Interaktion zweier Tracks (Intertrack Interaction) erzeugt werden können. Daher ergibt sich mit zunehmender Bestrahlungsdosis, entsprechend einer höheren Zahl an Ionisationen, d. h. Strangbrüchen, eine höhere Wahrscheinlichkeit der Intertrack Interaction. Allerdings steigt diese Wahrscheinlichkeit nicht linear, sondern überproportional, was die zunehmende Krümmung der LQ-Kurve erklärt (> Abb. 35.2).

Allerdings besteht durchaus die Möglichkeit einer Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen. Zellen stehen hierzu zwei zentrale Reparaturwege zur Verfügung:

- Nichthomologes End-Joining (NHEJ)
- Homologe Rekombination (HR)

Bei der NHEJ-Reparatur werden die dem Bruch benachbarten Strangenden reseziert, bevor eine Fusion der Stränge erfolgen kann; hierdurch geht im Verlauf der Reparatur ein Teil der genetischen Information verloren. Aufgrund der großen Menge nicht

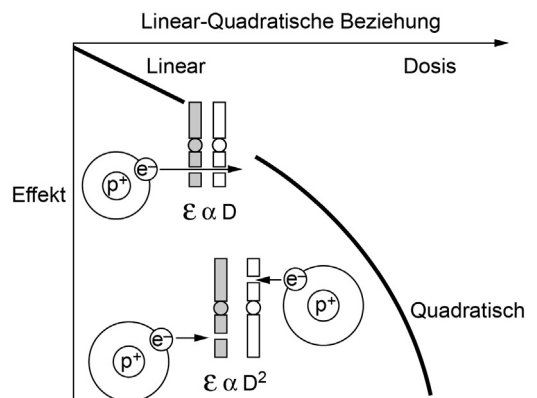


Abb. 35.2 Linear-quadratische Beziehung zwischen Bestrahlungsdosis und Effekt, z. B. Zellabtötung.

codierender Anteile der DNA erscheint dies aber nur selten als problematisch. Die NHEJ-Reparatur erfolgt schnell und unabhängig von der Zellzyklusphase der geschädigten Zelle.

Dagegen benutzt die Zelle bei der HR-Reparatur das in der späten S- und G2-Phase vorliegende Schwesterchromatid als Matrize, um den geschädigten DNA-Doppelstrang zu reparieren. Hierdurch kann nach der Resektion der Bruchenden die verlorene genetische Information wieder ergänzt werden; damit ist die HR-Reparatur üblicherweise nicht mit einem Verlust genetischer Information assoziiert. Allerdings ist dieser Reparaturweg nicht nur abhängig vom Zellzyklus, sondern auch deutlich langsamer.

Die Erkennung von DNA-Doppelstrangbrüchen und die Wahl des Reparaturwegs unterliegt einer komplexen Regulation; unabhängig davon wird der größte Teil reparabler DNA-Doppelstrangbrüche unabhängig von der Situation einer bestrahlten Zelle im Zellzyklus durch die NHEJ-Reparatur behoben.

CAVE

Die Ansicht, dass mit zunehmender Dosis die Wahrscheinlichkeit der Intertrack Interaction zunimmt, wurde lange Zeit als naheliegende Erklärung für die Krümmung der LQ-Kurve herangezogen und nicht hinterfragt. Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit einer **Intratrac**k Interaction um mehrere Größenordnungen höher, sodass diese ursprüngliche Erklärungshypothese als überholt gilt. Vielmehr wird heute eine Sättigung von Reparaturprozessen als Ursache diskutiert.

Molekulare Radiobiologie

Es wird generell angenommen, dass die Schädigung der DNA der Hauptmechanismus ist, über den Bestrahlung Zellen abtötet. DNA-Doppelstrangbrüche, die Bildung von Mikronuklei und Chromosomenaberrationen korrelieren jeweils mit dem Zelltod. Allerdings werden neben der DNA noch verschiedenste andere Zellbestandteile durch Bestrahlung alteriert, die zelluläre Reaktionen triggern und im Fall von Membran- oder Mikrotubulusschäden auch Zytotoxizität vermitteln können.

Röntgenstrahlen deponieren ihre Energie überwiegend durch die indirekte Strahlenwirkung via Radiolyse von Wassermolekülen. Die Lebenszeiten dieser Hydroxylradikale liegen im Bereich von Mikrosekunden, was die Diffusionsstrecke limitiert.

Dies resultiert in einem möglichen Schädigungsradius von ca. 100 Å. Obwohl die meisten DNA-Schäden nach Bestrahlung repariert werden, ist die Zytotoxizität einer Bestrahlung durch Erzeugung von relativ großen Schäden (**MDS – Multiply Damaged Sites**, früher: **LMDS – Locally Multiply Damaged Sites**) hoch. Prinzipiell führt auch schon ein geringer Verlust von codierendem Genmaterial zum reproduktiven Zelltod nach der nächsten oder übernächsten Mitose, wohingegen andere zelluläre Funktionen erst nach ausgedehnteren Verlusten ausfallen.

35.3 Zelluläre Radiosensibilität

Die **Strahlenempfindlichkeit** von Zellen wird im Wesentlichen durch 4 Faktoren (4 Rs) bestimmt:

- Reoxygenierung
- Redistribution
- Repopulierung
- Reparatur

Einige Autoren zählen noch die intrinsische Radiosensibilität – was immer sich auch hinter diesem Begriff verbirgt – als fünftes R an.

35.3.1 Reoxygenierung (Sauerstoffeffekt)

Das Phänomen der Reoxygenierung hängt eng mit dem sog. Sauerstoffeffekt zusammen.

Unter **Sauerstoffeffekt** versteht man das Phänomen, dass bei Bestrahlung mit Photonenstrahlung unter hypoxischen Bedingungen 2- bis 3-mal mehr Zellen überleben als unter normaler Oxygenierung.

Die indirekte Strahlenwirkung ist abhängig von der Anwesenheit von Sauerstoff, da Sauerstoff die durch Hydroxylradikale gesetzten DNA-Schäden fixiert. Für Photonenstrahlung überwiegt die indirekte Strahlenwirkung, sodass der Sauerstoffverstärkungsfaktor (**OER – Oxygen Enhancement Ratio**) bei 2–3 liegt, d. h. gut mit Sauerstoff versorgte Zellen sind 2- bis 3-mal strahlensensibler als hypoxische Zellen.

Wird nun ein Tumor in einem Menschen oder einem Experimentaltier einer fraktionierten Bestrahlung unterzogen, handelt es sich um eine Mixtur aus Zellen, die in Abhängigkeit von der Entfernung zur nächstgelegenen Kapillare gut, mäßig und schlecht

mit Sauerstoff versorgt sind. Die erste Bestrahlungsdosis von z. B. 2 Gy tötet nun etwa die Hälfte der vorhandenen Tumorzellen ab. Bevorzugt werden die gut oxygenierten Zellen in der Nähe der Kapillaren abgetötet, wohingegen die weiter entfernt gelegenen, schlecht oxygenierten Zellen eine relative Resistenz zeigen. Bis zur nächsten Bestrahlungsfraction, üblicherweise 24 Stunden später, verbessert sich die Sauerstoffversorgung dieser hypoxischen Zellen, da bei gleichem Sauerstoffangebot weniger „Verbraucher“ vorhanden sind, da die gut oxygenierten Zellen abgestorben sind. Hierdurch kommt es zur schrittweisen Sensibilisierung der ursprünglich resistenteren Zellen.

Ähnliche Effekte werden auch für die Induktions-ChT diskutiert. Ein Abtöten eines Teils der Tumorzellen durch die ChT bei theoretisch ungestörter Perfusion führt zu einer Erhöhung des Sauerstoffgehalts der überlebenden Tumorzellen, die dann einer RT unterzogen werden.

35.3.2 Redistribution

Die zelluläre Radiosensibilität variiert über den Zellzyklus. Zellen in der späten S-Phase sind besonders radioresistent, wobei als mögliche Ursachen der hohe Gehalt an Radikalfängern wie SH-Gruppen, z. B. Glutathion, oder eine gesteigerte Reparatur der entstandenen DNA-Schäden vermutet werden. Zellen in der G₂- und M-Phase gelten als besonders empfindlich, da ihnen wenig Zeit zur Reparatur bestrahlungsinduzierter DNA-Schäden vor Durchlaufen der nächsten Mitose zur Verfügung steht.

Wird eine asynchrone Zellpopulation einer fraktionierten Bestrahlung unterzogen, werden bei der ersten Bestrahlung bevorzugt Zellen in den empfindlichen Zellzyklusphasen abgetötet. In der Pause bis zur nächsten Bestrahlungsfraction gehen die überlebenden Zellen aus den radioresistenten Phasen in empfindliche Phasen über und werden so radiosensibler.

35.3.3 Repopulierung

Unter Repopulierung versteht man die Rückkehr von Zellen aus der radioresistenten G₀-Phase in den Zellzyklus. Tumorzellen, die sich weit entfernt von der nächstgelegenen Kapillare befinden, scheiden aufgrund

der verminderten Sauerstoff- und Nährstoffversorgung aus dem Zellzyklus aus und gehen in die teilungsinaktive G₀-Phase über. Diese Zellen sind bei niedriger Sauerstoffsättigung und In-vivo-PLDR-Bedingungen (**PDLR – Potentially Lethal Damage Repair**) relativ radioresistent. Verbessert sich nun durch das Absterben gut oxygenierter Tumorzellen unter fraktionierter RT das Sauerstoff- und Nährstoffangebot dieser Zellen, können sie in den Zellzyklus, also in die Wachstumsfraction, zurückkehren und werden vergleichsweise radiosensibel.

35.3.4 Reparatur

Um letale Chromosomenaberrationen vom Austauschtyp zu erzeugen sind zwei Strangbrüche notwendig, die in örtlicher **und** zeitlicher Nähe erzeugt werden. Nur dann können Chromosomenfragmente ausgetauscht werden. Liegt eine relevante Zeit zwischen der Erzeugung der Brüche, kann der erste Bruch bereits repariert sein, sodass trotz der Erzeugung zweier Brüche in örtlicher Nähe keine Austauschaberration entstehen kann.

35.4 Klinische Strahlenbiologie

35.4.1 Klinische Tumorradiobiologie

Das 1906 erstellte Gesetz von Bergonié und Tribondeau („Zellen sind umso strahlenempfindlicher, je teilungsaktiver und je weniger sie in Funktion und Form festgelegt sind.“) basierte auf Experimenten am Rattenhoden, in dem die Keimzellen durch Strahlung sterilisiert wurden, wohingegen die Sertolizellen unaffektiert blieben; es gilt inzwischen als einer der hartnäckigsten Irrtümer in der Geschichte der Radioonkologie. Das Postulat, dass Röntgenstrahlen bei Zellen mit hoher reproduktiver Aktivität effektiver sind, hat zu der falschen, aber weitverbreiteten Annahme geführt, dass undifferenzierte Tumoren mit hoher mitotischer Aktivität radiosensitiv seien und differenzierte Tumoren schlecht auf Bestrahlung ansprechen.

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

Tumoransprechen auf Bestrahlung

Die meisten Tumoren bilden sich unter Bestrahlung zurück und werden daher bzgl. ihres Fraktionierungsverhaltens in Analogie zu akut reagierenden Geweben betrachtet. Allerdings regredieren einige Tumorarten nur langsam, obwohl alle klonogenen Stammzellen sterilisiert wurden, da die Rate der Rückbildung 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 oder andererseits bei schnell wachsenden Tumoren mit einem hohen Anteil an Zellen im Zyklus beobachtet werden. Eine schnelle Tumorrückbildung kann also eine gute Prognose (niedrige Zahl an klonogenen Zellen, hoher Zellverlust), schlechte Prognose (früher Verlust und schnelles Wiederanwachsen überlebender Zellen) oder keines von beiden bedeuten. Eine langsame Rückbildung 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 durch langsame Proliferation, niedrigen Zellverlust, hohen Stromaanteil oder ein Therapieversagen bedingt sein. Die typische, langsame Regression von Prostatakarzinomen, nodulär-sklerosierendem Morbus Hodgkin, Teratkarzinomen, 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.“).

MERKE

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

Radioresistenz und Tumorrezidiv

Als Ursache für die **Radioresistenz** eines Tumors kommen mindestens 4 etablierte Faktoren in Betracht:

- **Hypoxie:** Um das klinisch beobachtbare Spektrum an Radiosensitivitäten auf der Basis von Hypoxie zu erklären, muss entweder angenommen werden, dass einige Tumoren **a priori** einen hohen Anteil an hypoxischen Zellen haben oder eine ungenügende Reoxygenierung unter fraktionierter Bestrahlung zeigen. Allerdings haben weder Hypoxic Cell Sensitizer noch die Bestrahlungsserie mit der hypoxieunempfindlichen Neutronenstrahlung den gewünschten Effekt gezeigt, sodass in der Klinik der Stellenwert der Hypoxie noch unklar ist. Auch der versuchsweise Einsatz von Substanzen, die den Sauerstoffeffekt in Tumorgewebe imitieren sollen (z. B. Imidazol-Derivate wie Misonidazol oder Pimonidazol), hat bisher keine überzeugenden Daten geliefert.
- **Zahl der klonogenen Stammzellen:** Ein hoher Anteil an proliferierenden Stammzellen kann zwar bei hohem Zellverlust zu einem schnellen Tumoransprechen führen, jedoch bei zu hoher Zelllast, entsprechend einem großen Tumorumen, ist die Wahrscheinlichkeit überlebender Stammzellen höher.
- **Intrinsische Radiosensitivität:** Der zugrunde liegende molekulare Mechanismus ist Gegenstand aktueller Forschung.
- **Reparatur von DNA-Schäden:** Praktisch alle Tumorzellen zeigen eine Reparatur von subletalen und potenziell letalen DNA-Schäden, wobei v. a. das Spektrum in der Reparatur von potenziell letalen DNA-Schäden sehr weit variiert.

Eine überlebende Tumorzelle muss ca. 30 Verdopplungen durchlaufen, um als Rezidiv detektierbar zu werden, selbst 10.000 übrig gebliebene klonogene Zellen müssen sich 15- bis 17-mal teilen. Die meisten Re-

zidive nach Bestrahlung treten innerhalb von 12 Monaten nach Therapieabschluss auf, was bei Resten von weniger als 10.000 Zellen auf eine durchschnittliche Tumorverdopplungszeit von 2–3 Wochen schließen lässt. Da bei den meisten Tumoren die prätherapeutische Verdopplungszeit bei 2–3 Monaten liegt, muss es offensichtlich zu einer Akzelerierung des Wachstums gekommen sein.

35.4.2 Klinische Normalgewebsradiobiologie

Normalgewebsreaktionen

Grundsätzlich werden stochastische von deterministischen Normalgewebsreaktionen abgegrenzt.

- Die **stochastischen Reaktionen** betreffen v. a. die Tumorentstehung, da ihr Eintreten einem Entweder-oder-Prinzip entspricht; eine steigende Dosis erhöht die Wahrscheinlichkeit des Auftretens.
- **Deterministische Strahlenfolgen** zeigen im Gegensatz hierzu teilweise einen Schwellenwert; die Steigerung der Dosis erhöht den Schweregrad der Ausprägung.

Klinisch werden anhand des zeitlichen Auftretens akute von chronischen Strahlenfolgen unterschieden.

- Generell sind **akute Strahlenfolgen** reversibel und betreffen schnell proliferierende Gewebe mit hierarchischer Organisation.
- **Chronische Strahlenfolgen** sind meist irreversibel und finden sich in langsam proliferierenden Geweben.

Allerdings ist diese theoretische Unterscheidung eine starke Vereinfachung der Wirklichkeit. Bestimmte Organe können sowohl akut als auch chronisch reagieren, wenn sie aus unterschiedlichen Gewebetypen zusammengesetzt sind. Für die chronische Reaktion spielt v. a. das Gefäßbindegewebe eine wichtige Rolle, das sich in nahezu allen Organen in allerdings stark unterschiedlichem Ausmaß findet (> Tab. 35.3).

Das **Konzept der sog. konsekutiven Spätfolgen** (Consequential Late Damage) wurde in den letzten Jahren formuliert und findet zunehmend Verbreitung. Hierbei wird ein akuter Strahlenschaden (der dem Fraktionierungsmuster akut reagierender Gewebe gehorcht) durch eine zusätzliche Noxe (Infektion, Trauma o. Ä.) chronifiziert.

Strahlenkrankheit

Kommt es im Rahmen einer therapeutischen Ganzkörperbestrahlung oder eines Strahlenunfalls zur Ganzkörperexposition, erleiden die bestrahlten Personen in Abhängigkeit von der akquirierten Dosis typische klinische Syndrome, die in einer regelhaften zeitlichen Sequenz ablaufen.

- Zunächst erleben die Patienten das sog. **prodromale Strahlensyndrom**, das sich in unspezifischen vegetativen Krankheitszeichen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Kopfschmerz, Fieber, Hypotension und Apathie äußert und je nach Dosis schon während oder kurz nach Bestrahlung auftritt. Die Prodromalphase ist in aller Regel selbstlimitierend und geht in eine Phase

Tab. 35.3 Typische Gewebe mit akuten und chronischen Strahlenfolgen

Strahlenfolgen	Organ	Zielgewebe	Symptome
Akut	Haut	Epidermis	Epitheliolyse
	Schleimhaut		Mukositis
	Haare	Haarfollikel	Haarausfall
	Hoden	Spermatogonien	Infertilität
Chronisch	Haut	Unterhaut	Fibrose
	Gehirn	Endothelien	Nekrose
	Rückenmark	Endothelien	Myelopathie
	Niere	Nephronen	Niereninsuffizienz
	Lunge	Pneumozyten II	Fibrose
	Blase		Schrumpfbilase

relativen Wohlbefindens über („Latenzphase“). Diese ist in ihrer Länge dosisabhängig und kann bei hohen Bestrahlungsdosen auch ganz wegfallen.

- Bei extrem **hohen Bestrahlungsdosen** (> 20 Gy) geht das prodromale Strahlensyndrom mehr oder weniger nahtlos in das **zerebrovaskuläre Strahlensyndrom** über. Pathophysiologisch kommt es zum Zusammenbruch des Membranpotenzials durch eine Störung der ATP-abhängigen Na^+ - K^+ -ATPase mit konsekutiver Flüssigkeitsverschiebung und intrazellulärem Ödem. Die Patienten zeigen eine Hirndrucksymptomatik mit Übelkeit, Erbrechen, Desorientierung, Ateminsuffizienz und Krampfanfällen, fallen dann ins Koma und versterben unweigerlich an einer irreversiblen Schädigung der zerebralen Funktionen.
- Liegt die **Dosis bei 5 – 12 Gy**, zeigen die Patienten ein etwas milder ausgeprägtes prodromales Strahlensyndrom, von dem sie sich innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen nahezu vollständig erholen. Nach wenigen Tagen bis zu einer Woche manifestiert sich der mitotische Zelltod an den Darmepithelien, es kommt zum **gastrointestinalen Strahlensyndrom**. Die klinische Symptomatik mit Übelkeit, Erbrechen, Durchfällen, Blutungen und massivem Flüssigkeitsverlust kann meist durch entsprechende supportive Therapie mit Antiemetika, Antibiose und i. v. Flüssigkeitszufuhr suffizient therapiert werden. Darüber hinaus kommt es zu einer Schädigung hämatopoetischer Stammzellen im Knochenmark sowie peripherer Lymphozyten mit der Folge von rezidivierenden Blutungen und schwer beherrschbaren Infekten. Das sog. **hämatopoetische Strahlensyndrom** führt in einem hohen Prozentsatz der Fälle zum Tode; häufig hilft neben der intensivmedizinischen Betreuung mit Bluttransfusionen und breiter antibiotischer Abdeckung nur eine Transplantation allogener Knochenmarkstammzellen. Nach **Dosen von 1 – 4 Gy**, d. h. im Bereich der LD_{50} (= letale Dosis für 50 % der exponierten Personen) von 4 Gy, findet sich ein mildes, etwas verzögert auftretendes, prodromales Strahlensyndrom mit kompletter Rückbildung. Nach ca. 3 – 4 Wochen findet man eine Thrombo- und Leukopenie mit zunehmender Blutungs- und Infektneigung. Aufgrund der langen Überlebenszeit

von Erythrozyten von ca. 120 Tagen tritt in aller Regel keine Anämie auf. Steht ein geeigneter Spender zur Verfügung, kann eine Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation den Patienten kurieren, wobei die Erfolgsrate in solchen Situationen vergleichsweise niedrig ist.

35.4.3 Molekulare Radiobiologie (Terminologie und Konzepte)

Bereits 1914, also 40 Jahre vor Beschreibung des Zellzyklus durch Marcus und Puck, postulierte Schwarz, dass es ineffizient sei, die gesamte Bestrahlungsdosis in einer Sitzung zu applizieren, da sich Zellen in unterschiedlichen Zuständen der Strahlenempfindlichkeit befinden könnten. Eine Fraktionierung könnte dieses Problem beseitigen. Gleichzeitig könnte sich das bestrahlte Normalgewebe zwischen den Bestrahlungsdosen regenerieren, was zur Einführung des Konzeptes der therapeutischen Breite führte.

Das Zeitalter der Molekularbiologie begann 1953 mit der Beschreibung der DNA-Struktur durch Watson und Crick. Während der folgenden Jahre wurde der genetische Code entschlüsselt und Transkription von DNA in mRNA und Translation von mRNA in Proteine beschrieben.

Mit zunehmender Verbreitung molekularbiologischer Methoden, insbesondere zur Modifizierung der DNA, sind in den letzten Jahren deutliche Erkenntnisgewinne in Bezug auf Zellzyklusregulation, Apoptose und Seneszenz sowie Einblicke in die komplexe Regulation der Detektion und Reparatur von strahlenbedingten DNA-Schäden zu verzeichnen gewesen. Eine genaue Analyse molekularer Mechanismen, die in Zellen nach Bestrahlung auftreten, könnte in Zukunft dazu beitragen, die Strahleneffekte auf Tumoren und Normalgewebe zu modifizieren und damit die therapeutische Breite zu verändern. Auch die Kombination von Chemo-, Immuntherapeutika oder zielgerichteten Substanzen mit RT wird durch genauere Kenntnisse der molekularen Strahlenbiologie sinnvoller einsetzbar sein.

35.4.4 Teratogenität

Die teratogenen Effekte einer Strahlenexposition, ausgelöst durch eine Bestrahlung in utero, können ebenso wie bei Erwachsenen in deterministische

und stochastische Effekte unterschieden werden. Bei den deterministischen Folgen handelt es sich in aller Regel um Organfehlbildungen (üblicherweise mit Schwellenwerten); es ist noch unklar, inwieweit eine Bestrahlung in utero auch zu stochastischen Schädigungen, insbesondere einer Erhöhung des Krebsrisikos, führt.

Der sich in utero entwickelnde Organismus ist im Vergleich zum Erwachsenen deutlich strahlenempfindlicher. Insbesondere können Noxen, z. B. Strahlung, Alkohol oder Infektionen, in den verschiedenen, vulnerablen Entwicklungsphasen zu einer Erhöhung der Fehlbildungsrate, die spontan bei ca. 6–10% liegt, führen. Allerdings gibt es keine typischen d. h. pathognomonischen Fehlbildungen, die auf eine radiogene Ursache schließen lassen, lediglich die Fehlbildungsrate wird durch Bestrahlung erhöht.

Hierbei ist der **Zeitpunkt der Strahlenexposition** entscheidend.

- In der **Präimplantationsphase** gilt das sog. „Alles-oder-Nichts“-Gesetz, d. h. entweder erholt sich der Organismus vollständig oder stirbt als verspätete Blutung ab. Ein Grenzwert, unter dem nicht mit einer strahlenbedingten Schädigung zu rechnen ist, existiert bisher nicht.
- Die **Phase der Organogenese**, entsprechend der 4. bis 10. Woche (1. Trimenon), stellt die empfindlichste Phase für die Induktion von Fehlbildungen dar. Insbesondere die ZNS-Entwicklung, die beim Menschen besonders lange und komplex verläuft, ist störanfällig. Das Spektrum der Störungen reicht hier von IQ-Defiziten bis zu strukturellen Schäden wie Mikrozephalie, Meningozelen und Spina bifida. Nach Konsensusdaten der International Commission on Radiation Protection (ICRP) ist bei Uterusdosen $< 0,1$ Gy (entspricht einer effektiven Dosis für den Embryo

von 100 mSv) nicht regelhaft mit strahlenbedingten Fehlbildungen zu rechnen.

- **Nach Abschluss der Organogenese** können definitionsgemäß keine Fehlbildungen mehr entstehen, lediglich Verzögerungen des Größenwachstums sowie Einschränkungen der neurokognitiven Entwicklung können beobachtet werden. Die ICRP gibt für die sog. Fetogenese-Phase einen Grenzwert von 300 mSv effektiver Dosis für den Fetus an, ab dem das Risiko für strahlenbedingte Schädigungen stark zunimmt. Noch stärker als bei Kindern ist im Vergleich zum Erwachsenen das Tumorinduktionsrisiko bei Bestrahlung in utero erhöht. Abschätzungen deuten auf eine Leukämierate von **14%/Sv** hin. Kommt es also während der Schwangerschaft zu einer akzidentellen Strahlenexposition oder soll z. B. eine therapeutische Bestrahlung durchgeführt werden, kann anhand des Zeitpunkts und der applizierten Dosis eine Risikoabschätzung für den Embryo bzw. Fetus ermittelt werden. Basierend auf diesen Daten kann dann die Beratung der Eltern erfolgen. Die Durchführung eines dreidimensionalen Ultraschalls kann in Einzelfällen den Nachweis struktureller Fehlbildungen liefern. Weiterhin erlaubt der biparietale Schädel Durchmesser Rückschlüsse auf die ZNS-Entwicklung in utero, so dass neben der bekannten Dosis-Wirkungs-Beziehung dieser Parameter zur Abschätzung möglicher IQ-Defizite herangezogen werden kann.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- Hall E, Giaccia A (Hrsg.). Radiobiology for the Radiologist. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- Herrmann T, Baumann M, Dörr W (Hrsg.). Klinische Strahlenbiologie, Elsevier; 2006.
- van der Kogel A, Michael M. (Hrsg.). Basic Clinical Radiobiology, Hodder Arnold; 2009.

Bislang war das **Strahlenschutzrecht** für die medizinische Anwendung in der auf dem Atomgesetz basierenden **Strahlenschutz-** und **Röntgenverordnung** (Röntgenverordnung 2014; StrlSchV 2016) geregelt. Zur Umsetzung der EU-Richtlinie (2013/59/EURATOM) in nationales Recht wurden viele Bereiche des Schutzes vor ionisierender Strahlung systematisch in einem Gesetz zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung, dem Strahlenschutzgesetz (StrlSchG 2017), zusammengefasst. Die Unterscheidung in Röntgen- und Strahlenschutzverordnung wird aufgehoben.

Das neue Gesetz regelt beispielsweise neue Sachverhalte:

- Den Einsatz von radioaktiven Stoffen oder ionisierender Strahlung zur Früherkennung von Krankheiten. Voraussetzung ist, dass der Nutzen das Risiko der eingesetzten Strahlung überwiegt. Bislang war der Einsatz von Röntgenstrahlung allein für die Früherkennung von Brustkrebs erlaubt.
- Der Umgang mit dem Edelgas Radon wird zum Schutz der Bevölkerung in dem Gesetz umfassender geregelt. Das Gesetz legt einen Referenzwert zur Bewertung der Radonkonzentration in Wohnräumen und Arbeitsplätzen fest.
- Die Optimierung des radiologischen Notfallschutzes. Alle Behörden und Organisationen, die zur Notfallbewältigung gebraucht werden, müssen ab sofort ihre Maßnahmen zum Schutz der Bevölkerung miteinander eng abstimmen und in Notfallplänen beschreiben.

Weiterhin sind im **Strahlenschutzgesetz** (StrlSchG 2017) Verordnungsermächtigungen zum Erlass von Verordnungen und Allgemeinen Verwaltungsvorschriften vorgesehen. Das Strahlenschutzgesetz (StrlSchG 2017) ist am 1.10.2017 in Teilen in Kraft getreten, das betrifft insbesondere die Vorschriften zum Notfallschutz und alle Verordnungsermächtigungen. Alle anderen Bestimmungen werden am 31.12.2018 in Kraft treten.

Zuständig für Anzeigen, Genehmigungen und Aufsicht über den Umgang mit radioaktiven Stoffen und den Betrieb von Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlen sind die nach Landesrecht zuständigen Genehmigungsbehörden (z. B. die Regierungspräsidien), im Folgenden „Aufsichtsbehörde“ genannt. Für Anzeigen und Genehmigungen zur medizinischen Forschung ist das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) zuständig.

36.1 Strahlenschutzgrundsätze

Die Strahlenschutzgrundsätze wie

- Rechtfertigung von Tätigkeitsarten § 6 StrlSchG,
- Vermeidung unnötiger Exposition und Dosisreduzierung (§ 8 StrlSchG) und
- Dosisbegrenzung (§ 9 StrlSchG).

sind in Teil 2 des StrlSchG „Strahlenschutz bei geplanten Expositionssituationen“ definiert und regeln die prinzipielle Anwendung von ionisierender Strahlung auf Mensch und Umwelt. In § 7 StrlSchG ist ein Verfahren zur Überprüfung der Rechtfertigung von Tätigkeitsarten aufgenommen worden. Die Überprüfung nimmt das BfS vor. Das Genehmigungsverfahren kann für die Dauer von zwölf Monaten ausgesetzt werden, bis eine Entscheidung des BfS vorliegt.

36.2 Betriebliche Organisation des Strahlenschutzes

36.2.1 Strahlenschutzverantwortlicher (SSV)

Das StrlSchG unterscheidet im medizinischen Bereich Anzeige- und Genehmigungsbedürftige Sachverhalte.

Der **Strahlenschutzverantwortliche (SSV)** gemäß § 69 StrlSchG ist diejenige Person (z. B. der Praxisinhaber), die eine solche Anzeige erstattet oder

einer entsprechenden Genehmigung bedarf. Bei juristischen Personen oder rechtsfähigen Personengesellschaften (z. B. Krankenhäuser) wird eine natürliche Person zum SSV bestimmt. Die Stellung und die Pflichten des Strahlenschutzverantwortlichen sind in §§ 69 und 72 StrlSchG festgelegt.

Anzeigebedürftige Sachverhalte sind, gemäß StrlSchG:

- § 17 Anzeigebedürftiger Betrieb von Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlung
- § 19 Abs. 1 Anzeigebedürftiger Betrieb von Röntgeneinrichtungen
- § 22 Anzeigebedürftige Prüfung, Erprobung, Wartung und Instandsetzung von Röntgeneinrichtungen oder Störstrahlern
- § 26 Anzeigebedürftige Beschäftigung im Zusammenhang mit dem Betrieb fremder Röntgeneinrichtungen oder Störstrahler

Genehmigungsbedürftige Sachverhalte sind, gemäß StrlSchG:

- § 10 Errichtung von Anlagen zur Erzeugung von ionisierender Strahlung
- § 12 Abs. 1 Genehmigungsbedürftiger Betrieb von Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlung
- § 19 Abs. 2 Genehmigungsbedürftiger Betrieb von Röntgeneinrichtungen
- § 25 Genehmigungsbedürftige Beschäftigung in fremden Anlagen oder Einrichtungen
- § 27 Genehmigungsbedürftige Beförderung radioaktiver Stoffe

Die besonderen Voraussetzungen bei Tätigkeiten im Zusammenhang mit der Anwendung am Menschen regelt der § 14 StrlSchG.

Für die Gewährleistung des Strahlenschutzes muss der SSV eine ausreichende Anzahl von Strahlenschutzbeauftragten (SSB) bestellen. Die betriebliche Zusammenarbeit dieser beiden Personengruppen ist in § 71 StrlSchG [6] geregelt.

36.2.2 Strahlenschutzbeauftragter (SSB)

Ein **Strahlenschutzbeauftragter (SSB)** leitet und beaufsichtigt Tätigkeiten zur Gewährleistung des Strahlenschutzes beim Umgang mit radioaktiven Stoffen oder den Betrieb von Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlung.

Er muss zwei Qualifikationsbedingungen für seine Bestellung erfüllen:

- Die Person muss die erforderliche Fachkunde im Strahlenschutz besitzen.
- Es dürfen keine Bedenken gegen ihre Zuverlässigkeit bestehen.

Die Erlangung der Fachkunde ist an eine notwendige Eingangsqualifikation (z. B. Approbation als Arzt, Masterabschluss in Medizinischer Physik) gebunden. Darauf aufbauend muss für das jeweilige Anwendungsgebiet ein definierter praktischer Erfahrungszeitraum, die sog. Sachkunde, absolviert werden. Weiterhin sind mindestens zwei, für das jeweilige Anwendungsgebiet und von der zuständigen Stelle anerkannte Strahlenschutzkurse (Grund- und Spezialkurs) erfolgreich zu besuchen. Die so erworbenen Nachweise werden bei der Aufsichtsbehörde oder der Ärztekammer eingereicht, dort geprüft und die Fachkunde bescheinigt.

Die Stellung und Pflichten des SSB sind in §§ 70 und 72 und StrlSchG festgelegt. SSB müssen mit Angabe des innerbetrieblichen Entscheidungsbereichs vom SSV bestellt werden und sind der Aufsichtsbehörde anzuzeigen.

Änderungen des Entscheidungsbereichs, Ausscheiden oder Abberufung der SSB sind der Aufsichtsbehörde über den SSV ebenfalls unverzüglich anzuzeigen. Strahlenschutzbeauftragte sind bei ihrer Tätigkeit nicht weisungsgebunden.

Für den medizinischen Bereich (Röntgen, Nuklearmedizin, Strahlentherapie) muss immer mindestens ein Strahlenschutzbeauftragter bestellt werden. Diese Person muss unmittelbar erreichbar sein, d. h. bei einer Praxis innerhalb der Praxisräume oder bei einem Krankenhaus innerhalb des Krankenhausgeländes. Falls der SSV keinen SSB bestellt (z. B. bei einer teilradiologischen, radiologischen, nuklearmedizinischen oder strahlentherapeutischen Praxis) muss der jeweilige Praxisinhaber als SSV über die erforderliche Fachkunde verfügen.

Für den physikalisch-technischen Bereich hängt die Notwendigkeit zur Bestellung des fachkundigen Medizinphysik-Experten (MPE) als SSB von dem notwendigen Grad der Mitwirkung ab. Hier unterscheidet das StrlSchG verschiedene Stufen der Mitwirkung (> Tab. 36.1).

Für beide SSB (medizinisch und physikalisch) sind detaillierte Regelungen bzgl. der Erreichbarkeit

Tab. 36.1 Verschiedene Stufen der Mitwirkung des Medizinphysik-Experten gemäß § 14 StrlSchG

Zu enger Mitwirkung hinzuziehen	Zur Mitwirkung hinzuziehen	Gegebenenfalls zur Beratung hinzuziehen
Bestellung zum SSB erforderlich	Bestellung zum SSB, falls fachlich oder organisatorisch erforderlich	
Therapie, der ein individueller Bestrahlungsplan zugrunde liegt	Standardisierte Behandlung, Untersuchung mit „erheblicher Exposition“ (NUK, CT, Interventionen)	Andere Untersuchungen

in die Strahlenschutzanweisung (StrSchA) gemäß § 73 StrlSchG aufzunehmen.

36.3 Genehmigung für die Errichtung und den Betrieb von Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlung

36.3.1 Genehmigung für die Errichtung

Einer Genehmigung zur Errichtung gemäß § 10 StrlSchG bedarf, wer Anlagen wie

- Beschleuniger- oder Plasmaanlagen, in der je Sekunde mehr als 10^{12} Neutronen erzeugt werden können,
- Elektronenbeschleuniger mit einer Endenergie der Elektronen > 10 MV, sofern die mittlere Strahlleistung 1 Kilowatt übersteigen kann,
- Elektronenbeschleuniger mit einer Endenergie der Elektronen > 150 MV,
- Ionenbeschleuniger mit einer Endenergie der Ionen > 10 MV je Nukleon, sofern die mittlere Strahlleistung 50 W übersteigen kann,
- Ionenbeschleuniger mit einer Endenergie der Ionen > 150 MV je Nukleon errichtet.

Medizinisch relevant sind hier Ionenbeschleuniger > 150 MV zur Behandlung von Menschen wie z. B. Protonen- und Schwerionenanlagen (Partikelanlagen). Vor der Aufnahme jeglicher Bautätigkeit muss für eine solche Anlage eine Errichtungsgenehmigung, von der strahlenschutzrechtlichen Genehmigungsbehörde erteilt worden sein.

Die in der Medizin sonst eingesetzten medizinischen Linearbeschleuniger, Röntgeneinrichtungen und Afterloadinggeräte sind hiervon nicht betroffen. Diese unterliegen nicht der Genehmigungspflicht zur Errichtung gemäß § 10 StrlSchG. Es ist also keine Genehmigung zur Errichtung erforderlich.

36.3.2 Betrieb von Röntgeneinrichtungen und Betrieb von Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlung, Umgang mit radioaktiven Stoffen

Der Betrieb von Röntgeneinrichtungen und Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlen und die Anwendung radioaktiver Stoffe sind anzeige- oder genehmigungspflichtig. In § 14 StrlSchG werden die besonderen Voraussetzungen bei Tätigkeiten im Zusammenhang mit der Anwendung am Menschen aufgeführt.

Betrieb von Röntgeneinrichtungen und Störstrahlern

Anzeige

Wer beabsichtigt,

- eine Röntgeneinrichtung zu betreiben, deren Röntgenstrahler nach § 45 Abs. 1 Nr. 2 StrlSchG bauartzugelassen ist,
- deren Herstellung und erstmaliges Inverkehrbringen unter den Anwendungsbereich des Medizinproduktegesetzes fällt oder
- die nach den Vorschriften des Medizinproduktegesetzes erstmalig in Verkehr gebracht worden ist und nicht im Zusammenhang mit medizinischen Expositionen eingesetzt wird,
- ein Basis-, Hoch- oder Vollschutzgerät oder eine Schulröntgeneinrichtung zu betreiben,

hat dies, gemäß § 19 Abs. 1 StrlSchG, der Aufsichtsbehörde mind. 4 Wochen vor Inbetriebnahme schriftlich anzuzeigen. Der Betrieb einer Röntgeneinrichtung mit bauartzugelassenem Strahler (Röntgenröhre) trifft auf die allermeisten der im Handel erhältlichen Anlagen zu und ist somit der Regelfall. Weiterhin sind wesentliche Änderungen wie z. B. Verändern des Standortes eines Röntgenerätes

oder eine Umstellung auf einen digitalen Bildempfänger anzeigepflichtig.

Genehmigung

Wer jedoch eine Röntgenanlage

- zur Behandlung von Menschen (z. B. Oberflächentherapie),
 - zur Teleradiologie,
 - im Zusammenhang mit der Früherkennung von Krankheiten,
 - außerhalb eines Röntgenraumes oder
 - in einem mobilen Röntgenraum
- betreibt, bedarf einer schriftlichen Genehmigung die Aufsichtsbehörde gemäß § 19 Abs. 2 StrlSchG.

Als Störstrahler, die im medizinischen Umfeld betrieben werden, wären z. B. Elektronenstrahlmikroskope, Vakuumschaltröhren, Monitore zu nennen. Je nach Leistung sind diese Störstrahler dann anzeigefrei, anzeige- oder genehmigungspflichtig.

Für Anträge zu Anzeigen und Genehmigungen gibt es von den jeweiligen Aufsichtsbehörden entsprechende Formulare.

Betrieb von Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlung

Einer Genehmigung bedarf ebenfalls, wer

- eine Anlage zur Erzeugung ionisierender Strahlung betreibt. Ausgenommen sind hier Anlagen die anzeigepflichtig genehmigungs- oder anzeigefrei betrieben werden können.
- ionisierende Strahlung aus einer Bestrahlungsvorrichtung, die Bestandteil einer nach § 7 Abs. 1 Satz 1 des Atomgesetzes genehmigten Anlage zur Spaltung von Kernbrennstoffen ist, im Zusammenhang mit der Anwendung am Menschen oder mit der Anwendung am Tier in der Tierheilkunde verwendet.
- mit sonstigen radioaktiven Stoffen umgeht; ausgenommen ist der Umgang, der nach der Rechtsverordnung nach § 24 Satz 1 Nr. 1 StrlSchG genehmigungsfrei ist.

Voraussetzungen zur Genehmigung von Anlagen zur Behandlung mit ionisierender Strahlung

Die zuständige Behörde hat eine Genehmigung zum Betrieb einer Anlage zur Behandlung mit ionisierender

Strahlung nach § 12 StrlSchG zu erteilen, wenn die formalen Voraussetzungen erfüllt sind. Der Antragsteller ist der SSV. Allgemeine Voraussetzungen gemäß § 13 StrlSchG wären z. B.:

- Es dürfen keine Tatsachen vorliegen, aus denen sich Bedenken gegen die Zuverlässigkeit des Antragstellers und der SSB ergeben.
- Für eine sichere Ausführung der Tätigkeit ist die notwendige Anzahl von SSB bestellt und ihnen sind die für die Erfüllung ihrer Aufgaben erforderlichen Befugnisse eingeräumt.
- Wenn die erforderliche Vorsorge für die Erfüllung gesetzlicher Schadensersatzverpflichtungen, in Form einer Versicherung, der sogenannten Deckungsvorsorge, getroffen ist.
- Der SSB für den medizinischen Bereich muss als Arzt approbiert und fachkundig sein.
- Bei einer Behandlung mit radioaktiven Stoffen oder ionisierender Strahlung, der ein individueller Bestrahlungsplan zugrunde liegt, muss ein Medizinphysik-Experte zur engen Mitarbeit hinzugezogen werden. Weitere Stufen der entsprechenden Mitwirkung des MPE gemäß > Tab. 36.1.

Erforderliche Unterlagen

Dem **Genehmigungsantrag** sind die zur Prüfung erforderlichen Unterlagen, insbesondere die Unterlagen nach Anlage 2 StrlSchG, beizufügen. Wie z. B. (vergleiche Merkpostenlisten; StrlSchV 2013):

- Informationen, die die Anlage und ihren Betrieb beschreiben und anhand von Lageplänen und Übersichtszeichnungen darstellt, sowie ergänzende Pläne, Zeichnungen und Beschreibungen der Anlage oder Teile davon.
- Strahlenschutzplan.
- Angaben, also eine namentliche Auflistung, ob die für eine sichere Ausführung der Tätigkeit notwendige Anzahl von SSB bestellt ist und ihnen die für die Erfüllung ihrer Aufgaben erforderlichen Befugnisse eingeräumt sind.
- Eine Haftpflichtversicherung als Nachweis über die erforderliche Vorsorge für die Erfüllung gesetzlicher Schadensersatzverpflichtungen.
- Ein Exemplar der Strahlenschutzanweisung gemäß § 73 StrlSchG.

- Viele Aufsichtsbehörden verlangen ein Gutachten eines behördlich bestimmten Sachverständigen (Prüfbericht) nach § 172 StrlSchG.

Bei dem genehmigungs- und anzeigebedürftigen Betrieb von Röntgeneinrichtungen ist dieser Prüfbericht nach § 19 Abs. 3 StrlSchG obligatorisch.

Umgang mit radioaktiven Stoffen

Der Umgang mit radioaktiven Stoffen in der Medizin ist je nach verwendetem Isotop und seiner Aktivität anzeige- oder genehmigungspflichtig. Es bedarf dazu einer **Umgangsgenehmigung** durch die zuständige Behörde. Ein genehmigungsfreier Umgang mit radioaktiven Stoffen ist, auch unterhalb der Freigrenzen, nicht zulässig. Dies ist unabhängig davon, ob diese radioaktiven Stoffe als sog.

- umschlossenen radioaktiven Stoffe,
 - als Strahlenquelle in einer Anlage zur Behandlung mit radioaktiven Stoffen eingebaut (z. B. Telegamma-oder Afterloading-Anlagen) oder
 - als umschlossene radioaktive Stoffe zur dauerhaften Anwendung bei Patienten implantiert werden (z. B. Jod-Seeds) oder
- als sog. offene radioaktive Stoffe in Form von Flüssigkeiten, auch Suspensionen o. Ä. oder Gasen zur Anwendung kommen.

Die Umgangsgenehmigung regelt auch die Entsorgung von radioaktiven Stoffen bzw. der durch sie kontaminierten Materialien. Die Freigabe der radioaktiven Stoffe ist gesondert zu beantragen. Der Bestand aller in einer Institution verwendeten radioaktiven Stoffe ist nach Ein- und Ausgang zu dokumentieren und der Aufsichtsbehörde jährlich mitzuteilen. In § 89 StrSchG ist festgelegt, welche Anforderungen an die Sicherheit von Strahlungsquellen in einer Verordnung geregelt werden (s. o.).

36.3.3 Ablauf des Genehmigungsverfahrens für Anlagen zur Behandlung mit ionisierender Strahlung

Einzig Bestrahlungsanlagen gemäß § 10 StrlSchG wie z. B. Protonenanlagen bedürfen einer Genehmigung zur Errichtung. Alle sonstigen für die Strahlentherapie verfügbaren Anlagen zur Behandlung von Menschen mit ionisierender Strahlung (gemäß § 12 StrSchG) bedürfen, spätestens vor Aufnahme des Pa-

tientenbetriebes, einer schriftlichen **Betriebsgenehmigung** durch die Aufsichtsbehörde. Diese Genehmigung beantragt der Krankenträger oder Praxisinhaber als SSV und späterer Genehmigungsinhaber.

Bei öffentlichen Einrichtungen bzw. bei der Verwendung von öffentlichen Geldern ist ab einem Mindestbetrag eine öffentliche Ausschreibung der Geräteausrüstung und der entsprechenden Baumaßnahmen notwendig.

Medizinproduktegesetz

Unabhängig von der Strahlenschutzgesetzgebung gilt gemäß § 23 StrlSchG dass Bestrahlungsvorrichtungen, radioaktive Stoffe, Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlung und Röntgenanlagen sowie ihr Zubehör **Medizinprodukte** gemäß **Medizinproduktegesetz** sind. Diese Geräte sind in die Gruppe II b des Medizinproduktegesetzes eingruppiert.

Ein Produkt, also auch ein Medizinprodukt, darf innerhalb der Europäischen Union (EU) nur in Verkehr gebracht und in Betrieb genommen werden, wenn es den Bestimmungen sämtlicher anwendbarer EU-Richtlinien entspricht und ein Konformitätsbewertungsverfahren durchgeführt worden ist. Diese Anforderungen sind für Medizinprodukte durch das Medizinproduktegesetz in deutsches Recht umgesetzt. Die Konformität wird durch ein CE-Zeichen auf dem Medizinprodukt kenntlich gemacht.

Eine weitere vergleichbare internationale Zulassung ist die der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für den Verkehr und den Betrieb von Produkten in den Vereinigten Staaten.

Beide Zulassungen sind nicht nur unabdingbare Voraussetzungen in dem jeweiligen Geltungsgebiet (EU, USA), sondern sind auch in anderen internationalen Märkten als Qualitätszeichen etabliert und zugelassen. Davon unabhängig gibt es trotzdem Länder (z. B. Japan) in denen, z. B. bei einem Export, eigene Zulassungsverfahren vorgeschrieben und zu absolvieren sind.

Strahlenschutzplan

Ein wichtiger Teil eines Genehmigungsantrages ist der **Strahlenschutzplan**. Der Strahlenschutzplan liefert, ergänzend zum Bauplan, die entsprechenden Materialien und Abschirmdicken, die durch die

Rahmenbedingungen der Anlage, wie Art und Energie der Strahlung und der Strahlzeiten vorgegeben sind, um die gesetzlichen Grenzwerte für die einzelnen Strahlenschutzbereiche einzuhalten. So wird gewährleistet, dass der Strahlenschutz für die Allgemeinheit und die Beschäftigten sichergestellt ist.

Bedingt durch den Strahlenschutz können nicht unerhebliche finanzielle Risiken für die Errichtung des Baukörpers bzw. der Baukörper entstehen. Diese Auswirkungen auf die Baukosten unterscheiden sich natürlich, ob eine Anlage zur Oberflächentherapie oder eine Protonenanlage errichtet werden soll. Es empfiehlt sich, den Strahlenschutzplan zum Bestandteil der Anlagenausschreibung bzw. des Kaufvertrages zur Beschaffung der jeweiligen Anlage zu machen. So können die Anforderungen des Strahlenschutzes von Beginn an in die Bauplanung mit aufgenommen werden. Die Hersteller liefern zu den jeweiligen Bestrahlungsanlagen Vorgaben, die die spezifischen Anforderungen an die Bauausführung für die Geräte enthalten (z. B. Standardraumgrößen, Lage und Abmessungen der Maschinenfundamente, Übergabepunkte von Installationsmedien, Position der Not-Aus-Schalter).

Diese Ausgangssituation kann bei Umbauten deutlich komplexer werden. Die baulichen und strahlenschutzrelevanten Anforderungen für einen Umbau unterscheiden sich hier deutlich, wenn z. B. ein Telekobaltgerät gegen einen Linearbeschleuniger mit einer höheren Photonenenergie und z. B. der Funktionalität für intensitätsmodulierte Bestrahlung ausgetauscht werden soll.

Strahlenschutzbereiche

Ein Strahlenschutzbereich ist ein räumlich abgetrennter Bereich, in dem Personen einer Exposition durch ionisierende Strahlung oder radioaktive Stoffe ausgesetzt sein können. Diese Exposition kann oberhalb des Grenzwertes für das allgemeine Staatsgebiet liegen. Besonders in betrieblichen Strahlenschutzbereichen gelten beim Umgang mit ionisierender Strahlung oder radioaktiven Stoffen für Beschäftigte oder auszubildende Personen besondere Schutzmaßnahmen. Die Bereiche müssen gekennzeichnet sein, der Zutritt ist eingeschränkt. Je nach Höhe der zu erwartenden Strahlenexposition wird zwischen

- allgemeinem Staatsgebiet,
- Überwachungsbereich,

- Kontrollbereichen und
- Sperrbereichen (als Teile des Kontrollbereiches) unterschieden. Dabei ist die äußere und innere Strahlenexposition zu berücksichtigen. Maßgebend bei der Festlegung der Grenzwerte ist eine Aufenthaltszeit von 40 Stunden je Woche und 50 Wochen, also 2.000 Stunden im Jahr.

Allgemeines Staatsgebiet

Das allgemeine Staatsgebiet ist kein Strahlenschutzbereich im eigentlichen Sinne. Die Strahlenbelastung der Allgemeinbevölkerung darf 1 mSv, auch bei einem Daueraufenthalt von 24 Stunden an 365 Tagen, also ca. 9.000 Stunden nicht übersteigen. Bei Errichtung und Betrieb von Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlung oder bei der Verwendung von radioaktiven Stoffen muss die Allgemeinbevölkerung vor einer Exposition geschützt werden. Deshalb müssen alle Strahlenschutzbereiche gegenüber dem allgemeinen Staatsgebiet so abgegrenzt werden, dass dieser Grenzwert nicht überschritten wird.

Überwachungsbereiche

Überwachungsbereiche sind innerbetriebliche Bereiche und gehören nicht zum Kontrollbereich. Die Strahlenexposition von Personen kann 1 mSv effektive Dosis im Kalenderjahr übersteigen.

Kontrollbereiche

Kontrollbereiche sind Bereiche, in denen Personen im Kalenderjahr mit einer effektiven Dosis von mehr als 6 mSv exponiert werden können.

Sperrbereiche

Sperrbereiche sind Bereiche innerhalb des Kontrollbereiches. Hier können Ortsdosisleistungen von mehr als 3 mSv/h auftreten. Diese hohen Dosisleistungen treten ausschließlich in Behandlungsräumen zur Strahlentherapie auf. Ein Aufenthalt einer Betreuungs- und Begleitperson wird aufgrund der hohen Dosisleistung nicht gerechtfertigt sein und sollte vermieden werden.

Kontroll- und Sperrbereiche müssen dauerhaft und deutlich erkennbar gekennzeichnet werden.

Anlageninstallation

Wenn alle Vorgaben des Strahlenschutzplanes und die spezifischen Anforderungen des Herstellers in die Bauplanung Eingang gefunden haben, kann nach Erteilung der Baugenehmigung, mit dem Bau oder Umbau des Gebäudes begonnen werden. Ab einem definierten Baufortschritt kann dann die Installation des Bestrahlungsgerätes durch den Hersteller oder Lieferanten erfolgen.

Die Anlage selbst wird erst nach einer Akzeptanzprüfung durch den Kunden übernommen. Die Akzeptanzprüfung wird zwischen den Vertragspartnern im Rahmen einer Beschaffung vereinbart. Sie stellt keine Anforderung des Strahlenschutzrechts dar und ist damit auch nicht Gegenstand der strahlenschutzrechtlichen Aufsicht.

Die Installation, die auch das Einschalten von Strahlung zur Inbetriebnahme und Kalibrierung erforderlich macht, erfolgt strahlenschutzrechtlich in der Verantwortung des Herstellers oder Lieferanten. Diese Firmen sind im Besitz von bundesweiten Genehmigungen, um z.B. medizinische Elektronenbeschleuniger im Rahmen von Errichtungs- Wartungs- und Instandhaltungsarbeiten zu betreiben. Vor dem erstmaligen Einschalten der Strahlung, muss sich die Firma durch ihren eigenen SSB davon überzeugen, dass die Sicherheitsvorschriften erfüllt sind und die Grenzwerte für die Strahlenschutzbereiche eingehalten werden. Dies muss durch Funktionstests und Strahlenmessungen vor bzw. während dem erstmaligen Einschalten erfolgen.

Für Reparatur- und Instandhaltungsarbeiten im späteren Betrieb wird die Anlage, strahlenschutzrechtlich, in die Verantwortung der Wartungsfirma übergeben und anschließend wieder, nach entsprechenden Tests und Prüfungen, vom Betreiber übernommen. Der Ablauf dieses Vorgangs kann in einem sog. Abgrenzungsvertrag geregelt werden.

Strahlenschutzanweisung

Eine Strahlenschutzanweisung beschreibt die Strahlenschutzmaßnahmen, die angepasst an den jeweiligen Betriebsablauf, zu beachten bzw. auszuführen sind. Dazu gehört die namentliche Auflistung des/ der Strahlenschutzbeauftragten mit dem jeweiligen

Entscheidungsbereich und wie diese Personen anwesend oder erreichbar sein müssen. In einer Art virtuellem Behandlungsablauf werden die für den Strahlenschutz wesentlichen Regelungen für den Strahlenschutz benannt. Dazu gehört auch das Verhalten bei Störmaßnahmen sowie die Definition von Übungen zur Notfallbergung des Patienten oder Alarm- und Brandschutzübungen. Es werden die regelmäßigen Test- und Funktionsprüfungen vor Aufnahme des Patientenbetriebs beschrieben und die Führung eines Betriebsbuches, in das die für den Strahlenschutz wesentlichen Betriebsvorgänge einzutragen sind, geregelt.

Eine Strahlenschutzanweisung ist im Sinne einer Betriebsanweisung zu erlassen. Sie stellt somit eine rechtsverbindliche Weisung vom Arbeitgeber oder Dienstherrn an die Mitarbeiter zwecks konkreter Durchführung von Arbeitsinhalten dar. Je nach Komplexität der Anlage bzw. der Behandlung kann sich der Umfang einer Strahlenschutzanweisung deutlich unterscheiden.

Qualifikation des Personals

Auch bei der Qualifikation, zur Behandlung von Patienten mit ionisierender Strahlung, werden auf der Personalseite zwei Qualifikationsstufen unterschieden:

- Fachkunde im Strahlenschutz > [Kap. 36.2.2](#).
- Kenntnisse im Strahlenschutz

Erforderliche Fachkunde und Kenntnisse im Strahlenschutz § 74 StrlSchG

Fachkunde im Strahlenschutz

Für seine Tätigkeit benötigt die Fachkunde im Strahlenschutz:

- Der SSV, wenn kein SSB bestellt ist (Stichwort Personalunion bei Praxisinhabern)
- Der Strahlenschutzbeauftragte (> [Kap. 36.2.2](#))
 - Ärzte, ohne als Strahlenschutzbeauftragte bestellt zu sein, wenn sie
 - eigenverantwortlich radioaktive Stoffe oder ionisierende Strahlung am Menschen anwenden.
 - die rechtfertigende Indikation stellen.
 - die Anwendung von radioaktiven Stoffen oder ionisierender Strahlung und die technische Durchführung beaufsichtigen und verantworten oder

- die Anwendung von radioaktiven Stoffen oder ionisierender Strahlung am Menschen in der medizinischen Forschung leiten.
- Medizinphysik-Experten sind.
- Personen sind, die ohne ständige Aufsicht bei Untersuchungen und Behandlungen mit radioaktiven Stoffen oder ionisierender Strahlung technisch mitwirken.
- Medizinisch-technische Radiologieassistenten (MTRA), die nach § 1 Nr. 2 des MTA-Gesetzes die Erlaubnis zur Ausübung einer Tätigkeit als MTRA besitzen, haben die erforderliche Fachkunde im Strahlenschutz für die technische Mitwirkung mit dem bestandenen Examen erworben.

Die Fachkunde muss in von der zuständigen Stelle anerkannten Fachkunde- Aktualisierungskursen, alle 5 Jahre aktualisiert werden.

Kenntnisse im Strahlenschutz

Folgender Personenkreis benötigt für seine Tätigkeit bei der Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung Kenntnisse im Strahlenschutz:

- Ärzte ohne Fachkunde (z. B. nichtfachkundige Assistenzärzte).
- Personen, die im Rahmen ihrer Ausbildung bei der Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen in der Heilkunde technisch mitwirken z. B. MTRA, Pflegepersonal in der Ausbildung.
- Technisch helfende Personen mit einer abgeschlossenen sonstigen medizinischen Ausbildung bei der Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung wie medizinische Fachangestellte (MFA) oder Krankenschwestern.

Diese Personen dürfen im Rahmen der Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung zur Behandlung am Menschen nur unter ständiger Aufsicht und Verantwortung eines Arztes mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz tätig werden. Für die Kenntnisse im Strahlenschutz bedarf es einer abgeschlossenen sonstigen medizinischen Ausbildung, z. B. MFA oder Krankenpfleger. Durch die erfolgreiche Teilnahme an einem von der zuständigen Stelle anerkannten Strahlenschutzkurs (mind. 40 h) sind die erforderlichen Voraussetzungen erfüllt. Je nach Umfang der Kursgenehmigung werden die Kenntnisse durch den Veranstalter selbst oder

aber anschließend durch die Aufsichtsbehörde bescheinigt.

Sachverständigengutachten zur Erstinbetriebnahme

Nach der Errichtung oder dem Umbau des Gebäudes und der Anlageninstallation erfolgt als abschließende strahlenschutzrelevante Maßnahme, die Erstellung eines Sachverständigengutachtens von einem von der Aufsichtsbehörde bestimmten unabhängigen Sachverständigen. Hier wird geprüft, ob sowohl der bauliche als auch der gerätespezifische Strahlenschutz gewährleistet ist. Dazu wird eine umfangreiche Geräteinspektion bzgl. der sicherheitstechnischen Funktionen, basierend auf einem Musterprüfbericht, vorgenommen. Ein abschließender Systemtest, ein sog. End-to-End-Test (Strahlenschutzkommission), überprüft, ob alle eingesetzten Systeme zur Lokalisation, Therapieplanung und Positionierung bzgl. Funktionalität und Datenübertragung korrekt funktionieren und eingebunden sind.

Außerdem wird der Strahlenschutzplan durch eigene Dosismessungen des Sachverständigen überprüft. Werden alle Prüfung ohne Beanstandung absolviert, dann bescheinigt der Gutachter, dass beim Betrieb der Anlage die Einrichtungen vorhanden und die Maßnahmen getroffen sind, um die gesetzlichen Schutzvorschriften nach dem Stand von Wissenschaft und Technik einhalten zu können. Ab diesem Zeitpunkt muss diese Sachverständigenprüfung jährlich wiederholt werden. Das Sachverständigengutachten zur Erstinbetriebnahme komplettiert die Genehmigungsunterlagen des Antragstellers. Somit kann jetzt der Genehmigungsantrag zur Behandlung von Menschen mit ionisierender Strahlung bei der Aufsichtsbehörde eingereicht werden.

36.4 Klinischer Betrieb von Anlagen zur Behandlung mit ionisierender Strahlung

Nach der Installation wird die Anlage vom dem Eigentümer bzw. Anwender übernommen. Im Rahmen einer Akzeptanzprüfung wird die Übereinstimmung von zugesicherten Eigenschaften oder Spezifikationen des Herstellers oder Lieferanten in

- einem Leistungsverzeichnis,
- einer Ausschreibung,
- dem Prospekt oder
- einem Angebot

und dem gelieferten Status gegenüber dem Käufer nachgewiesen. Die Akzeptanzprüfung schließt die Einhaltung von Normen und Regeln der Technik (z. B. Sicherheitsnormen, Medizinprodukterecht etc.) gegenüber dem Käufer ein. Prüfparameter, Umfang der Prüfung, Prüfverfahren sowie Konsequenzen aus Abweichungen werden zwischen den Vertragspartnern festgelegt. Danach erst geht die Anlage letztlich in den Besitz des Käufers über.

Die Akzeptanzprüfung darf nicht mit der strahlenschutzrechtlich definierten Abnahmeprüfung verwechselt werden. Die Abnahmeprüfung nach dem Strahlenschutzrecht hat sicherzustellen, dass die für die medizinische Anwendung erforderliche Qualität erreicht wird. Sie schließt, bei Anlagen zur Behandlung mit ionisierender Strahlung, alle in die Behandlungskette eingebundenen Funktionseinheiten (z. B. Lokalisation und Bestrahlungsplanung) mit ein und wird im Rahmen eines sog. Systemtests durchgeführt und dokumentiert. Dabei werden auch die Referenzwerte für die spätere Qualitätssicherung festgelegt. Die Abnahmeprüfung erfolgt im Anschluss an die Akzeptanzprüfung und die Kommissionierung der Funktionseinheiten und ist vor Inbetriebnahme des Geräts für die Anwendung am Menschen durchzuführen.

Wenn die eingereichten Unterlagen vollständig an die zuständige Behörde übergeben wurden, von dort keine Beanstandungen erfolgten, erteilt die Genehmigungsbehörde, dem SSV die Genehmigung zum Patientenbetrieb gemäß § 12 StrlSchG. Diese Genehmigung, ggf. mit entsprechenden Auflagen, wird schriftlich erteilt.

Alle strahlenschutzrelevanten, d. h. wesentlichen Änderungen, sind ab diesem Zeitpunkt genehmigungsrelevant und müssen der Aufsichtsbehörde gemeldet werden. Wesentliche Änderungen bedingen i. d. R. eine erneute Prüfung durch einen von der zuständigen Behörde bestimmten Sachverständigen gemäß § 172 StrlSchG. Beispiele hierfür sind:

- Änderung von Materialzusammensetzung, Materialdicken, bauliche Umgestaltung (z. B. Durchbrüche, Ersatz von Türen, Nutzungsänderung benachbarter Räume) als Änderung des baulichen Strahlenschutzes

- Austausch des radioaktiven Strahlers
- Neue Versions-Nr. (führende Ziffer) des Steuerprogramms
- Austausch der Beschleunigerröhre als Änderung der Strahlführung
- Nachrüstung eines Multileaf-Kollimators als Änderung der Strahlgeometrie
- Virtueller Keil als Programmerweiterung
- Zusätzlicher Elektronenbetrieb als Betriebsartänderung

36.4.1 Qualitätssicherung

Während des klinischen Betriebs ist zu beachten, dass gesetzliche Vorgaben und deren Spezifizierung in Verordnungen und Richtlinien sowie technische Ergänzungen durch **Deutsche Industrie-Normen (DIN)** und aktualisierte Empfehlungen von wissenschaftlichen Fachgesellschaften angepasst werden können. In diesem sog. untergesetzlichen Regelwerk können Änderungen einfacher und schneller erfolgen als auf Gesetzesebene. Auf diese Weise wird das Gesamtregelwerk dynamisch dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik angepasst.

Im Routinebetrieb muss sichergestellt werden, dass die Behandlung nur innerhalb enger Toleranzgrenzen variiert, da aus strahlenbiologischen Untersuchungen bekannt ist, dass auch geringfügige Dosisabweichungen signifikante Veränderungen in den Behandlungsergebnissen zur Folge haben können. Daher ist die technische Qualität der verwendeten Geräte regelmäßig zu prüfen. Hierzu gibt es in den DIN detaillierte Vorgaben zu den Einzelprüfungen und deren zeitlicher Wiederholung:

- DIN 55350: Allgemeines zu Qualitätssicherung und -management
- DIN 6870: Qualitätsmanagementsystem in der medizinischen Radiologie, Teil 1: Strahlentherapie
- DIN 6818: Messgeräte für Strahlenschutzmessungen
- DIN 6809: klinische Dosimetrie
- DIN 6868: Sicherung der Bildqualität in röntgen-diagnostischen Betrieben
- DIN 6873 – 5: Bestrahlungsplanungssysteme, Teil 5: Konstanzprüfungen von Kennmerkmalen
- DIN 6847 – 5: medizinische Elektronenbeschleunigeranlagen: Konstanzprüfungen von Kennmerkmalen

- DIN 6846 – 5: medizinische Gammabestrahlungsanlagen: Konstanzprüfungen apparativer Qualitätsmerkmale
- DIN 6853 – 5: medizinische ferngesteuerte, automatisch betriebene Afterloading-Anlagen: Konstanzprüfung von Kennmerkmalen
- DIN 6827: Protokollierung bei der medizinischen Anwendung ionisierender Strahlung

Nach Installation der Anlage, der Abnahmeprüfung nach der Erstinstallation und der Kommissionierung aller Einzelgeräte, die innerhalb der Behandlungskette eingesetzt werden (z.B. virtuelle CT-Simulation, Bestrahlungsplanung,) bzw. neu hinzukommen (z.B. Oberflächenscanner), werden die Referenzwerte für die regelmäßigen Qualitätskontrollen festgelegt. Auf Basis des beschriebenen Regelwerks baut sich so im Laufe eines Kalenderjahres eine Dokumentation von relevanten Tests über alle funktionellen Bereiche der Strahlenbehandlung mit den geprüften Parametern auf. Bei festgestellten Abweichungen müssen unmittelbar die entsprechenden Korrekturen erfolgen.

36.4.2 Ärztliche Stelle

Jede genehmigungsbedürftige Tätigkeit muss vom SSV, außer bei der Aufsichtsbehörde, auch bei der von der Aufsichtsbehörde bestimmten Ärztlichen Stelle gemäß § 80 StrlSchG angemeldet werden. Die Anmeldung ist der zuständigen Behörde nachzuweisen. Wesentliche Änderungen oder Neuaufnahmen von Verfahren mit radioaktiven Stoffen oder ionisierender Strahlung, die über die der ursprünglichen Meldung zugrunde liegenden Antragsunterlagen hinausgehen (z.B. IMRT, Stereotaxie, Ganzkörperbestrahlung etc.), bedürfen einer vorherigen Genehmigung durch die zuständige Behörde.

Eine Kommission der Ärztlichen Stelle beurteilt für die Strahlentherapie regelmäßig im Abstand von ca. 2 Jahren in einem Vor-Ort-Audit z.B.

- die strahlentherapeutischen Verfahren und Abläufe,
- die medizinische Qualitätssicherung einschließlich der individuellen Therapieführung, der Dokumentation akuter Strahlenwirkungen und der Nachsorge,
- die rechtfertigenden Indikation gemäß § 79 StrlSchG,

- patientenbezogene Aufzeichnungen einschließlich Bestrahlungs- und Behandlungspläne,
- die Durchführung der Strahlenanwendung nach dem Stand der Heilkunde, wie z.B. die leitlinien-gerechte Therapie,
- die technische Ausstattung
- die physikalisch-technische Qualitätssicherung sowie
- die Qualität der Dokumentation einschließlich Archivierung.

Je nach den Weisungen der Bundesländer gibt die zuständige Behörde anschließend eine Stellungnahme zu dem erforderlichen Personal ab.

Die fachliche Leitung einer Ärztlichen Stelle wird entsprechend des Anwendungsbereiches von einem Arzt mit der für das jeweilige Anwendungsgebiet erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz wahrgenommen. Eine Berufung von weiteren, in dem Anwendungsbereich verantwortlich tätigen Ärzten, eines Medizinphysik-Experten und ggf. eines Behördenvertreters komplettiert die Zusammensetzung. Die Berufung von Ärzten, Medizinphysik-Experten oder anderen für eine spezielle Aufgabe geeigneten Fachkräften als Mitglieder der Ärztlichen Stelle erfolgt mit Zustimmung der zuständigen Behörde. Als Ergebnis des Audits erstellt die Ärztliche Stelle ein Ergebnisprotokoll, in dem festgestellte Mängel und Vorschläge zur Optimierung der Strahlenanwendung aufgeführt sein können. Das Endergebnis wird in einer 4-stufigen Mängelklassifikation (I = ohne Hinweise, II = mit Hinweisen, III = mit Mängeln, IV = mit verkürztem Überprüfungszeitraum) dokumentiert.

36.4.3 Personelle und technische Ausstattung

Für die sichere Ausführung der Behandlung müssen das notwendige Personal in ausreichender Anzahl und Qualifikation und eine gewisse technische Ausrüstung zur Verfügung stehen. Die aktuelle RL Strahlenschutz in der Medizin (StrlSchV 2014) liefert Anhaltswerte zum Personalbedarf und eine Zusammenstellung der technischen Mindestausstattung. Diese Empfehlungen zur personellen Ausstattung müssen ggf. durch Empfehlungen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften für bestimmte Techniken noch präzisiert und angepasst werden.

Tab. 36.2 Beispiel Personalbedarf Teletherapie für eine Anlagenanzahl N; nach StrlSchV 2014

Tätigkeitsfelder	Ärzte mit Fachkunde N + 1	Medizinphysik- Experten N + 1	Personal für die techn. Mit- wirkung je Anlage 2 MTRA
Brachytherapie, IMRT, IORT, Stereotaxie	≥ 2 Methoden plus 1	≥ 2 Methoden plus 1	≥ 3 Methoden plus 1
Brachytherapie allein (Afterload- ing, Seeds, Augentherapie)	Mind. 1	Mind. 1	
Bei mehr als 350 Bestrahlungs- serien pro Jahr im Mittel über alle Anlagen	Insgesamt plus 1	Insgesamt plus 1	
Zweischichtbetrieb	Plus 1 je 2 Anlagen	Plus 1 je 2 Anlagen	Je Anlage plus 2 MTRA
Beispielrechnung für eine Einrichtung mit 2 Bestrahlungsgeräten, mit den Spezialtechniken IMRT und Stereotaxie und einem Patientenaufkommen von max. 350 Bestrahlungsserien pro Jahr			
Personal	4	4	4

Grundsätzlich jedoch ermittelt der Antragsteller bzw. der Genehmigungsinhaber seinen Personalbedarf selbst (> Tab. 36.2).

Ergeben sich jedoch für die Aufsichtsbehörde aus dem Genehmigungsverfahren, aus einer entsprechenden Überprüfung durch die Ärztliche Stelle oder aus behördlichen Überprüfungen Anhaltspunkte, dass die sichere Ausführung des Umgangs oder des Betriebs nicht gewährleistet ist oder dass Schutzvorschriften nicht eingehalten werden, kann die zuständige Behörde geeignete Maßnahmen ergreifen. Beispielsweise kann sie anordnen, dass eine ausreichende Ausstattung an Personal und Messmitteln vorhanden sein muss oder aber die Genehmigung auf einen, an den Istzustand angepassten Umfang beschränkt wird.

36.4.4 Ausfallkonzepte

Bei der fraktionierten Behandlung mit ionisierender Strahlung hängt die erreichbare Tumorkontrolle außer von Gesamtdosis, Dosis pro Fraktion und strahlenphysikalischen Einflüssen auch von der Gesamtbehandlungszeit ab. Nach dem Beginn der Behandlung sollten deshalb Behandlungspausen, die die Behandlung neben den regulären Wochenenden unterbrechen, wie z. B. Feiertage, Geräteausfälle und reguläre Wartungstermine, minimiert werden. Es müssen Konzepte erarbeitet und schriftlich fixiert werden, die festlegen, wie eine geeignete Weiterbehandlung dieser Patienten sichergestellt werden kann. Diese Konzepte werden

von der Ärztlichen Stelle bei den regelmäßigen Audits überprüft.

36.4.5 Risikomanagement

Die zunehmende Anwendung ionisierender Strahlung zur Therapie mit methodisch verbesserten Behandlungen ist gleichzeitig auch komplexer und technisch anspruchsvoller geworden. Damit nimmt das Risiko von Fehlbestrahlungen und Unfällen zu. Bislang gibt es in Deutschland nur eine unvollständige zentrale Erfassung solcher Vorfälle. Um das Gefährdungspotenzial dieser Therapieform für Patienten zu minimieren, ist in § 86 Nr. 14 StrlSchG eine Ermächtigungsgrundlage zur Umsetzung des Artikels 63 b der Richtlinie 2013/59/EURATOM (EURATOM 2014) für eine prospektive Risikoanalyse als Bestandteil der Qualitätssicherungsprogramme enthalten.

Die Empfehlungen für die Risikoanalyse in der Strahlentherapie müssen die folgenden Punkte enthalten:

- Allgemeine Konzepte zur Risikoanalyse
- Hinweise zur Umsetzung und Dokumentation der Risikoanalyse im klinischen Umfeld
- Fachspezifische Vorschläge zu untersuchender Prozesskategorien

Damit aus solchen Fällen aber Lehren für die Zukunft gezogen werden können, sieht das neue StrlSchG ein zentrales Meldesystem für bedeutsame Vorkommnisse in der Medizin vor. Hier sollen Meldungen über Fehlbestrahlungen und Unfälle

gesammelt, ausgewertet und an andere Anwender weitergegeben werden (Lorenz und Honolka 2016). Mit § 90 Abs. 1 des StrlSchG ist die Ermächtigungsgrundlage für die weitere Umsetzung des Artikels 63 der Richtlinie 2013/59/EURATOM (EURATOM 2014) vorgegeben. National ist ein Konzept zu einer solchen Risikoanalyse als Empfehlung vom Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), von der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) und der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) im Dezember 2015 (BfS, DEGRO, DGMP und DGN 2015) verabschiedet worden.

36.4.6 Strahlenschutz des Patienten

Rechtfertigende Indikation

Nach § 83 StrlSchG dürfen ionisierende Strahlung und radioaktive Stoffe am Menschen nur angewendet werden

- im Rahmen einer medizinischen Exposition oder
- im Rahmen einer nicht medizinischen Anwendung bei
 - der Exposition der Bevölkerung zur Untersuchung einer Person in durch das Gesetz vorgesehenen oder zugelassenen Fällen (hierunter fallen z. B. auch Vorsorgeuntersuchungen),
 - der Anwendung nach Vorschriften des allgemeinen Arbeitsschutzes oder
 - der Anwendung nach Einwanderungsbestimmungen anderer Staaten.

Bei jeglicher medizinischen Anwendung ionisierender Strahlung am Menschen, ob zur Diagnostik oder Therapie, bedarf es vor deren Anwendung einer rechtfertigenden Indikation. Diese rechtfertigende Indikation kann nur von einem Arzt mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz gestellt werden. Für die Therapie mit ionisierender Strahlung wird mit dieser rechtfertigenden Indikation ein auf den Patienten bezogener Bestrahlungsplan schriftlich festgelegt. Für die Umsetzung dieses Plans am Patienten ist der Arzt mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz innerhalb einer Behandlungsserie der Alleinverantwortliche.

Mit der rechtfertigenden Indikation muss sichergestellt sein, dass

- der Patient die Behandlung erhält, die bei seiner Krankheit die besten Erfolgsaussichten (kurativ

oder palliativ) mit den geringstmöglichen Nebenwirkungen bietet.

- ein Medizinphysik-Experte in enger Zusammenarbeit bei der Erstellung des Behandlungsplans mitgewirkt hat. Er trägt für den physikalischen Inhalt die Verantwortung.
- eine interdisziplinäre Zusammenarbeit bei Untersuchung, Behandlung und Nachsorge gesichert ist.

Die vom Arzt vorgesehene Dosis und Dosisverteilung müssen bei der Verwendung von Anlagen zur Behandlung mit ionisierender Strahlung dem Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen und sicherstellen, dass die übrigen Körperteile und Organe eine möglichst niedrige Dosis erhalten sollen. Dies wird erreicht durch:

- Bildgebende Verfahren (z. B. CT, Szintigrafie, PET-CT, Sonografie, MR-Tomografie) zur Ermittlung des Zielvolumens.
- Geeignete Berücksichtigung möglicher Bewegungen des Zielvolumens bzw. anderer zu schonender Risikoorgane.
- Die Auswahl der Strahlungsquelle nach Strahlenart und -energie.
- Den Einsatz leistungsfähiger Methoden zur Bestrahlungsplanung, um die geeignete Dosisverteilung vorauszubestimmen zu können.
- Die Verifikation der Patientenpläne mit geeigneten Phantomen und Messmitteln.
- Übertragung der Ergebnisse der Bestrahlungsplanung auf den Patienten.
- Spezielle Abschirmmaßnahmen für zu schonende Körperbereiche.
- Die Sicherstellung des korrekten Datenaustausches zwischen allen Systemkomponenten in der gesamten Behandlungskette.

Bei der Kombination von verschiedenen Behandlungsverfahren muss der fachkundige Arzt die möglichen Wirkungen und Nebenwirkungen der anderen Behandlungsverfahren mitberücksichtigen. Dies ist besonders wichtig bei vorangegangenen oder laufenden zusätzlichen Behandlungen. Die dazu notwendigen Informationen hat sich der fachkundige Arzt von den mitbehandelnden Kollegen im Vorfeld einzuholen und im Behandlungsplan zu berücksichtigen.

Die anschließende **Nachsorge** (Strahlenschutzkommission 2012) ist Teil der Strahlenbehandlung

und muss nach deren Abschluss sichergestellt werden. Sie liegt in der Verantwortung des behandelnden fachkundigen Arztes. Dieser kann den Patienten für die Nachsorge oder bestimmte Nachsorgemaßnahmen an einen fachlich geeigneten Arzt überweisen. Er muss sich dann aber die Ergebnisse mitteilen lassen. Die Ergebnisse der Nachsorge dienen der Optimierung des Verfahrens und stellen eine Grundlage für dessen Rechtfertigung dar. Sie sichern damit die Qualität der angewandten Therapiemethode. Eine entsprechende Regelung hierzu wird auf der Grundlage der Ermächtigung in § 86 Nr. 15 StrlSchG Bestandteil einer Verordnung sein.

Aufzeichnungen und Archivierung

Gemäß § 85 StrSchG hat der SSV dafür zu sorgen, dass über die Anwendung ionisierender Strahlung oder radioaktiver Stoffe Aufzeichnungen angefertigt und archiviert werden. Diese Aufzeichnungen müssen Folgendes enthalten:

- Angaben zur rechtfertigenden Indikation
- Zeitpunkt und Art der Anwendung
- Angaben zur Exposition
 - der untersuchten oder behandelten Person oder zur Ermittlung dieser Exposition, einschließlich einer Begründung im Falle der Überschreitung diagnostischer Referenzwerte, sowie
 - von Betreuungs- oder Begleitpersonen, sofern ihre Körperdosis zu ermitteln ist.
- Den erhobenen Befund einer Untersuchung
- Den Behandlungsplan und das Bestrahlungsprotokoll einer Behandlung

In der Deutschen Industrie-Norm (DIN) 6827 „Protokollierung bei der medizinischen Anwendung ionisierender Strahlung“ werden die zu protokollierenden Parameter weiter spezifiziert. Die Dokumentation muss jederzeit die Nachvollziehbarkeit der Strahlenbehandlung und der getroffenen Entscheidungen ermöglichen. Die Aufzeichnungen sind gegen unbefugten Zugriff zu sichern und im Falle einer Behandlung mit ionisierender Strahlung oder radioaktiven Stoffen 30 Jahre nach der letzten Behandlung zu archivieren. Die Aufzeichnungen können digital erfolgen. Es muss dann sichergestellt sein, dass die einschlägigen Datenschutzgesetze (Bundes-

datenschutzgesetz, Landesdatenschutzgesetze) eingehalten werden und dass die Daten innerhalb der Archivierungszeit verfügbar sind und unverändert lesbar gemacht werden können.

Der SSV hat die Aufzeichnungen der Aufsichtsbehörde (dann ohne die medizinischen Befunde) bei Bedarf vorzulegen und der ärztlichen Stelle Zugriff darauf zu gewähren. Einem weiterbehandelnden Arzt sind Auskünfte zu erteilen oder Aufzeichnungen (bzw. Kopien davon) zu überlassen.

36.4.7 Strahlenschutz des Personals

Aufenthalt in und Zutritt zu Strahlenschutzbereichen

Wo medizinisch mit radioaktiven Stoffen umgegangen wird, Anlagen zur Behandlung mit ionisierender Strahlung und Röntgengeräte betrieben werden, müssen Strahlenschutzbereiche eingerichtet werden (> [Kap. 36.3.3](#)). Der Zutritt zu und der Aufenthalt in diesen Bereichen ist beschränkt.

Überwachungsbereich

Der Überwachungsbereich ist ein interner, damit nicht öffentlicher Bereich. Der Zutritt für Personen ist nur dann erlaubt, wenn sie darin eine dem Betrieb dienende Aufgabe als Beschäftigte, Patient, helfende Person, Auszubildende oder Studenten, Probanden oder Besucher erfüllen.

Kontrollbereich

Der Zutritt und Aufenthalt von Personen zu bzw. in Kontrollbereichen ist, außer als Patient, nur erlaubt, wenn dies zur Durchführung und Aufrechterhaltung des Betriebes erforderlich ist. Das trifft i. d. R. nur auf Beschäftigte (beruflich strahlenexponierte Personen) zu. Bei Frauen gelten hier besondere Grenzwerte für die Gebärmutter und bei Schwangeren für das ungeborene Kind. Wenn der Aufenthalt einer Begleitperson notwendig ist, muss der fachkundige Arzt zustimmen. Bei Personen, die sich zur Erreichung eines Ausbildungszieles (Auszubildende oder Studenten) und/oder unter 18 Jahre alt sind in Kontrollbereichen aufhalten müssen, muss der Aufenthalt vom fachkundigen SSV oder SSB gestattet werden. Unabhängig von den Zugangsbegrenzungen muss generell

bei jedem Aufenthalt von allen Personen im Kontrollbereich durch geeignete Überwachungs- und Strahlenschutzmaßnahmen, sichergestellt sein, dass Dosisgrenzwerte eingehalten und entsprechend dokumentiert werden. Schwangere Frauen dürfen sich als Privatpersonen, auch als helfende Personen, nicht in Kontrollbereichen aufhalten. Dies gilt auch für den Zugang und Aufenthalt von weiblichen Tierbegleitpersonen.

Sperrbereich

Der **Grenzwert** für den Sperrbereich beträgt 3 mSv/h.

Bei diesem hohen Grenzwert stellt der Aufenthalt von anderen Personen außer dem Patienten die absolute Ausnahme dar. Deshalb dürfen sich andere Personen, z. B. Begleitpersonen, im Sperrbereich nur aufhalten, wenn dies aus zwingenden Gründen notwendig ist. Dabei stehen sie unter Kontrolle eines SSB (Personendosis), und der fachkundige Arzt muss dem Aufenthalt schriftlich zugestimmt haben. Ansonsten sind Sperrbereiche so zu sichern, dass Personen, die nicht Patienten sind (auch nicht mit einzelnen Körperteilen, z. B. Augen, Hände), dort unkontrolliert hineingelangen können.

Die hohe Dosisleistung von mehr als 3 mSv/h wird nur während der Behandlungszeit eines Therapiegeräts, wie z. B. Linearbeschleuniger, im Bestrahlungsraum erreicht. Die Behandlung kann jedoch zum Betreten dieses Bereiches jederzeit unterbrochen und dann wieder fortgesetzt werden. Wenn die jeweilige Behandlung unterbrochen oder abgeschlossen ist, wird der Sperrbereich wieder als normaler Kontroll- oder sogar Überwachungsbereich klassifiziert (> Kap. 36.4.8).

Ersteinweisung, Unterweisung im Strahlenschutz

Personen, die Zutritt zu **Kontroll- und Sperrbereichen** haben (Ärzte, MTRA, MPE, OP- oder Pflegepersonal) bzw. dort im Rahmen ihrer Ausbildung tätig werden, müssen vor Aufnahme einer Tätigkeit im Rahmen einer Ersteinweisung über die Arbeitsmethoden, die möglichen Gefahren, die anzuwendenden Sicherheits- und Schutzmaßnahmen und die für ihre Beschäftigung oder ihre Anwesenheit wesentlichen gesetzlichen Regelungen

unterrichtet werden. Diese Ersteinweisung ist zu dokumentieren.

Darüber hinaus ist o. g. Personenkreis regelmäßig jährlich zu unterweisen. Die Teilnahme ist mit Thema und Teilnehmerliste zu protokollieren. Die Unterlagen dieser Unterweisungen müssen jeweils 2 Jahre lang aufbewahrt werden.

Dosisgrenzwerte für beruflich strahlenexponierte Personen

Bei allen Personen, die sich in Kontrollbereichen aufhalten, muss die **Personendosis** mit einem amtlich zugelassenen Dosimeter gemessen werden.

Für die **Überwachung der beruflichen Strahlenexposition** legt die zuständige Behörde eine Messtelle bzw. die notwendige Inkorporationsüberwachung fest. Von diesen Stellen sind die entsprechend zugelassenen Personendosimeter zur Ganz- oder Teilkörpermessung erhältlich:

- **Ganzkörperdosismessung:**
 - Optisch stimulierte Lumineszenz-Dosimeter (OSL)
 - Filmdosimeter (diese Technologie wird mittelfristig eingestellt)
 - Elektronische Dosimeter
- **Teilkörperdosismessung:**
 - Fingerringdosimeter
 - Dosimeter zur Bestimmung der Augenlinsendosis (aktuell in Erprobung)

Jede dieser behördlich bestimmten Messstellen übermittelt ihre Dosiswerte, i. d. R. monatlich, an das Strahlenschutzregister des BfS. Das zentrale Strahlenschutzregister überwacht die Einhaltung der Grenzwerte für die zulässige jährliche Strahlenbelastung und die Berufslebensdosis.

Der **kumulative Grenzwert** für die Berufslebensdosis gemäß § 77 StrlSchG beträgt 400 mSv. Alle Meldungen werden personenbezogen zusammengeführt und ausgewertet. Gemäß § 170 StrlSchG wird für alle Personen, für die eine Eintragung ins Strahlenschutzregister erfolgt (beruflich exponierte Personen und Inhaber von Strahlenpässen), ein eindeutiges Personenkennzeichen eingeführt: die Strahlenschutzregisternummer (SSR-Nummer). Damit können die Dosiswerte der überwachten Personen während ihrer beruflichen Tätigkeit und unabhängig von

Tab. 36.3 Grenzwerte für beruflich exponierte Personen gemäß § 78 StrlSchG

	Beruflich strahlenexponierte Personen > 18 J.	Beruflich strahlenexponierte Personen < 18 J.
Grenzwert effektive Dosis	20 mSv/Kalenderjahr	1 mSv/Kalenderjahr
Organ	Grenzwert Organdosis/Kalenderjahr	
Augenlinse	20 mSv	15 mSv
Lokale Hautdosis	500 mSv	50 mSv
Hände, Unterarme, Füße u. Knöchel	500 mSv	50 mSv
Beruflich strahlenexponierte, gebärfähige und schwangere Frauen		
Gebärmutter	2 mSv/Mon.	
Ungeborenes Kind	1 mSv vom Zeitpunkt der Mitteilung bis Ende der Schwangerschaft	

dem Beschäftigungsort korrekt zugeordnet und bilanziert werden (> [Tab. 36.3](#)).

Der **Grenzwert für die Exposition der Bevölkerung** beträgt gemäß § 80 StrlSchG als Summe der effektiven Dosen 1 mSv im Kalenderjahr. Die Summe der Organ-Äquivalentdosen für die Augenlinse 1 mSv und als lokale Hautdosis 50 mSv im Kalenderjahr.

Bei **beruflich strahlenexponierten schwangeren Frauen** muss der zuständige SSV frühestmöglich von der bestehenden Schwangerschaft unterrichtet werden, um die Arbeitsbedingungen so zu gestalten, dass der Grenzwert für das ungeborene Kind eingehalten wird und eine innere berufliche Strahlenexposition ausgeschlossen ist.

- Der Grenzwert für das ungeborene Kind lässt sich nicht über das übliche Personendosimeter (OSL oder Film) mit den Tragezeiträumen von meistens einem Monat gewährleisten. Deshalb ist das Tragen eines zweiten, unabhängigen, jederzeit ablesbaren, z. B. elektronischen Dosimeters, notwendig.
- Schwangere und Stillende dürfen offene radioaktive Stoffe nicht handhaben und dürfen sich nicht in Räumen aufhalten, in denen ein genehmigungsbedürftiger Umgang mit offenen radioaktiven Stoffen erfolgt. Das gilt auch für Bestrahlungsräume in denen eine Aktivierung der Raumluft erfolgen kann (> [Kap. 36.4.8](#)).
- Bei Gammabestrahlungsanlagen (Telekobalt- oder Afterloading-Geräte) sollten Schwangere, wegen der Möglichkeit des Versagens der Quellenrückführung und der damit u. U. verbundenen

Notfallbergung des Patienten, nicht eingesetzt werden (> [Kap. 36.4.8](#)).

36.4.8 Besonderheiten beim klinischen Betrieb von Anlagen zur Behandlung mit ionisierender Strahlung und bei der Anwendung offener und umschlossener radioaktiver Stoffe

Elektronenbeschleuniger

Beim **Betrieb von Linearbeschleunigern** mit Photonenenergien > 10 MV kommt es durch Kernphoto-Effekte zur Luftionisation. Dies wird durch Isotope der wesentlichen Gasbestandteile der Luft, nämlich Stickstoff (ca. 78,08 Vol.-%) und Sauerstoff (ca. 20,95 Vol.-%) verursacht. Diese Isotope werden im Bestrahlungsbetrieb laufend neu produziert. Daher ist für Linearbeschleuniger mit Photonenenergien > 10 MV (nicht bei Elektronen) eine mind. 8-fache Umwälzung des Luftvolumens im Bestrahlungsraum mit einem Druckgefälle zum Bestrahlungsraum hin vorgeschrieben. Deshalb muss der Betriebszustand der Klimaanlage am Bedienpult der Anlage deutlich erkennbar sein bzw. müssen Störungen angezeigt werden. Über eine Einschaltverriegelung muss bei nicht eingeschalteter oder ausgefallener Klimaanlage ein Wiedereinschalten der Strahlung für Photonenenergien > 10 MV ausgeschlossen werden. Diese Funktion wird vor der Erstinbetriebnahme und bei der jährlichen

Tab. 36.4 Relevante Stickstoff- und Sauerstoffisotope für eine Luftaktivierung

Reaktion	Schwelle (MV)	Tochternuklid	Halbwertszeit	E γ (kV)
$^{14}\text{N} (\gamma, n)$	10,5	^{13}N	9,96 min	511
$^{16}\text{O} (\gamma, n)$	15,68	^{15}O	122 s	511

Überprüfung regelmäßig durch einen von der zuständigen Behörde bestimmten Sachverständigen überprüft (> Tab. 36.4).

Strahlenbelastungen entstehen auch durch Aktivierung von Materialien mit höherer Kernladungszahl (z) im Strahlerkopf (z. B. das Target zur Bremsstrahlerzeugung). Ab einer Photonenenergie ≥ 8 MV resultiert daraus bei abgeschalteter Strahlung eine max. Dosisleistung aus dieser Aktivierung von ca. 10 $\mu\text{Sv/h}$ direkt am Strahlerkopf und von ca. 0,6 $\mu\text{Sv/h}$ in 1 m Entfernung. Diese Aktivierung hat einen Einfluss darauf, ab wann Service- und Reparaturarbeiten unmittelbar am Strahlerkopf durchgeführt werden können. Weiterhin entstehen bei Photonenstrahlung ab einer Grenzenergie ≥ 8 MV Neutronen (Neutronenanteil bei Photonenstrahlung ca. 0,5 %, bei Elektronenstrahlung ca. 0,0006 %). Dieser Neutronenanteil verursacht nicht kalkulierbare Schäden an elektronischen Bauteilen und führt deshalb zu besonderen Empfehlungen bei Patienten mit Herzschrittmachern und Defibrillatoren (Gauter-Fleckenstein et al. 2015).

Bei Linearbeschleunigern mit Photonenenergien > 10 MV wird der Bestrahlungsraum nach den Behandlungen und außerhalb des Behandlungsbetriebes wegen der Möglichkeit einer äußeren und inneren Strahlenbelastung als Kontrollbereich klassifiziert. Schwangere dürfen wegen der Möglichkeit einer inneren Strahlenbelastung nicht in diesen Räumen eingesetzt werden. Besondere Regelungen (Messung der Personendosis) sind darüber hinaus für alle Personen, die den Bestrahlungsraum außerhalb des Behandlungsbetriebes betreten, wie z. B. Reinigungspersonal, erforderlich (> Kap. 36.3.3).

Die Zahl der Demontagen medizinisch genutzter Beschleuniger nimmt u. a. bedingt durch die immer schnellere Weiterentwicklung und die damit immer kürzeren Lebenszyklen solcher Anlagen deutlich zu. Dadurch wächst die Zahl der Unternehmen, die sich mit der Demontage dieser Beschleuniger befassen.

Beim Betrieb von Beschleunigern können, bei der Überschreitung bestimmter Leistungsgrenzen,

Aktivierungen einzelner Komponenten erfolgen. Solange keine Freigabe nach den Bestimmungen des StrlSchG bzw. der zugehörigen Verordnung erfolgt ist, dürfen diese Komponenten nur an den Inhaber einer Genehmigung für umschlossene radioaktive Stoffe abgegeben werden. Das bedeutet, dass es sich bei der Demontage solcher Beschleunigeranlagen nach Strahlenschutzrecht um genehmigungsbedürftige Tätigkeit handelt (StrlSchV 2014).

Partikelanlagen

Eine Besonderheit bei **Partikelanlagen** ist die notwendige Genehmigung zur Errichtung nach § 10 StrlSchG. Dazu muss im Rahmen des Genehmigungsantrages ein Sicherheitsbericht vor dem Beginn jeglicher Bautätigkeit eingereicht werden. Dieser Genehmigungsantrag zur Errichtung ist dann die Grundlage zur Erteilung der Betriebsgenehmigung. Es müssen also vor der eigentlichen Errichtung die notwendigen baulichen Strahlenschutzberechnungen erfolgen und eine Strahlenschutzanweisung mit allen wesentlichen Betriebsabläufen muss erstellt werden. Bestandteil des Errichtungsantrages ist auch der Nachweis der Auswirkungen auf die Aktivierung von Boden, Wasser und Luft sowie ein Konzept zum Abbau der Anlage und zur Entsorgung radioaktiver Reststoffe (siehe ^{55}Fe ; ^{60}Co). Dieser Antrag war bei den ersten Anlagen, die als Einzelanfertigungen konzipiert waren und zu denen keine Vorerfahrungen vorlagen, extrem aufwendig. Mit einer Standardisierung und Zertifizierung (CE und/oder FDA) der Anlagen als Medizinprodukt konnte dieser Vorgang sehr viel stärker schematisiert werden. Der Betrieb von Partikelanlagen ist gekennzeichnet von höheren Teilchenenergien und den stärkeren Aktivierungsprozessen von durch Kernphoto-Effekten erzeugten schnellen Neutronen. Dies trifft in erster Linie die Luft im Bestrahlungsraum, deshalb sind hier die gleichen Anforderungen an die Klimaanlage zu stellen wie beim Betrieb von Linearbeschleunigern (8-facher Luftwechsel pro h und eine

Überwachung des Betriebszustandes). Weiterhin kommt es innerhalb des Bestrahlungsraums zur Aktivierung von Anlageteilen sowie der Stahlarmierung des Betons bzw. von Stahlplatten, die als Beamstopper im Nutzstrahlungsbereich eingebracht sind. Das dabei hauptsächlich entstehende Eisenisotop ist ^{55}Fe mit einer Halbwertszeit von 2,737 Jahren und einer Gammaenergie von 231 kV. Diese Dosisbelastungen führen, außerhalb der Behandlungen zu einer dauerhaften Klassifizierung des Bestrahlungsraums als Kontrollbereich mit allen beschriebenen Zugangsbeschränkungen. Der Kontrollbereich wird i. d. R. auf weitere unmittelbare Betriebsräume ausgedehnt. Zentrale Anlagenteile werden während des klinischen Betriebs als Sperrbereiche klassifiziert (der Bereich von Zyklotron bzw. Synchrotron und der Bestrahlungsraum während der Behandlung). Diese Klassifizierung erfolgt aus organisatorischen Gründen, denn der dem Sperrbereich zugrunde liegende Grenzwert von 3 mSv/h wird hier außerhalb des Bestrahlungsbetriebes nicht erreicht.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass Anlagenteile während des Betriebes aktiviert werden können. Deshalb müssen insbesondere beim Austausch von defekten Teilen bei Wartungs- und Reparaturarbeiten (z.B. Magnete der Beamline) unter Umständen innerhalb von Kontrollbereichen der Anlage bis zur Freigabe zwischengelagert werden.

Anlagen mit umschlossenen radioaktiven Stoffen

Bei Anlagen zur Therapie mit umschlossenen radioaktiven Stoffen (z.B. Telegamma- oder Afterloading-Geräte) wird das radioaktive Isotop von einer stabilen, inaktiven Hülle umschlossen. Zur Therapie wird diese so umschlossene Strahlenquelle aus einer abgeschirmten Position des Bestrahlungsgerätes in die nicht abgeschirmte Behandlungsposition bewegt. Hinsichtlich des Strahlenschutzes ergeben sich folgende besondere Aspekte:

- Bei Abschluss der Bestrahlung, dem Öffnen des Zugangs zum Bestrahlungsraum oder bei Betätigen eines Notschalters sowie bei Stromausfall muss die Strahlenquelle selbsttätig in die Ruhestellung zurückkehren.
- Bei einer Störung des Quellentransports kann die Quelle in einer nicht abgeschirmten Position

außerhalb des Bestrahlungsgeräts verbleiben. In der Strahlenschutzanweisung sind Maßnahmen für den Fall einer Störung der selbsttätigen Rückkehr der Strahlenquelle in die Ruhestellung vorzusehen. Dies schließt Maßnahmen zur unmittelbaren Patientenbergrung ein. Diese Maßnahmen sind halbjährlich zu üben.

- Mit einem unabhängigen Strahlungsmessgerät im Bestrahlungsraum muss eine dauerhafte Raumüberwachung erfolgen, um vor dem Betreten des Raums feststellen zu können, ob sich die Quelle in der abgeschirmten Ruhestellung befindet oder ausgefahren ist.
- Bei einer Beschädigung der Umhüllung der Quelle kann es zu Kontaminationen kommen. Es müssen deshalb bei der jährlichen Überprüfung regelmäßig durch einen von der Aufsichtsbehörde bestimmten Sachverständigen Wischttests durchgeführt werden, um eine solche Kontamination auszuschließen.
- Auch in der abgeschirmten Position ist im Behandlungsraum noch eine gewisse Leckstrahlung zu messen. Deshalb werden diese Bestrahlungsräume außerhalb des Patientenbetriebes als Kontrollbereich klassifiziert ($> \text{Kap. 36.4.7}$).
- Durch den radioaktiven Zerfall sinkt die Dosisleistung der Strahlenquelle exponentiell. Bei der Erreichung einer relevanten, minimalen Dosisleistung (meist nach einer Halbwertszeit) wird die radioaktive Quelle getauscht. Dieser Austausch ist im Sinne einer wesentlichen Änderung genehmigungsrelevant.
- Die häufigste Ursache für Fehlbestrahlungen bei Anlagen mit umschlossenen radioaktiven Stoffen ist eine
 - Unterdosierung durch eine nicht erfolgte Korrektur der sinkenden Dosisleistung durch den radioaktiven Zerfall bzw. eine
 - Überdosierung nach Austausch der Strahlenquelle nach einer Halbwertszeit durch eine neue Quelle mit einer dann doppelten Dosisleistung.
- Hoch radioaktive Strahlenquellen besitzen im Fall von missbräuchlicher Verwendung bzw. bei Verlust, Diebstahl oder Fund ein hohes Gefährdungspotenzial. Deshalb wurde 2006 beim BfS ein Register über hoch radioaktive Strahlenquellen (HRQ-Register) eingerichtet. Dort müssen alle

HRQ-Quellen registriert werden. Dies ermöglicht den Aufsichts- und Ermittlungsbehörden eine lückenlose Rückverfolgung.

M E R K E

Hoch radioaktiven Strahlenquellen sind umschlossene radioaktive Stoffe, deren Aktivitäten durch die sog. D-Werte festgelegt werden (IAEA 2006).

- Aufbewahrungs- und Lagerungsorte von radioaktiven Quellen müssen besonders diebstahlsicher sein. Gemäß DIN 25422 sind an die Behälter der Aufbewahrungseinrichtungen und die Aufstellungs- und Lagerräume Mindestanforderungen der Diebstahlschutzklassen zu erfüllen.

Unfallbedingte Ereignisse und Expositionen

Ein **Unfall** ist definiert als ein Ereignisablauf, der für eine oder mehrere Personen eine effektive Dosis von > 50 mSv zur Folge haben kann. Hierunter fallen Expositionen von Patienten (> Kap. 36.4.5), Personal und anderen Personen aufgrund von technischen Fehlfunktionen der Bestrahlungsgeräte oder fehlerhaften Behandlungsabläufen. Die höchste Priorität genießen hier Vorfälle, bei denen der Patient im Rahmen einer sog. **Notfallbergung** aus dem Bestrahlungsraum geborgen werden muss. Diese Notfallbergung muss unmittelbar nach Auftreten der

Störung ausgelöst werden. Dazu sind eindeutige schriftliche Regelung der Zuständigkeiten und des unmittelbaren Ablaufs erforderlich. Diese Regelungen sollen sicherstellen, dass die Exposition des Patienten und des Bergepersonals durch minimale Aufenthaltszeiten in einem möglichen Sperrbereich minimiert wird.

Der Einschätzung von **pränatalen Strahlenexpositionen** aus medizinischer Indikation ist der gemeinsame Bericht der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) und der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) gewidmet (DGMP 2002). Er enthält auch Vorgehensweisen zur Ermittlung von Strahlenexpositionen, die auch auf die akzidentellen Bestrahlungen von Schwangeren übertragen werden können (> Tab. 36.5). Unabhängig von der Strahlenbelastung der betroffenen Person (s.u.) muss dann zusätzlich die Uterusdosis bestimmt werden.

- Liegt der Uterus außerhalb des applizierten Nutzstrahlenfeldes, kann die Uterusdosis verursachende Streustrahlung durch die Durchlassstrahlung der jeweiligen Bestrahlungsanlage abgeschätzt werden, denn die Streustrahlung wird vorwiegend in Richtung der Primärstrahlung emittiert.
- Liegt der Uterus innerhalb des applizierten Nutzstrahlenfeldes, kann die Uterusdosis nach dem sog. Quellenkonzept mit Standardparametern oder mit den aktuellen Geräteparametern mit

Tab. 36.5 Biologische Effekte einer pränatalen Strahlenexposition gemäß DGMP 2002			
Effekt	Zeitraum nach Konzeption	Unterer Schwellenwert der Dosis für Auftreten des Effektes	Risikoeffizient
Tod während der Präimplantationsphase	Bis 10 d	100 mSv	0,1 %/mSv*
Missbildungen	10 d – 8. Wo.	100 mSv	0,05 %/mSv*
Schwere geistige Retardierung	8. – 15. Wo. 16. – 25. Wo.	300 mSv 300 mSv	0,04 %/mSv* 0,001 %/mSv*
IQ-Reduktion (Intelligenztest)	8. – 15. Wo.		0,03 IQ/mSv
	16. – 25. Wo.		0,01 IQ/mSv
Maligne Erkrankungen			0,006 %/mSv
Vererbbare Defekte			M: 0,0003 %/mSv W: 0,0001 %/mSv.
* oberhalb des Schwellenwerts			

dem Bestrahlungsplanungssystem berechnet werden.

Die ermittelten Energiedosiswerte müssen durch Multiplikation mit dem Strahlungswichtungsfaktor (bei Photonen und Elektronen = 1) in die entsprechende Äquivalenzdosis umgerechnet werden.

Notfallbergung bei Anlagen mit umschlossenen radioaktiven Stoffen

Störungen der Strahlerrückführung bei Afterloading-Anlagen und seltener, bedingt durch die geringe Anlagenanzahl in Deutschland, Verschlussstörungen bei Telegamma-Anlagen führen dazu, dass der Patient zur Vermeidung nicht unerheblicher Strahlenbelastungen notfallmäßig aus dem Bestrahlungsraum geborgen werden muss.

- Der MPE ist für die Organisation der Notfallbergung verantwortlich.
- Der zuständige Arzt informiert sich vor Behandlungsbeginn über die erforderlichen Notfallmaßnahmen und führt die Notfallbergung durch.
- Erkennt der MPE eine Störung des Strahlerrücktransports, versucht er, diese Störung zu beheben. Gelingt ihm die Strahlerrückführung nicht, muss der Arzt die Notfallbergung durchführen.

Afterloading-Anlagen

Diese Notfallbergungen werden durch Vorgaben und Vorrichtungen (wie z. B. eine mechanische Quellenrückführung – „goldene Kurbel“) der Hersteller sowie zur Anlage gehörendes Zubehör (mobile Bleiabschirmungen, Notfalltresor) aktiv unterstützt. Wenn eine mechanische **Rückführung der Quelle** fehlschlägt, hat die **Bergung der Strahlenquelle** einschließlich Applikator aus dem Patienten selbst bzw. außerhalb des Patienten und die Verbringung in den Notfalltresor die **höchste Priorität**. Abstand und Aufenthaltszeit sind hier die expositionsbestimmenden Parameter. Ein unmittelbares Berühren, Anfassen der Strahlenquelle selbst ist unbedingt zu vermeiden. Modellrechnungen (Kaulich et al., 1999) zeigen, dass für eine Strahlenquelle von 360 GBq Iridium 192 bei Beachtung aller Schutz- und Sicherheitsmaßnahmen und einer Aufenthaltszeit von 10 min bei einem minimalen

Abstand von 0,5 m ein Personendosiswert von 31 mSv als zusätzliche Strahlenexposition für die unmittelbar handelnde Person entstehen kann. Zur Abschätzung der Strahlenbelastung des Patienten lassen sich die gleichen Modellrechnungen verwenden (Kaulich et al., 1999).

Die zuständige Behörde kann im Einzelfall für ein einzelnes Jahr eine effektive Dosis von 50 mSv zulassen, wobei in fünf aufeinanderfolgenden Jahren insgesamt 100 mSv nicht überschritten werden dürfen. Ist nicht auszuschließen, dass eine beruflich strahlenexponierte Person eine Strahlenexposition aufgrund außergewöhnlicher Umstände erhalten hat, die im Kalenderjahr die effektive Dosis von 50 mSv übersteigt, muss sie unverzüglich einem ermächtigten Arzt vorgestellt werden.

M E R K E

Notfallbergungen bei Afterloading-Anlagen:

- Schriftlich geregelt
- Organisiert der MPE
- Quellenbergung aus dem Patienten führt immer der Arzt durch
- Werden halbjährlich geübt

Im Notfall:

- Not-Aus (automatische Rückführung der Quelle)
- Falls erfolglos:
 - **Eintritt** in den Raum planen (Geschlecht und Alter beachten)
 - **3 × A:** Abschirmen, Abstand halten, Aufenthalt begrenzen (Stoppuhr!)
 - **Mechanische Rückführung** (z. B. „goldene Kurbel“) starten
 - Falls ebenfalls erfolglos: **Bergung der Quelle** aus dem Patienten (Arzt!) und **Abwurf in den Tresor**
 - **Patient aus dem Raum** (und Tür schließen!)
- Dokumentation und Meldung

Notfallbergung bei Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlung

Solche Anlagen sind letztlich elektrische Maschinen, die mit Betätigung des Not-Aus-Tasters komplett abgeschaltet werden können. Eine Strahlenbelastung von Patient oder Personal ist dann nur noch aus ggf. aktivierten Anlageteilen möglich. Wesentlicher für die Patientenbergung ist die anschließende Manipulation der dann stromlosen Anlage wie z. B. das mechanische Absenken des Behandlungstisches.

Bei Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlung hat sich gezeigt, dass hier, je nach Konstruktionsprinzip, elektrische/mechanische Störungen der Bestrahlungsraumtüren bzw. deren Antriebe Grund für nicht unerhebliche Probleme bei der Patientenbergrung sein können. Diese Bestrahlungsraumtüren können bei Bestrahlungsräumen ohne Labyrinth bis zu 20 Tonnen wiegen. Bei elektrischen Problemen können diese Türen mittels einer Kurbel auf dem Torgetriebe manuell aufgefahen werden bzw. fahren selbstständig auf. Nach Zwischenfällen, bei denen Türen nach mechanischen Problemen (z. B. Bruch von Führungslagern oder Antriebsrollen) nur mit starker Verzögerung von Feuerwehr oder Technischem Hilfswerk mechanisch geöffnet werden konnten, müssen Bestrahlungsraumtüren über Vorrichtungen zur mechanischen Öffnung verfügen. Dazu wird mittels eines Flaschenzugs und entsprechend stabilen Ösen an der Tür selbst und einer stabilen Wand die Tür im Störfungsfall aufgezo-gen. Deshalb sind auch bei solchen Maschinen Notfallbergungen regelmäßig zu üben bzw. zu demonstrieren.

Unfallbedingte Strahlenexpositionen von Patienten, Personal und sonstigen Personen

Unfallbedingte Strahlenexpositionen müssen der zuständigen Aufsichtsbehörde angezeigt werden. Diese Anzeige enthält eine Vorgangsbeschreibung mit einer vom verantwortlichen MPE abgeschätzten Strahlenbelastung, ermittelt durch Verifikation mit eigenen Dosisleistungsmessungen. Das gleiche Vorgehen ist erforderlich bei unbeabsichtigten Strahlenexpositionen von Personen, die im Bestrahlungsraum verbleiben und die Bestrahlung gestartet wird, ohne dass ihr Aufenthalt im Bestrahlungsraum bemerkt wird. Hierzu können Personal und sonstige Personen wie Angehörige oder Reinigungs- bzw. Krankentransportpersonal gehören. Die Aufsichtsbehörde entscheidet nach der Anzeige dann über das weitere Vorgehen. Um das Risiko dieser Personenbestrahlungen zu minimieren, muss ein **Personenkontrollsystem** (kamerabasierte Raumüberwachung, Transpondersystem, Last-Man-Out-Schalter) installiert werden, damit eine Exposition von

Personen (außer dem Patienten) im Sperrbereich ausgeschlossen ist.

Sonstige Anwendung offener und umschlossener radioaktiver Stoffe

Auch hier gelten die besonderen Anforderungen an die **Diebstahlsicherheit** gemäß DIN 25422 von Aufbewahrungs- und Lagerungsorten (s. o.).

Therapie mit umschlossenen radioaktiven Stoffen zur dauerhaften Implantation beim Patienten

Hier hat sich die dauerhafte Implantation von **Jod-125-Seeds** (seltener auch Palladium 103) in die Prostata etabliert. Das Isotop selbst ist von einer Titanhülle dicht umschlossen (Länge 4,5 mm, Durchmesser 0,8 mm). Die Seeds werden unter Ultraschall- und Röntgendurchleuchtungskontrolle nach einem Bestrahlungsplan mittels Hohlnadeln in die Prostata eingebracht. Wesentliche Aspekte des Strahlenschutzes sind hierbei:

- Die niedrige Gamma-Energie zwischen 27 und 35 kV und die geringe Halbwertszeit von 59,6 d von **Jod 125** kann mit konventionellen Strahlenschutzutensilien wie Bleischürzen gut abgeschirmt werden. Die Strahlenbelastung des durchführenden Personals ist hierbei gering.
- Durch die Handhabung der Strahler entsteht beim Präparieren der Applikationsnadeln und der anschließenden Implantation notwendigerweise eine kurze Distanz zum Strahler selbst. Die Messung der Teilkörperdosis der Hände (Fingerringdosimeter) ist hier für alle beteiligten Personen obligatorisch.
- Während der Verwendung von radioaktiven Stoffen ist durch geeignete Maßnahmen sicherzustellen, dass eine Entwendung oder ein sonstiges Abhandenkommen der radioaktiven Stoffe und eine unbefugte Einwirkung auf sie ausgeschlossen sind.
- Der Verbleib der radioaktiven Stoffe (Lieferung, Implantation, Überzahl) ist zu protokollieren. Nicht implantierte Seeds müssen gemäß der Umgangsgenehmigung und der Strahlenschutzanweisung entsorgt werden (s. u.).

Die Seeds selbst sind ein Medizinprodukt, das vom Hersteller mit einem Zertifikat versehen ist, das die Bescheinigung der Dichtheit, Art und Aktivität der Strahlenquellen sowie Angaben über deren Kennleistung enthält. Dieses Medizinprodukt wird steril geliefert und ist zur permanenten Implantation zugelassen. Die Übernahme der Herstellerangaben entbindet den Anwender nicht davon, stichprobenartig die Herstellerangaben zu überprüfen.

Therapie mit offenen radioaktiven Stoffen

Bei allen Verfahren werden, je nach Erfordernis und Anwendung, Aktivitäten im zweistelligen Mega-Becquerel (MBq)-Bereich bis hin zu Giga-Becquerel (GBq) verabreicht. Die folgenden Isotope werden häufig bei der Therapie mit offenen radioaktiven Stoffen eingesetzt.

- **Radiojodtherapie mit Jod 131:** Zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen. Bei dem Beta-Zerfall des Jod 131 wird dieser Beta-Anteil zur Bestrahlung der Schilddrüse genutzt. Außerdem wird der entstehende Gamma-Strahlung von 364 kV zur Szintigrafie und zur Verlaufskontrolle der Therapie verwendet. Diese Gamma-Strahlungskomponente verursacht während der Therapie eine Strahlenbelastung durch den Patienten selbst. Deshalb sind Maßnahmen zum Strahlenschutz des medizinischen Personals und anderer Kontaktpersonen notwendig. Die Therapie darf in Deutschland nur unter besonderen stationären Bedingungen in nuklearmedizinische Therapiestationen, die an eine spezielle Abklinganlage für Ausscheidungen angeschlossen sind, durchgeführt werden. Der stationäre Mindestaufenthalt beträgt, gesetzlich vorgegeben, 48 h.
- **Radiosynoviorthese mit Yttrium 90, Rhenium 186 oder Erbium 169:** Bei der Radiosynoviorthese (RSO) werden Yttrium 90, Rhenium 186 oder Erbium 169 zur Behandlung von entzündlichen Gelenkerkrankungen direkt in das Gelenk bzw. eine Gelenkhöhle injiziert.
- **Selektive interne Radiotherapie (SIRT) mit Yttrium 90** (Strahlenschutzkommission 2009): auch Radioembolisation genannt, bei einer Strahlentherapie zur Behandlung von Tumoren der Leber.

- **Metastasenbehandlung mit Strontium 90 und Samarium 153:** Außer Jod 131 handelt es sich bei den Isotopen Yttrium 90, Rhenium 186, Erbium 169, Strontium 90 und Samarium 153 um reine Beta-Strahler mit Energien bis max. 2,62 MV für Yttrium 90 und einer max. Reichweite in Wasser von 11 mm bis mind. 0,34 MV von Erbium 169 mit einer max. Reichweite in Wasser von 1 mm. Die wesentlichen Strahlenschutzaspekte bei Beta-Strahlern resultieren nicht durch die applizierten Isotope im Patienten, da eine Kontamination der Umgebung durch radioaktive Stoffe und eine Überschreitung der Dosis von 1 mSv im Kalenderjahr für Personen in einem Abstand von 2 m nicht zu erwarten ist. Problematisch ist die bei der Manipulation der hohen Aktivitäten verbundene, nicht abgeschirmte hohe Dosisleistung. Je geringer der Abstand z. B. der Hände entlang des Applikationsweges zu Schleusen, Kathedern, Spritzen etc. ist, desto höher ist die resultierende Teilkörperbelastung der Hände. Eine zusätzliche Messung der Teilkörperdosis der Hände durch ein Fingerringdosimeter ist deshalb notwendig. Die vorhandenen Hilfsmittel wie Spritzenabschirmungen, Pinzetten zur Manipulation der Ampullen bis hin zu den semi-automatischen Applikationsvorrichtungen sind zu nutzen. Es ist besondere Sorgfalt geboten, um eine direkte Kontamination zu vermeiden. Die Reichweite der Beta-Strahlung ist zwar auf wenige mm im Gewebe beschränkt, in Luft sind es, nicht abgeschirmt, jedoch einige Meter.

MERKE

Nicht abgeschirmt kann beim Umgang mit 1 GBq Yttrium 90 bereits bei einer Applikation der Jahresgrenzwert der Hautdosis überschritten oder es können sogar deterministische Hautschäden ausgelöst werden, wenn das Aktivitätsfläschchen in der Hand gehalten wird (Strahlenschutzkommission 2009).

Entlassung von Patienten nach Anwendung offener radioaktiver Stoffe und mit im Körper verbleibenden umschlossenen radioaktiven Stoffen

Bei dauerhaft im Körper des Patienten verbleibenden Strahlenquellen, wie z. B. Seeds, ist die

Entlassung des Patienten erst dann möglich, wenn die **Strahlenbelastung der Allgemeinbevölkerung** durch ihn 1 mSv/Jahr nicht übersteigt.

Um diesen **Entlasswert** abzuschätzen, werden Dosisleistungsmessungen bei dem Patienten in 2 m Abstand vorgenommen und mit einer realistischen Zeit als Daueraufenthalt multipliziert. Dieser so errechnete Wert darf 1 mSv/Jahr nicht übersteigen. Die Dosisleistungsmesswerte und die resultierende Abschätzung müssen dokumentieren und auf Verlangen der zuständigen Behörde vorgelegt werden. Falls es bei diesen Patienten zu einer operativen Re-Intervention kommt, muss sichergestellt sein, dass verbliebene umschlossene radioaktive Stoffe aus den explantierten Körperteilen entfernt werden, um diese dann gesondert zu entsorgen. Weiterhin ist durch eine Verfahrensweise sicherzustellen, dass Körperteile mit umschlossenen radioaktiven Stoffen nicht in die Pathologie zur Histologievorbereitung gelangen, um eine Kontamination der eingesetzten Gerätschaften zu vermeiden.

Darüber hinaus gibt es noch besondere Regelungen (StrlSchV 2014) für den Transport, die Bestattung und die Sektion von Leichen und besondere Verfahrensweisen für Herzschrittmacher mit Radionuklidbatterien. Der für die vorausgehende Behandlung mit radioaktiven Stoffen zuständige SSV oder SSB hat ggf. die Einhaltung der erforderlichen Strahlenschutzmaßnahmen bei der Entnahme von implantierten Strahlenquellen sowie bei Transport, Sektion und Bestattung von Leichen zu gewährleisten.

- **Transport und die Bestattung von Leichen**, die radioaktive Stoffe enthalten:
 - Der **Transport von Leichen**, die radioaktive Stoffe enthalten, unterliegt nicht den Vorschriften der Gefahrgutbeförderung (z. B. Transportgenehmigung, Kennzeichnung).
 - **Die Bestattung von Leichen**, die radioaktive Stoffe enthalten, bedarf keiner Genehmigung. Eine Einäscherung darf erst zu einem Zeitpunkt stattfinden, an dem die Ortsdosis in 2 m Abstand (über 1 J. integriert) den Wert von 1 mSv nicht übersteigt.
 - **Die Entnahme von implantierten Strahlenquellen** durch Sektion: Zur Herabsetzung der Gesamtaktivität einer Leiche, die radioaktive

Stoffe enthält, kann der für die Behandlung zuständige SSV oder SSB veranlassen, dass – soweit es zur Verminderung der Strahlenexposition notwendig ist – höher aktive Organe (z. B. Schilddrüse, Prostata) entfernt werden. Die entnommenen Organe sind gemäß den Entsorgungsvorschriften für radioaktive Stoffe zu entsorgen.

- **Verfahrensweisen bei Herzschrittmacher mit Radionuklidbatterien:** In der Bundesrepublik Deutschland wurden nur im Zeitraum zwischen 1971 und 1976 insgesamt 284 Herzschrittmacher mit Radionuklidbatterien in Patienten implantiert. Eine Untersuchung des BfS aus dem Jahr 2009 ergab, dass von unsachgemäß entsorgten Herzschrittmachern mit Radionuklidbatterien keine akute Gesundheitsgefahr mehr ausgeht.

Entsorgung radioaktiver Stoffe

Je nach Isotop und Aktivität bedarf es einer **Umgangsgenehmigung** für radioaktive Stoffe oder, wenn diese bzgl. ihrer Aktivität innerhalb der sog. Freigrenze liegen, muss der Erwerb und die Verwendung angezeigt werden. Radioaktive Stoffe dürfen nur abgegeben bzw. entsorgt werden, wenn der Empfänger die erforderliche Genehmigung für den Umgang mit diesem Stoff besitzt bzw. die Verwendung vorher angezeigt hat. Der Bestand an radioaktiven Stoffen ist zu protokollieren (Ein- und Ausgang) und der Aufsichtsbehörde regelmäßig mitzuteilen.

Auch hier gelten die besonderen Anforderungen an die **Diebstahlsicherheit** gemäß DIN 25422 von Aufbewahrungs- und Lagerungsarten (s. o.).

36.5 Medizinische Forschung

Der Bereich der Anwendung von radioaktiven Stoffen oder ionisierender Strahlung zur medizinischen Forschung wurde in §§ 31 – 37 StrlSchG neu gefasst. Wer radioaktive Stoffe oder ionisierende Strahlung am Menschen einsetzen will, hat dies in jedem Fall, der zuständigen Behörde vorher zu melden. Im Rahmen der medizinischen Forschung wird klar getrennt zwischen der

- **anzeigebedürftigen Anwendung** radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen gemäß § 32 StrlSchG.

Beispiel: Wenn das Forschungsvorhaben die Prüfung von Sicherheit oder Wirksamkeit eines Verfahrens zur Behandlung volljähriger kranker Menschen zum Gegenstand hat, die Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung selbst nicht Gegenstand des Forschungsvorhabens ist.

- **genehmigungsbedürftigen Anwendung** radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen gemäß § 31 StrlSchG.

Beispiel: Wenn die strahlenbedingten Risiken, die für die in das Forschungsvorhaben eingeschlossene Person mit der Anwendung verbunden sind, gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung der Ergebnisse für die Fortentwicklung medizinischer Untersuchungsmethoden oder Behandlungsverfahren oder der medizinischen Wissenschaft, ggf. unter Berücksichtigung des

medizinischen Nutzens für die Person, ärztlich gerechtfertigt sind.

Die zuständige Behörde für die Bearbeitung dieser Anzeigen und Genehmigungen ist das BfS. Die entsprechenden Antragsunterlagen können dort beantragt bzw. von der Homepage des BfS heruntergeladen werden. Nach einem erfolgreichen Antragsverfahren übermittelt das BfS der für das Forschungsvorhaben zuständigen Aufsichtsbehörde einen Abdruck des Bescheides.

Eine wesentliche Erleichterung für die medizinische Forschung mit radioaktiven Stoffen oder ionisierende Strahlung sind die festgelegten Bearbeitungszeiten durch das BfS. Der schematische Ablauf des Genehmigungs- und Anzeigeverfahrens ist in > Abb. 36.1 und > Abb. 36.2 zusammengefasst. Um die Darstellung zu vereinfachen, wurde vorausgesetzt, dass ein zustimmendes Votum der Ethikkommission (Simon et al., 2015) und der Nachweis über eine Deckungsvorsorge Bestandteil der Antragsunterlagen war.

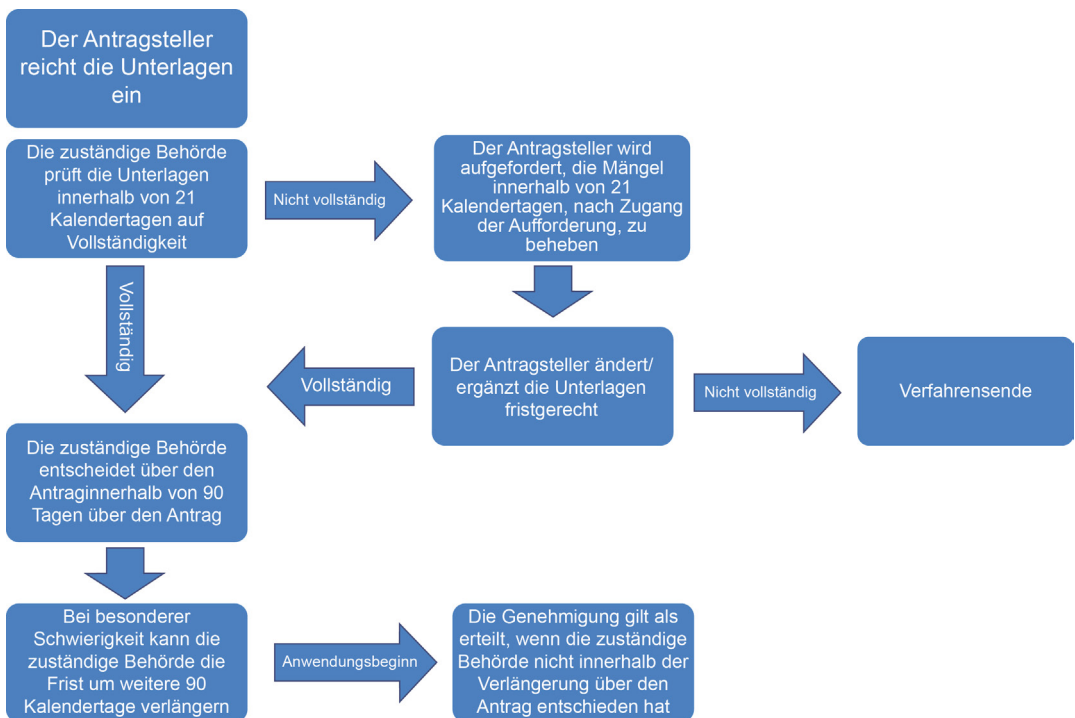


Abb. 36.1 Verfahrensablauf bei genehmigungsbedürftiger Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen zum Zweck der medizinischen Forschung nach § 31 StrlSchG.

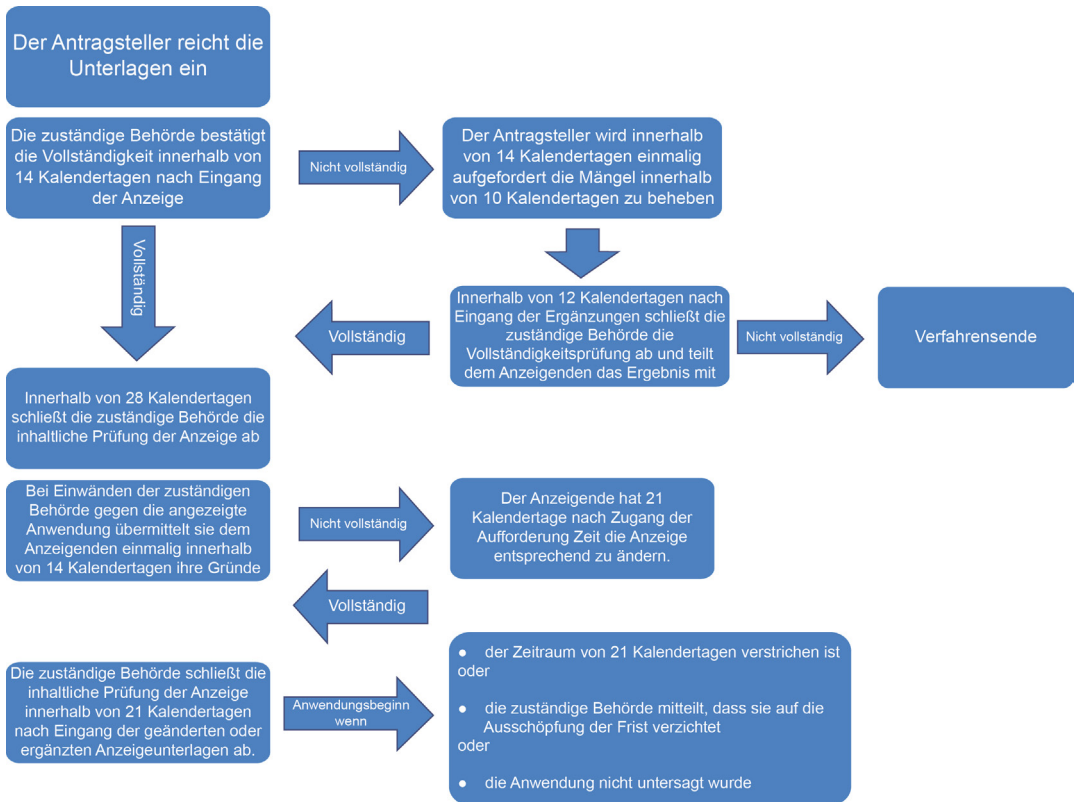


Abb. 36.2 Verfahrensablauf bei anzeigebedürftiger Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen zum Zweck der medizinischen Forschung nach § 32 und Prüfung der Anzeige durch die zuständige Behörde nach § 33 StrlSchG.

LITERATURVERZEICHNIS

Dangerous quantities of radioactive material (D-values). IAEA, VIENNA, 2006, IAEA-EPR-D-Values 2006.

Durchführung der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV). Strahlenschutz in der Medizin – Richtlinie zur Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) vom 26. Mai 2011. GMBI. 2011; 44–47: 867, zuletzt geändert durch RdSchr. des BMUB vom 11. Juli 2014 (GMBI. 2014; 49: 1020).

Durchführung der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV). Merkposten zu Antragsunterlagen in den Genehmigungsverfahren für Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlen nach § 11 Abs. 1 und 2 StrlSchV RdSchr. des BMU vom 12.11.2003 – RS II 3–17004/3.

Empfehlungen von BFS, DEGRO, DGMP und DGN zur Risikoanalyse bei therapeutischen Strahlenanwendungen nach Artikel 63 Buchstabe b der EU-Direktive 2013/59/Euratom Dezember 2015.

Gauter-Fleckenstein B, et al. DEGRO/DGK guideline for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices. Strahlenther Onkol 2015;191(5):393–404.

Gesetz zur Neuordnung des Rechts zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (StrlSchG)

vom 27.6.2017, Bundesgesetzblatt Jahrgang 2017 Teil I 42: 1966–2067, ausgegeben zu Bonn am 3. Juli 2017. Kaulich Th, et al. Notfallbergung bei Unfall an HDR-Afterloading-Anlagen. Strahlenther Onkol 1999;175:524–9. (Nr. 10).

Lorenz J, Honolka J. Regelungen zu besonderen Vorkommnissen in der Medizin im neuen StrlSchG. Behördenseminar der Landesanstalt für Personendosimetrie und Strahlenschutz Ausbildung, Berlin 24.11.2016.

Mustergenehmigung zum Umgang mit sonstigen radioaktiven Stoffen nach § 7 StrlSchV im Rahmen der Demontage medizinischer Beschleuniger vom 18.6.2014 (GMBI. 2014; Nr. 42: 891).

Nachsorge als Teil der Qualitätssicherung in der Strahlentherapie zur Überprüfung des Behandlungserfolges Empfehlung der Strahlenschutzkommission. Verabschiedet in der 251. Sitzung der SSK am 25.10.2011. Veröffentlicht im Banz Nr. 38 vom 7.3.2012.

Pränatale Strahlenexposition aus medizinischer Indikation. Dosismessung, Folgerungen für Arzt und Schwangere. DGMP-Bericht Nr.7. Überarbeitete und ergänzte Neuauflage 2002. Als download auf: www.DGMP.de.

Radionuklidtherapie mittels selektiver intraarterieller Radiotherapie (SIRT) und intravasale Bestrahlung mit offenen Radionukliden. Empfehlung der Strahlenschutzkommission. Verabschiedet in der 236. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 17./18.9.2009.

Richtlinie 2013/59/EURATOM des Rates vom 5.12.2013, Amtsblatt der Europäischen Union, 7.1.2014.

Röntgenverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 30.4.2003 (BGBl. I; 604), die zuletzt durch Artikel 6 der Verordnung vom 11.12.2014 (BGBl. I; 2010) geändert worden ist.

Simon M, Habeck M, Büttner D, et al. Genehmigungsverfahren klinischer Studien im Bereich der Radioonkologie. *Strahlenther Onkol* 2015;191:909.

Strahlenschutzkommission. Physikalisch-technische Qualitätssicherung in der Strahlentherapie – Vorschläge zur Prüfung des gesamten Behandlungssystems Empfehlung der Strahlenschutzkommission.

Strahlenschutzverordnung – StrlSchV – vom 20.7.2001 (BGBl. I; 1714; 2002 I; 1459), die zuletzt durch Artikel 5 der Verordnung vom 27.4.2016 (BGBl. I; 980) geändert worden ist.

Verordnung über die Gewährleistung von Atomsicherheit und Strahlenschutz vom 11.10.1984 (GBl. I; 30; 348; Ber. GBl. I; 1987; 18; 196) nebst Durchführungsbestimmung (DDR-Recht nach Artikel 3 des Einigungsvertrages fortgeltend).

37.1 Mammakarzinom

Mammakarzinom ➤ [Tab. 37.1.](#)

Tab. 37.1 Mammakarzinom

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
DCIS					
Correa, JNCI 2010, EBCTCG	Metaanalyse , 3.729 Pat., DCIS, 4 Studien (s. re.)	Adj. RT vs. Obs., (EORTC, NSABP B-17, SweDCIS, UKCCCR/ANZ)	Rolle der adj. RT	10-J-LR > 50 J.: 11 % vs. 28 % 10-J-LR < 50 J.: 19 vs. 29 % Kein Unterschied im Gesamtüberleben LR-Vorteil unabhängig von T-, R-Status, OP-Ausmaß, Grad/Histo, Fokalität	RT mit Halbierung der Rezidivraten Vorteil auch für R0 und Low Grade (18 %) Pat. > 50 J. profitieren mehr hinsichtlich LR
McCormick, JCO 2015, RTOG 98–04	Phase-III-Studie, 636 Pat., Low-/Intermed.-risk-DCIS (< 2,5 cm, Margins > 3 mm)	R0-Resektion Random: adj. RT (2/50 Gy) vs. Obs. ggf. Tamoxifen	Rolle der adj. RT	7 J-LF: 7 % (Obs.) vs. 1 % (RT) Generell geringe Rezidivraten	Vorteil für RT auch für Low-/Intermed.-risk-DCIS (s. a. EBCTCG-Metaanalyse)
Cuzick, Lancet Oncol 2011, UK/ANZ DCIS	Phase-III-Studie, 1.701 Pat., DCIS nach R0	R0-Resektion Random: adj. RT (2/50 Gy) vs. Tam 20 vs. RT + Tam vs. Obs.	Frage nach optimaler adj. Therapie	RT: weniger DCIS u. inv. Ca. ipsilateral Tamoxifen: weniger DCIS bds. (4,5 % weniger), inv. Ca. idem	STAR/MORE Trials: Kein zus. Vorteil für Raloxifen
Operation					
Fisher, NEJM 2002, NSABP B-06	Phase-III-Studie, 1.851 Pat., Mamma-Ca.	Random: MRM vs. BET vs. BET + adj. RT	Frage nach besser operativer Therapie	20-J-LR: 14 % (BET + RT) vs. 39 % (BET) 20-J-DFS: 36 % (MRM) vs. 35 % (BET + RT) vs. 35 % (BET) Kein Unterschied im OS in allen Armen	BET + adj. RT gleichwertig zur Mastektomie

Tab. 37.1 Mammakarzinom (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Veronesi, NEJM 2002, MILAN-I	Phase-III-Studie, 701 Pat., T1 Nx	Random: MRM vs. Quadrantektomie + adj. RT N + : CMF	Frage nach besser operativer Therapie	20-J-LR: 9 % (MRM) vs. 2 % (BET + RT) Kein Unterschied in PFS OS, DM oder kontralat. Ca. MILAN-II: Quadrantektomie vs. Lumpektomie: gleichwertig MILAN-III: Lumpektomie ± adj. RT: kein Weglassen der RT bei kleinen Tumoren	BET + adj. RT als Standard bei geringeren LR
Adjuvante Radiotherapie					
Clarke, Lancet 2005, EBCTCG	Metaanalyse, 42.000 Pat.	MRM vs. BET (mit/ohne adj. RT)	Rolle lokaler Therapien	75 % Rezidive in den ersten 5 Jahren BET ± RT: LR 7 vs. 26 %, red. Mortalität 5,4 % MRM ± RT: LR 6 vs. 23 %, red. Mortalität 5,4 % Mehr Mamma-Ca. kontralat. (HR 1,18), kard. Morbidität (HR 1,27) und Bronchial-Ca. (HR 1,78) nach adj. RT	Reduktion der Mortalität für die analysierten Subgruppen jeweils ca. 5 %
Darby, Lancet 2011, EBCTCG	Metaanalyse, 10.801 Pat., pT1–2 (70 % pN0); Z.n. BET	BET Adj. RT vs. Obs.	Rolle der adj. RT	10-J-LR/DM: 35 % (Obs.) vs. 19 % (RT) • pN0: 31 vs. 16 % • pN+ : 64 vs. 43 % 15-J-MaCa-Mortalität: 25 % vs. 21 % • pN0: 21 vs. 17 % • pN+ : 51 vs. 43 %	Halbierung der jährl. Rezidivraten (abs. Vorteil für LR 16 %) Abs. Vorteil für tumorspez. Mortalität 4 % (1 : 4) Abs. Vorteil für OS 3 %
Hughes, JCO 2013, GALGB 9343	Phase-III-Studie, 636 Pat. > 70 J., T1 N0 ER+	BET + Tamoxifen Random: adj. RT vs. Obs.	Rolle der adj. RT bei älteren Pat.	10-J-LR: 2 % (RT) vs. 10 % (Obs.) PFS, OS oder DM unbeeinflusst durch RT Gleiche Ergebnisse der PRIME-II-Studie (Kunkler, Lancet Oncol 2015): T1/2, > 65 J. Truong (Br J Surg 2006): Weglassen von RT verschlechtert OS, v.a. bei Pat. > 75 J.	Tam allein ggf. Option für ältere Pat. mit Low-risk-Tumoren (AGO-, aber keine DEGRO-Empfehlung!)
Fyles, NEJM 2004	Phase-III-Studie , 769 Pat. > 50 J., T1/2 N0 ER+	BET + Tamoxifen Random: adj. RT vs. Obs.	Rolle der adj. RT bei Pat. mit Low-risk-Ca.	5-J-LR: 8 % (Obs.) vs. 1 % (RT) 5-J-DFS: 84 % (Obs.) vs. 91 % (RT) 5-J-ax. Rez: 2,5 % (Obs.) vs. 0,5 % (RT) OS oder DM unbeeinflusst durch adj. RT	Senkung lokaler und axillärer Rezidive durch RT bei Frauen > 50 J.

Tab. 37.1 Mammakarzinom (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Radiotherapie der LAW					
McGale, Lancet 2014, EBCTCG	Metaanalyse , 8.135 Pat., MRM + AD, 22 Studien	MRM + AD, ggf. HT, ggf. ChT RT vs. Obs.	Rolle der RT (Mamma u. LAW) nach MRM	Kein Vorteil für pN0-Pat. Für 1–3 LK Verbesserung von 10-J-LR (20 vs. 4 %), DM und Breast Cancer Mortality (8 % abs. Vorteil) Für ≥ 4 LK Verbesserung von 10-J-LR (32 vs. 13 %), DM, und Breast Cancer Mortality (10 % abs. Vorteil)	Verbesserung der Breast Cancer Mortality Vgl. DEGRO-Empfehlung: bei N+ immer adj. RT nach MRM (auch bei 1–3 LK)
Donker, Lancet Oncol 2014, AMAROS	Phase-III-Studie , 1.425 Pat., T1–2 cN0 SLN+	BET Random: Axilladiss. vs. axilläre RT (Lv. I–III)	Rolle der Axilladisektion bei pos. Sentinel-LK	5-J-ax. Rez. 0,4 % (AD) vs. 1,2 % (SLNE) – n.s. Kein Unterschied im OS oder PFS Weniger Lymphödem ohne Axilladisektion Median 17 LK entnommen	Studie under-powered cN0: geringer Tumorload
Giuliano, JAMA 2011, ACOSOG Z0011	Phase-III-Studie , 891 Pat., T1–2 cN0 SLN+	OP + adj. RT Random: Axilladiss. vs. No Local Therapy	Rolle der Axilladisektion bei pos. Sentinel-LK	5-J-ax. Rez. 3,1 % (AD) vs. 1,6 % (SLNE) n.s. Kein Unterschied im OS oder PFS Kritik: • Hohe Tangenten (bis Humeruskopf) • Zu früher Schluss der Studie • Median 17 LK entnommen	Studie under-powered cN0: geringer Tumorload Verwendung hoher Tangenten
Whelan, NEJM 2015 MA.20	Phase-III-Studie , 1.832 Pat., N+ o. High Risk N0 (T3 o. T2 mit insuff. AD + RF: G3, L1, ER)	Resektion+ adj. Systemtherapie Random: adj. RT (2/50 Gy) Mamma vs. adj. RT Mamma + LAW (inkl. Mammaria int.)	Rolle der RT LAW	Verbesserung des PFS um 5 % (82 vs. 77 %) Kein Unterschied im OS (aber Trend, p = 0,07) Höhere °II-Pneumonitis (1,3 % vs. 0,2 %) u. Lymphödem (7 vs. 4 %) durch RT 85 % d. Pat. mit 1–3 pos. LK (N1)	Verbesserung von PFS, aber nicht OS Median nur 12 LK entnommen (Undertreatment) Rationale für RT LAW bei N1
Poortmans, NEJM 2015, EORTC	Phase-III-Studie, 4.004 Pat., zentraler/medianer Tumor mit N0/+ od. lat. Tumor mit N+	OP (BET od MRM) ± adj. Systemtherapie Random: Mamma/THW (2/50 Gy) vs. Mamma/THW + LAW (inkl. Mammaria int.)	Rolle der RT LAW	Kein Unterschied im OS (82 vs. 81 %, Trend) 10-J-PFS 72 % (LAW) vs. 69 % (no LAW) – sig. Signifikante 3 % Verbesserung von DM-freiem Überleben u. BC-Mortalität 50 % mit 1–3 pos. LK (N1), 50 % N0 (medianer Tumorsitz) Tox. (insb. Lymphödem) identisch	Verbesserung von PFS, aber nicht OS Median 13–15 LK entnommen (Undertreatment) Rationale für RT LAW bei N1

Tab. 37.1 Mammakarzinom (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Thorsen, JCO 2016, DBCG-IMN	Kohortenstudie , 3.089 Pat., N+	Resektion <i>Adj. RT inkl. IMA (Tumor re.) vs. RT ohne IMA (Tumor li.)</i>	Rolle der RT IMA-LAW	8-J-OS 76 (IMA) vs. 72 % (ohne IMA) Deutlicherer Vorteil für Pat. mit hohem Risiko für IMA-Befall (s. MA.20/EORTC) Kein Unterschied der kardialen Tox.	Überlebensvorteil bei Mitbestrahlung des IMA-Lymphabflusses
Boost					
Bartelink, Lancet Oncol 2015, EORTC	Phase-III-Studie , 5.318 Pat., Mamma-Ca.	R0-Resektion <i>Random: adj. RT (2/50 Gy) vs. RT mit Boost (50 + 16 Gy, ggf. als LDR-BRTH)</i>	Rolle der Boost-RT	20-J-LR: 16 % vs. 12 % (Boost) – sig. Fibrosen: 2 % vs. 5 % (Boost) – sig. Kein Unterschied im OS Kein Vorteil für Pat. > 50 J. Initial Bartelink, JCO 2007: • Vorteil für alle Altersgruppen • Senkung der Salvage-Mastektomie Subgruppe (R1!): Poortmans, Green J 2009: kein Vorteil für 26 Gy vs. 10 Gy, mehr Tox.	Senkung des Lokalrezidivrisikos Geringerer Vorteil für Pat. > 50 J. Kein Vorteil einer Dosiseskalation
Hypofraktionierung					
Whelan, NEJM 2010, Ontario	Phase-III-Studie , 612 Pat., pT1–2 pN0 R0: Non-inferiority	R0-Resektion <i>Random: adj. RT (50/25 × 2 Gy) vs. RT (42,5/16 × 2,66 Gy)</i> Kein Boost erlaubt!	Rolle der Hypofraktionierung	Vergleichbare LR u. kosmet. Outcome G3: schlechtere LC durch Hypofrakt. Kard. Mortalität nach 10 J. 1 % höher nach Hypofrakt.	Äquivalenz der Hypofraktionierung Erhöhte kard. Tox. (eher rechtsseitige hRT)
Bentzen, Lancet Oncol 2008, START-A	Phase-III-Studie , 2.236 Pat., pT1–3 pN0–1 nach OP	R0-Resektion <i>Random: adj. RT (2/50 Gy) vs. hypo. RT (3/39 Gy) vs. hypo. RT (3,2/41,6 Gy)</i> Therapie über 5 Wo. für alle Arme!	Rolle der Hypofraktionierung	Rezidivraten vergleichbar (minimal höher für 39 Gy) α/β für Tumor 4,6 Gy, für Normalgewebe 3,4 Gy. Bestrahlungspausen für die hypofraktionierten Arme (2 – 3 × RT/Wo.)	Stärkere Hypofraktionierung aktuell in Studien (FAST/FAST Forward Trials)
Bentzen, Lancet 2008, START-B	Phase-III-Studie , 2.215 Pat., pT1–3 pN0–1 nach OP Non-inferiority	R0-Resektion <i>Random: adj. RT (2/50 Gy) vs. hypo. adj. RT (2,67/40 Gy)</i> Boost erlaubt!	Rolle der Hypofraktionierung	5-J-LR: 2,2 % (hypo) vs. 3,3 % (normo) Bessere QoL u. Spättox. durch Hypofrakt. 40 % in bd. Armen mit Boost! 14 % in bd. Armen mit RT der LAW! Update: Haviland, Lancet Oncol 2013: besseres kosmet. Outcome nach 40 Gy	Äquivalenz der Hypofraktionierung Besseres kosmet. Outcome Im Ggs. zu START-A verkürzte Behandlungszeit durch Hypofraktionierung

Tab. 37.1 Mammakarzinom (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Teilbrustbestrahlung					
Vaidya, Lancet 2014, TARGET-A	Phase-III-Studie , 2.232 Pat. > 45 J. nach Resektion ohne DCIS-Komp. Non-inferiority	BET <i>Random: IORT (20 Gy 50 kV) ± EBRT vs. EBRT (40 – 56 Gy), ggf. Boost</i>	Rolle der Teilbrust-RT mittels IORT	LR: 3,3 % (IORT) vs. 1,3 % (EBRT) Bei direkter IORT idem zu EBRT (viele zweizeitige IORTs) PFS u. OS vergleichbar Weniger nicht Ca.-assoz. Todesfälle durch IORT Weniger Hauttox. durch IORT 15 % d. IORT-Pat. erhielten auch EBRT (Risikoeinstufung: R1, G3, L1, EIC, N+, lobuläre Histo)	Vergleichbares Outcome durch Teilbrust-RT mittels IORT
Veronesi, Lancet Oncol 2013, ELIOT	Phase-III-Studie , 1.305 Pat. < 75 J. mit Ca. < 2,5 cm	BET <i>Random: IOERT (21 Gy e⁻) vs. EBRT (50 + 10 Gy)</i>	Rolle der Teilbrust-RT mittels IORT	5-J-LR: 5 % (IOERT) vs. 1 % (EBRT) – sig. OS vergleichbar Weniger Hauttox. durch IOERT	
Strnad, Lancet 2016, GEC-ESTRO	Phase-III-Studie , 1.184 Pat., St. 0 – IIA Non-inferiority	BET <i>Random: EBRT (50 + 10 Gy) vs. HDR-BRTH (8 × 4 o. 7 × 4,3 Gy) Tumorbett</i>	Rolle der Teilbrust-RT mittels BRTH	5-J-LR: 1,4 % (BRTH) vs. 0,9 % (EBRT) – n.s. PFS u. OS vergleichbar Tox. vergleichbar	Vergleichbares Outcome durch Teilbrust-RT mittels BRTH
Livi, Eur J Cancer 2015, Florence	Phase-III-Studie , 520 Pat., Tis-T2	BET <i>Random: hypofrakt. IMRT (5 × 6 Gy über 2 Wo.) vs. EBRT (50 + 10 Gy)</i>	Rolle der Teilbrust-RT mittels IMRT	Ipsilat. LR: 1,5 % (IMRT) vs. 1,5 % (EBRT) – n.s. Kein Unterschied im OS Bessere Toxizitäten u. kosmet. Ergebnis im IMRT-Arm	Vergleichbares Outcome durch Teilbrust-RT mittels IMRT
Coles, Lancet 2017, IMPORT-LOW	Phase-III-Studie , 2.018 Pat., T1 – 2 N0 – 1 Non-inferiority	BET <i>Random: EBRT (40 Gy) vs. EBRT + SIB (36/40 Gy) vs. APBI (40 Gy) Therapie über 3 Wo.</i>	Rolle der Teilbrust-RT mittels IMRT	5-J-LR: 1,2 % (EBRT) vs. 0,2 % (red. Dose EBRT + SIB) vs. 0,5 % ABPI Vergleichbare Tox. in allen Armen	Vergleichbares Outcome durch Teilbrust-RT mittels IMRT und dosisred. EBRT mit Teilbrust-Boost

37.2 HNO-Tumoren

Nasopharynxkarzinom ➤ Tab. 37.2.

Tab. 37.2 Nasopharynxkarzinom

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Al-Sarraf, JCO 1998, INT 0099	Phase-III-Studie , 193 Pat., v.a. St. III/IV	<i>Random: RT (2/70 Gy) vs. konkom. RChT (3 × Cis 100 mg/m²/q3w) u. adj. (3 × Cis 80 d1 + 5-FU 1.000 d1 – 4/q4w)</i>	Rolle der konkom./adj. ChT	3-J-PFS: 24 % (RT) vs. 69 % (RChT) 3-J-OS: 47 % (RT) vs. 78 % (RChT)	Deutliche Verbesserung des OS Konkomitante RChT als Standard

Tab. 37.2 Nasopharynxkarzinom (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Chan, JNCI 2005	Phase-III-Studie , 350 Pat., lokal fortgeschr.	<i>Random: RT (2/66 Gy) vs. RChT mit Cis 40 mg/m² weekly (ggf. parapharyng. Boost 2/10 o. Brachy 3/24 Gy)</i>	Rolle von Cisplatin weekly konkomitant	5-J-OS: 59 % (RT) vs. 70 % (RChT) Kein Vorteil für T1/T2-Tumoren Toxizität gegenüber INT0099 reduziert	Rationale für Cisplatin weekly konkomitant (weniger Toxizität)
Chen, Lancet Oncol 2012	Phase-III-Studie , 508 Pat., St III/IV (mit N+)	<i>Random: RChT (2/> 66 Gy) mit Cis weekly vs. RChT + adj. (3 × Cis 80 d1+ 5-FU 800 d1 – 5/q4w)</i>	Rolle der adj. ChT nach konkom. RChT	2J-FFS: 86 % (adj. ChT) vs. 84 % (RChT) – n. s.	Keine zusätzliche Verbesserung durch adj. ChT nach RChT
Baujat, IJROBP 2006	Metaanalyse , 1.753 Pat. (8 Studien), lokal fortgeschr. (Update 2015: 19 Studien)		Rolle zusätzlicher ChT	5-J-OS: 56 % (RT) vs. 62 % (RChT), abs. Vorteil für OS: 5 % 5-J-EFS: 42 % (RT) vs. 52 % (RChT), abs. Vorteil für EFS: 10 % Update: Blanchard, Lancet Oncol 2015: • idem (abs. Vorteil für OS: 6.3 %) • Vorteil für OS, PFS, LC, DC	Größter Nutzen bei konkomitanter ChT Vorteil für adj. ChT nach RT Kein Vorteil für ChT allein

Oro-/Hypopharynxkarzinom > [Tab. 37.3.](#)**Tab. 37.3** Oro-/Hypopharynxkarzinom

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Tupchong, IJROBP 1991, RTOG 73–03	Phase-III-Studie , 277 Pat., Larynx-/Hypopharynx-Ca.	<i>Random: präop. RT (2/50 Gy) vs. postop. RT (2/60 Gy) [vs. def RT (2/70)]</i>	Neoadj. vs. adj. RT	LRC: 65 % (postop.) vs. 48 % (präop.) OS: 38 % (postop.) vs. 33 % (präop.) – n. s. Besonders gute LRC für supraglott. Larynx-Ca. (auch im def. Arm) Hohe Zahl von Met. u. Zweitkarzinomen	Vorteil der postop. RT Postop. Dosis ≥ 60 Gy

Tab. 37.3 Oro-/Hypopharynxkarzinom (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Alternative Fraktionierungsschemata					
Bourhis, Lancet 2006, MARCH	Metaanalyse , 6.515 Pat., v. a. lokal fortgeschr. Oropharynx/Larynx-Ca.		Rolle von Akzelerierung/Hyperfraktionierung	Verbesserung des 5-J-OS für alt. Frakt. 3,4 % • 8 % für Hyperfraktionierung • 2 % für Akzelerierung ohne Dosisred. • 1,7 % für Akzelerierung mit Dosisred. Jüngere Pat. < 50 J. mit größerem Vorteil Update: Lacas, Lancet Oncol 2017: • 4 % OS-Benefit durch Hyperfrakt. nach 10 J. • 5 % OS-Benefit d. RChT gegenüber hyperfrakt. RT nach 10 J.	Hyperfraktionierung als Alternative bei nicht ChT-fähigen Pat. Überlegenheit der RChT gegenüber der hyperfrakt. RT (vgl. GORTEC 99 – 02)
Fu, IJROBP, RTOG 90 – 03	Phase-III-Studie , 1.113 Pat., lokal fortgeschr. Oro-/Hypopharynx, supra. Larynx, Mundhöhle	<i>Random: 2/70 Gy vs. 1,2 bid/81,6 Gy vs. 1,6 bid/67,2 Gy (Split Course) vs. (1,8 + CB 1,5 Gy/72 Gy)</i>	Rolle von Akzelerierung/Hyperfraktionierung	Verbesserung von 5-J-LF und DFS durch Hyperfrakt. u. konkom. Boost (1,5 Gy extra an den letzten 12 d) Trend zu verbessertem OS bei Hyperfrakt.	
Staar, IJROBP 2001	Phase-III-Studie , 240 Pat., inop. Oro-/Hypopharynx-Ca. (St. II–IV)	<i>Random: RT (69,9 Gy, w1 – 3: 1,8 Gy, w4 – 5: 1,8 + 1,5 Gy) vs. RChT (Carbo 70 mg/m² + 5-FU 600 mg/m² d1 – 5, d21 – 25)</i>	Rolle der ChT bei hyperfrakt. akz. RT	2-J-LC: 51 % (RChT) vs. 45 % (RT) – n.s. 2-J-DFS: 58 % (RChT) vs. 44 % (RT) Lokalkontrolle bei Oropharynx-Ca. besser Kein Vorteil bei Hypopharynx-Ca. Update: Semrau, IJROBP 2006: OS: 23 Mon. (RChT) vs. 16 Mon. (RT)	Effekt der konkom. ChT geringer bei hyperfrakt. akz. RT als bei normofrakt. RT Höhere Tox. durch konkom. ChT
Bourhis, Lancet Oncol 2012, GORTEC 99 – 02	Phase-III-Studie , 840 Pat., lokal fortgeschr. HNSCC (St. III/IV)	<i>Random: norm. RT (2/70 Gy + 4 Zyklen 5d Carbo/5-FU) vs. akz. RT (2/70 Gy, 6 × RT/w + 2 Zyklen Carbo/5-FU) vs. sehr akz. RT (1,8 bd/64,8 Gy)</i>	Rolle der ChT bei akz. RT	3-J-PFS: 37,6 % (norm.) vs. 34,1 % (akz.) vs. 32,2 % (sehr akz.) Höhere mukosale Tox. durch starke Akz.	Keine Kompensation der konkom. ChT durch Akzelerierung Wohl kein Vorteil der Komb. aus akz. RT u. ChT

Tab. 37.3 Oro-/Hypopharynxkarzinom (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Chemotherapie					
Pignon, Lancet 2000; Green J 2009; Green J 2011, MACH-NC	Metaanalyse , 16.485 Pat. (87 Studien), lokal fortgeschr. HNSCC		Rolle der ChT bei def. RT	Absoluter Nutzen der zus. ChT 4,5 % nach 5 J. Stärkerer Vorteil für konkom. ChT gegenüber Induktion (6,5 % nach 5 J.!) Kein Vorteil für ältere Pat. (> 70 J.)	Simultane RChT als beste nichtop. Therapie
Adelstein, JCO 2003, INT 0126	Phase-III-Studie , 295 Pat., inop. HNSCC	<i>Random: RT (2/70 Gy) vs. RChT + Cis 100 (3 Z) vs. RT (30 + 30–40 Gy split) + 3 Z ChT Cis/5-FU</i>	Rolle der konkom. ChT bei def. RT	3-J-OS: 37 % (sim. RChT) vs. 23 % (RT) OS vergleichbar zw. Split-Course-RChT und alleiniger RT Höhere °III/°IV-Tox. in beiden RChT-Armen	Simultane RChT als beste nichtop. Therapie
Cooper, NEJM 2004, RTOG 95–01	Phase-III-Studie , 459 Pat., HNSCC mit Risikofaktoren (ECE, R1, ≥ 2 LK) Adjuvant	Resektion <i>Random: adj. RT (2/60–66 Gy) vs. adj. RChT (s. o. + Cisplatin 100 mg/m², d1, d22, d43)</i>	Rolle der konkom. ChT zur adj. RT bei Hochrisikokonstellation	2-J-LRC: 82 % (RChT) vs. 72 % (RT) Verbesserung von PFS, aber nicht OS! °III Tox: 77 % (RChT) vs. 34 % (RT) Update: Cooper, IJROBP 2012: • idem • Vorteil nur bei ECE o. R1, nicht bei N2b	Komb. adj. RChT bei Vorliegen von Risikofaktoren Etablierung von ECE u. R1 als Major Risk Factors (ggf. ≥ N2b)
Bernier, NEJM 2004, EORTC 22931	Phase-III-Studie , 343 Pat., HNSCC mit Risikofaktoren (ECE, R1, ≥ 2 LK) ADJUVANT	Resektion <i>Random: adj. RT (2/66 Gy) vs. adj. RChT (s. o. + Cisplatin 100 mg/m², d1, d22, d43)</i>	Rolle der konkom. ChT zur adj. RT bei Hochrisikokonstellation	5-J-PFS: 47 % (RChT) vs. 36 % (RT) 5-J-OS: 53 % (RChT) vs. 40 % (RT) Akute °III Tox: 31 % (RChT) vs. 18 % (RT)	Komb. adj. RChT bei Vorliegen von Risikofaktoren
Bernier Head Neck 2005	Kombinierte Analyse von RTOG (Cooper) u. EORTC (Bernier)			Vorteil der RChT bei ECE o. R+ Trend für St. III/IV, Pn+, LV+, Mundhöhle, Lkn in Level IV/V Kein Vorteil für ≥ 2 LK (als alleiniger RF)	Komb. adj. RChT bei ECE oder R1
Bonner, NEJM 2006	Phase-III-Studie , 424 Pat., lokal fortgeschr. Oropharynx-Ca.	<i>Random: RT (2/70 Gy) vs. RIT (400 mg/m² LD, 250 mg/m² ED Cetuximab weekly)</i>	Rolle von Cetuximab	5-J-OS: 46 % (RIT) vs. 36 % (RT) Keine generelle Zunahme der Tox. durch Cetuximab (außer Hauttox.: mögl. Marker für Therapieansprechen) Keine Bestimmung des EGFR-Status vor Therapie!	Exanthem °II mit besserem Outcome Vermutl. kein Nutzen für Hypopharynx-/Larynx-Ca

Tab. 37.3 Oro-/Hypopharynxkarzinom (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Vermorken, NEJM 2007, EORTC 24971	Phase-III-Studie , 358 Pat., inop. lokal fortgeschr. HNSCC	<i>Random: neoadj. TPF (Docetaxel u. Cis d1, 5-FU d1–5) vs. PF, q3w für 4 Zyklen, RT (66–74 Gy) bei Ansprechen</i>	Rolle der Taxane in der Induktions-ChT	mPFS: 11 Mon. (TPF) vs. 8 Mon. (PF) mOS: 19 Mon. (TPF) vs. 15 Mon. (PF) 6 % therapiebed. Todesfälle unter TPF (hohe Tox.!)	Verbesserung von OS und PFS durch Zusatz von Taxanen
Posner, NEJM 2007	Phase-III-Studie , 501 Pat., inop. lokal fortgeschr. HNSCC	<i>Random: neoadj. TPF (Docetaxel u. Cis d1, 5-FU d1–5) vs. PF, q3w für 4 Zyklen, konsol. RChT (Carbo)</i>	Rolle der Taxane in der Induktions-ChT	3-J-OS: 62 % (TPF) vs. 48 % (PF) mOS 71 Mon. (TPF) vs. 30 Mon. (PF) Mehr Tox. (v. a. hämatolog.)	Verbesserung des OS durch Zusatz von Taxanen
Budach, Green J 2015	Metaanalyse , 1.022 Pat., lokal fortgeschr. HNSCC		Rolle der Induktions-ChT	Keine Verbesserung von OS oder PFS TPF-Induktion, Cisplatin/Taxan während RT	Keine Verbesserung des Outcome durch Induktions-ChT
HPV-Status					
Ang, NEJM 2010	Retrospekt. Analyse , Pat. mit Oropharynx-Ca., Stadium III/IV	<i>Pat. unter normofrakt. u. akz. RT in Komb. mit Cis</i>	Einfluss des HPV-Status auf die Prognose	3-J-OS: 82 % (HPV+) vs. 57 % (HPV–) Rationale für Dosisdeeskalation bei HPV-pos. Tumoren (aktuell mehrere Phase-II-Studien: z. B. Chen, Lancet Oncol 2017)	HPV als starker unabh. prognostischer Marker für OS von Pat. mit Oropharynx-Ca.

Larynxkarzinom ➤ [Tab. 37.4.](#)**Tab. 37.4** Larynxkarzinom

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Forastiere, JCO 2012, RTOG 91–11	Phase-III-Studie , 547 Pat. mit T3/4 glott. u. supraglott. Larynx-Ca.	<i>Random: Induktion PF+RT (2/70 Gy) vs. RChT (2/70 Gy + Cis 100 mg/m² 3 x) vs. RT (2/70 Gy)</i>	Rolle zusätzlicher ChT bei fortgeschr. Larynx-Ca.	Laryngektomie-free Survival (LFS) als Endpunkt Vorteil im LFS durch beide ChT-Regimes Trend zu schlechterem OS bei konkom. ChT Larynxerhalt am besten bei konkom. ChT Kein Unterschied d. Larynxerhalts zw. RT u. Induktion+RT	Guter Larynxerhalt durch prim. RChT Initiale Publ. (NEJM 2003): weniger Met. durch ChT

Tab. 37.4 Larynxkarzinom (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Weitere Studien zum Larynxerhalt	VA Larynx Trial , Veterans Administration, NEJM 1991	<i>Random: Induktion + RT vs. OP + adj. RT</i>	St. III/IV	2 J.: 64 %, kein Unterschied zw. d. Gruppen (Salvage-Laryngektomie: 56 % der T4-Pat.)	
	EORTC 24891 , Lebeuvre, JNCI 1996	<i>Random: Induktion + RT vs. OP + adj. RT</i>	Sinus piriformis	3 J.: 42 %, kein Unterschied im OS nach 5 u. 10 J.	
	GORTEC 2000–01 , Pointreau, JNCI 2009	<i>Random: PF + R(Ch) T vs. TPF + R(Ch)T</i>	St. III/IV	3 J.: 70 % (TPF) vs. 58 % (PF) – sig. Tumoransprechen durch TPF verbessert	
	GETTEC , Richard, Oral Oncol 1998	<i>Random: OP + RT vs. Induktion + RT (bei Respondern)</i>	St. III	2-J-OS: 84 % (OP) vs. 69 % (RT) – sig. Larynxerhalt 42 % nach RChT	

37.3 Bronchialkarzinom

NSCLC > [Tab. 37.5](#).

Tab. 37.5 NSCLC

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
SBRT					
Chang, Lancet Oncol 2015, STARS/ROSEL	Metaanalyse (STARS/ROSEL Trials), 58 Pat., T1–2 (< 4 cm) N0	<i>Random: OP + LNE vs. SBRT</i>	Vergleich OP mit SBRT	OS 95 % (SBRT) vs. 79 % (OP) – sig. Tox. höher im OP-Arm (1 Todesfall)	Geringe Pat.zahl Vergleich RT mit offener Thorakotomie (VATS heute Standard)
Timmerman, JAMA 2010, RTOG 02–36	Phase-II-Studie , 59 Pat., T1–2 (< 5 cm) N0 M0	<i>SBRT (3 × 18 Gy)</i>	Rolle der SBRT	3-J-LC: 91 % 3-J-DFS: 48 % 3-J-OS: 56 %	SBRT mit sehr guten Kontrollraten im St. I/II
Primäre Radio(chemo)therapie					
Bradley, Lancet Oncol 2015, RTOG 06–17	Phase-III-Studie , 544 Pat., St. IIIA/B (inop.)	<i>Random: RT (2/60 Gy) + Carbo/Paclitax. vs. RChT (60 Gy) + Cetuximab vs. RT (74 Gy) vs. RChT (74 Gy) + Cetuximab</i>	Rolle der Dosis- eskalation bei der RChT	mOS: 29 Mon. (60 Gy) vs. 20 Mon. (74 Gy) – sig. Mehr RT-ass. Todesfälle nach 74 Gy (8 vs. 3) Tox. in beiden RT-Armen vergleichbar (mehr Ösophagitis im 74 Gy-Arm) Kein Vorteil durch Cetuximab Update: Chun, JCO 2017: IMRT mit geringeren Raten an Pneumonitis u. geringeren Herzdosen	Nachteil einer Dosis- eskalation bei konkom. ChT Einsatz von IMRT empfehlenswert Perez (Cancer, 1980): Etablierung von 60 Gy

Tab. 37.5 NSCLC (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Saunders, Lancet 1997, CHART	Phase-III-Studie , 563 Pat., NSCLC St. I–III (30 % St. I, 65 % St. IIIA)	<i>Random: 3 × /d 1,5 Gy/54 Gy (12 konsek. d) vs. 2/60 Gy</i>	Rolle der Hyperfrakt./ Akzelerierung	2-J-OS 29 % (54 Gy) vs. 20 % (60 Gy) Größter Vorteil für PEC: 33 % vs. 19 % Dysphagie: 19 % (54 Gy) vs. 3 % (60 Gy) Update: Saunders, Radiother Oncol 1999: idem CHARTWEL-Studie (Baumann, Green J, 2011): kein Unterschied zw. 3 × 1,5/60 Gy vs. 2/66 Gy	CHART (Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy)
Curran, JNCI 2011, RTOG 94–10	Phase-III-Studie , 610 Pat., NSCLC St. III	<i>Random: konkom. RChT (1,8/63 Gy) vs. sequ. RChT vs. hyperfrakt. akz. RChT (2 × 1,2/69,6 Gy); konkom. Cis 100/ Vinblastin 5</i>	Timing von RT und ChT	5-J-OS: 16 % (sim. normofrakt.) vs. 10 % (sequ.) vs. 13 % (hyperfrakt. akz.)	Konkomitante normofraktionierte RChT als Standard
V. Meerbeeck, JNCI 2007, EORTC 08941	Phase-III-Studie , 579 Pat., St. IIIA (T1–3 cN2)	Neoadj.-ChT (3 Z Pt-basiert) <i>Random: RT vs. OP</i>	OP oder RT nach Induktions-ChT	OS u. PFS in beiden Armen vergleichbar 40 % im OP-Arm mit zus. RT TX-ass. Letalität 0,5 % (RT) vs. 4 % (OP)	RT nach Ansprechen auf neoadj. ChT als Standard (geringe Tox.)
Chemotherapie zur primären RT					
Aupérin, JCO 2010	Metaanalyse , 1.205 Pat., lokal fortgeschr. NSCLC		Timing von RT und ChT	Abs. Nutzen für 5-J-OS 4,5 % durch konkom. ChT Verbesserung der LC; dagegen DM idem	Verbesserung des OS durch konkom. RChT, v. a. durch erhöhte LC
Aupérin, Ann Oncol 2006	Metaanalyse , 1.764 Pat., lokal fortgeschr. NSCLC		Rolle der zusätzl. ChT zur RT	Abs. Nutzen für 2-J-OS 4 % durch RChT Überlegenheit von Cis/Eto ggü. Cis mono	Simultane RChT als Standard
Postoperative Radiotherapie (PORT)					
[no author], Lancet 1998, PORT	Metaanalyse , 2.128 Pat., R0-Resektion		Rolle der mediastinalen PORT	5-J-OS 55 % (Obs.) vs. 48 % (PORT) rel. Mortaliätsanstieg durch PORT um 21 % Nachteil nur für St. I/II u. N0–1, nicht für N2	Keine PORT im St. I/II N0–1 PORT ggf. für N2
Lally, JCO 2006, SEER	Metaanalyse (SEER) , 7.465 Pat., NSCLC St. II/III		Rolle der mediastinalen PORT	N0: 5-J-OS: 41 % vs. 31 % (PORT) N1: 5-J-OS: 34 % vs. 30 % (PORT) N2: 5-J-OS: 20 % vs. 27 % (PORT)	Verbessertes OS durch PORT bei N2 Potenzieller Nachteil durch PORT bei N0/1
Robinson, JCO 2015	Metaanalyse (NCDB) , 4.483 Pat., NSCLC St. III (pN2)		Rolle der mediastinalen PORT	mOS 41 Mon. (Obs.) vs. 45 Mon. (PORT)	Verbessertes OS durch PORT bei pN2 nach R0-Resektion

Tab. 37.5 NSCLC (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Douillard, Lancet Oncol 2006, ANITA	Phase-III-Studie , 804 Pat., NSCLC St. IB (nur T2N0)–IIIA	Resektion <i>Random: adj. ChT (Cis 100 + Vinorelbin 30) vs. Obs., ggf. RT bei N+</i>	Rolle der mediastinalen PORT (eigentl. Rolle der adj. Chemo im Stadium IB–IIIA)	mOS 66 Mon. (ChT) vs. 44 Mon. (Obs.) Vorteil v.a. für St. II u. IIIA Hohe Tox. (nur 50 % mit kompl. ChT) 28 % d. Pat. bestrahlt Update: Douillard, IJROBP 2008: verbessertes OS bei N2-Pat. (unab. v. ChT)	Adj. ChT im St. IIIA Adj. RT bei N2
Neoadjuvante Radio(chemo)therapie					
Warram, Cancer 1975	2 Studien: 993 Pat., NSCLC	Operabel: <i>neoadj. RT + OP vs. prim. OP</i> Inoperabel: <i>neoadj. RT + OP vs. prim. RT</i>	Rolle der OP nach RT	Operabel: kein OS-Vorteil durch neoadj. RT Inoperabel: kein OS-Vorteil durch nachgeschaltete OP	Primäre OP für operable Pat. Alleinige R(Ch)T für inoperable Pat.
Thomas, Lancet Oncol 2008, GLCCG	Phase-III-Studie , 558 Pat., NSCLC St. IIIA/B	<i>Random: neo-adj. ChT (Cis./Eto) + OP + RT (54 Gy/68,4 Gy) vs. neoadj. ChT + RChT (45 Gy bid + Carbo/Vindesin) + OP + RT (bei N+)</i>	Vergleich von neoadj. RChT und neoadj. ChT	pCR/PR 60 % (RChT) vs. 20 % (ChT) PFS vergleichbar (mPFS 10 Mon.) TX-ass. Letalität: 14 % (RChT) vs. 6 % (ChT)	Kein Vorteil für neoadj. RChT Keine Pneumonektomie nach RChT (Tox.) Cis eigentl. Standard
Albain, Lancet 2009, INT 0139	Phase-III-Studie , 396 Pat., St. IIIA (cT1–3 cN2)	<i>Random: prim. RChT (61 Gy + Cis/Eto) vs. neoadj. RChT (45 Gy + Cis/Eto) + OP</i>	Rolle der OP nach RT	5-J-OS vergleichbar (20 vs. 27 Mon. – n.s.) 5-J-PFS: 11 % (RChT) vs. 22 % (OP) TX-ass. Letalität: 2 % (RChT) vs. 8 % (OP)	Kein Überlebensvorteil durch Pneumonektomie nach RChT (Tox.; vgl. Thomas et al.)
Pless, Lancet 2015, SAKK	Phase-III-Studie , 232 Pat., St. IIIA (N2)	<i>Random: neoadj. ChT (Cis/Doce) + OP vs. neoadj. seq. RChT (44 Gy nach ChT) + OP</i>	Vergleich von neoadj. RChT und neoadj. ChT	Kein Unterschied in pCR u. R0-Resektionsrate mOS 37 Mon. (RChT) vs. 26 Mon. (ChT) – n.s. mEFS 13 Mon. (RChT) vs. 12 Mon. (ChT)	

SCLC > Tab. 37.6.

Tab. 37.6 SCLC

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Limited Disease					
Pignon, NEJM 1992	Metaanalyse , 2.140 Pat., LD-SCLC		ChT vs. RChT	3-J-OS 14 % (RChT) vs. 9 % (ChT) Vorteil v.a. bei Pat. < 55 J.	5 % OS-Vorteil durch RChT
Murray, JCO 1993, NCIC	Phase-III-Studie , 308 Pat., LD-SCLC	ChT (3 Z CAV/3 Z ED alternierend) <i>Random: RT zum 1. vs. 6. Zyklus ChT (2,67/40 Gy)</i>	Timing von ChT und RT	Verbessertes OS u. PFS durch frühsimultane RChT weniger Hirnmet. bei frühsimultaner RChT Aber: kein Unterschied der LC!	Frühsimultane RChT als Standard Mehrere Studien ohne Vorteil (sehr heterogenes Design)

Tab. 37.6 SCLC (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Turrisi, NEJM 1999, INT 0096	Phase-III-Studie , 417 Pat., LD-SCLC	<i>Random: RChT (2 × 1,5/45 Gy) vs. RChT (1,8/45 Gy)</i>	Rolle der hyperfrakt. RChT	mOS 23 Mon. (hyperfrakt.) vs. 19 Mon. 5-J-OS 26 % (hyperfrakt.) vs. 16 % °III-Ösophagitis 27 % (hyperfrakt.) vs. 11 % Jeremic, JCO 1997: frühsim. auch bei haRT	Unterdosierung im Kontrollarm
Sundstrom, JCO 2002	Phase-III-Studie , 436 Pat., LD- u. ED-SCLC	<i>Random: Cis/Eto vs. Cyclo/Epirub/ Vincr</i>	Frage nach optimaler ChT	2-J-OS 15 Mon. (CE) vs. 10 Mon. (CEV) Vorteil nur für LD	Cis/Eto als Standard (v. a. bei LD)
Extensive Disease					
Slotman, Lancet 2015	Phase-III-Studie , 295 Pat., ED-SCLC mit PR/CR nach ChT (auch M1)	Chemotherapie <i>Random: RT (3/30 Gy) vs. Obs.</i>	Rolle der thorakalen RT bei ED	2-J-OS 13 % (RT) vs. 3 % (Obs.) 6-Mon.-PFS 24 % (RT) vs. 7 % (Obs.)	Thorakale RT nach gutem Ansprechen auf initiale ChT (keine Hirnmet.!)
Jeremic, JCO 1999	Phase-III-Studie , 210 Pat., ED-SCLC mit PR/CR nach ChT (CR bei M1!)	Chemotherapie <i>Random: RChT (2 × 1,5/54 Gy) vs. ChT</i>	Rolle der thorakalen RT bei ED	5-J-OS 9 % (RChT) vs. 4 % (ChT) – sig. LC u. DM vergleichbar	Thorakale RT nach gutem Ansprechen auf initiale ChT (keine Met.!)
Prophylaktische Ganzhirn-RT					
Aupérin, NEJM 1999	Metaanalyse , 987 Pat., LD-SCLC mit CR	<i>PCI vs. Obs.</i>	Rolle der PCI bei LD	3-J-OS: 21 % (PCI) vs. 15 % (Obs.) 3-J-Risiko für Hirnmet: 33 % (PCI) vs. 59 % Probleme: verschiedene Regimes (1 × 8 – 20 × 2 Gy); unklare Def./Validierung von CR	Weitgehend klinisches Assessment von Hirnmet. Kein präther. MRT!
Slotman, NEJM 2007, EORTC	Phase-III-Studie , 286 Pat., ED-SCLC mit CR/PR	Primär-TX mit CR/PR <i>Random: PCI vs. Obs.</i>	Rolle der PCI bei ED	1-J-OS: 27 % (PCI) vs. 13 % (Obs.) 1-J-Risiko für Hirnmet: 15 % (PCI) vs. 40 % Höhere Tox. durch PCI	Verbesserung von DFS u. OS bei ED durch PCI Kein präther. MRT!
Takahashi, Lancet Oncol 2017	Phase-III-Studie , 224 Pat., ED-SCLC mit CR/PR	Primär-TX mit CR/PR <i>Random: PCI vs. Obs.</i>	Rolle der PCI bei ED	mOS: 11,6 Mon. (PCI) vs. 13,7 Mon. (Obs.) Höhere °III-Tox. nach PCI MRT-Staging und MRT-basiertes Follow-up	Kein Vorteil der PCI bei ED-SCLC bei regelmäßigen MRT-Kontrollen

37.4 Ösophaguskarzinom

Ösophaguskarzinom > Tab. 37.7.

37

Tab. 37.7 Ösophaguskarzinom

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Neoadjuvante und perioperative Chemotherapie					
Gebski, Lancet Oncol 2007	Metaanalyse , 1.209 Pat. (18 Studien)		Rolle neoadj. Therapien	Verbessertes OS durch neoadj. RChT für Adeno- und PE-Ca. Verbessertes OS durch neoadj. ChT nur für Adeno-Ca. Update: Sjoquist, Lancet Oncol 2011: kein klarer Vorteil neoadj. RChT gegenüber ChT	Vorteil der neoadj. ChT nur für Adeno-Ca. Vorteil der neoadj. RChT für alle Histologien
Cunningham, NEJM 2006, MAGIC trial	Phase-III-Studie , 503 Pat., Magen-Ca. (75 %), AEG/Adeno-Ca. d. Ösophagus, St. II	<i>Random: OP vs. 3 × neoadj./3 × adj. ChT (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU) + OP</i>	Rolle der perioperativen ChT	5-J-OS: 36 % (ChT) vs. 23 % (OP) Vorteil für Downstaging u. R0-Resektionen Nur 40 % komplette Therapie (hohe Tox.!)	Verbessertes OS durch periop. ChT Hohe Toxizität
Neoadjuvante Radiochemotherapie					
Van Hagen, NEJM 2012, CROSS trial	Phase-III-Studie , 366 Pat. mit Adeno- (75 %) u. PE-Ca. des Ösophagus, T1N1 o. T2–3 N0–1 u. Junctional Tumors	<i>Random: OP vs. neoadj. RChT (1,8/41,4 Gy) + Carboplatin (AUC2)/Paclitaxel 50 weekly + OP</i>	Rolle der neoadj. RChT	mOS 49 Mon. (RChT + OP) vs. 24 Mon. (OP) Verbesserte Raten an R0-Resektionen Periop. Toxizität gleich (> 90 % komplette TX) Update: Shapiro, Lancet Oncol 2015: PE-Ca. profitieren mehr von neoadj. RChT (Vervierfachung des mOS vs. Verdoppelung für Adeno-Ca.)	pCR (ypT0N0) eher bei PEC als Adeno-Ca. (49 vs. 23 %) 60 % distale Ösophagus-Ca.
Stahl, JCO 2005	Phase-III-Studie , 172 Pat., PEC (T3–4 N0–1 M0)	<i>Random: Ind.-ChT (5-FU, Leucovorin, Eto, Cis) + neoadj. RChT (40 Gy) mit Cis/Eto + OP vs. Ind.-ChT + prim. RChT (50 + 15 Gy bid/60 Gy + 2 × 4 Gy Brachy)</i>	Rolle der OP nach neoadj. Induktions-ChT u. RChT	Kein Unterschied im OS Verbesserung von LC u. PFS durch OP Ansprechen auf Induktions-ChT verbessert das Überleben unabhängig von OP	pCR (ypT0N0) nach Induktions-ChT als prognostisch günstiger Faktor
Tepper, JCO 2008, CALGB 9781	Phase-III-Studie , 56 Pat. mit Ösophagus-Ca.	<i>Random: OP vs. neoadj. RChT (50,4 Gy) + Cis/5-FU (w1 u. 5) + OP</i>	Rolle der neoadj. RChT	5-J-OS: 39 % (RChT + OP) vs. 16 % (OP) 40 % pCR nach neoadj. RChT	Stellenwert der neoadj. RChT mit Cis/5-FU

Tab. 37.7 Ösophaguskarzinom (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Definitive Radiochemotherapie					
Bedenne, JCO 2007, FFCD 9102	Phase-III-Studie , 259 Pat., PEC (T3 N0–1)	RChT (2/46 Gy) mit Cis/5-FU <i>Random: OP vs. add. 20 Gy + 3 Z Cis/5-FU</i>	Rolle der OP nach Ansprechen auf neoadj. RChT	Kein Unterschied im OS: PFS im OP-Arm besser Höhere 3-Mon.-Mortalität im OP-Arm (9 vs. 1 %)	Nach Ansprechen auf RChT kein Vorteil durch nachgeschaltete OP
Cooper, JAMA 1999, RTOG 85–01	Phase-III-Studie , 196 Pat., inop. Ösophagus-Ca. (T1–3 N0–1 M0)	<i>Random: def. RT (64 Gy) vs. RChT (50 Gy) + Cis/5-FU</i>	Rolle der primären RChT	5-J-OS: 26 % (RChT) vs. 0 % (RT) Therapie nur bei 68 % d. Pat. komplettiert (hohe Tox.!)	Einzige Studie mit verbessertem OS nach primärer RChT
Minsky, JCO 2002, INT0123, RTOG 94–05	Phase-III-Studie , 236 Pat., inop. Ösophagus-Ca. (T1–4 N0–1 M0)	<i>Random: def. RChT (1,8/50,4 Gy) vs. RChT (1,8/64,8 Gy) Jeweils Cis/5-FU</i>	Rolle der Dosis-escalation	OS u. LRR vergleichbar Mehr behandlungssass. Todesfälle (10 vs. 2 %): Studie nach Interimsanalyse gestoppt	Keine Indikation zur Dosisescalation
Conroy, Lancet Oncol 2014, PRODIGE5/ACCORD17	Phase-III-Studie , 267 Pat., Ösophagus-Ca. St. I-IVA	<i>Random: RT (2/50 Gy) + 4 Z Cis 75/5-FU 1.000 vs. RT + 4 Z FOLFOX (3 × konkom.): Oxali 85, LV 200, 5-FU 1.600</i>	Rolle verschiedener ChT-Regimes	PFS und OS vergleichbar mehr Tox. im Cis/5-FU-Arm – n.s. Toxizitäten spez. für Platinkomponente	FOLFOX u. Cis/5-FU gleichwertig bzgl. PFS Wahl des Schemas nach Tox.-Profil und Vorerkrankungen
Brachytherapie					
Gaspar, Cancer 2000, RTOG 92–07	Phase-I/II-Studie , 49 Pat., Ösophagus-Ca. (T1–2 N0–1)	<i>RChT (2/50 Gy) + Cis/5-FU + BRTH (3 × 5 Gy)</i>	Rolle der Brachytherapie zur Dosisescalation	24 % ⁹⁰ IV Toxizität, 10 % behandlungssass. Todesfälle 12 % Fisteln 92 % SCC, 8 % Adeno-Ca.	Keine Empfehlung zur Brachytherapie zur Dosisescalation wegen hoher Tox.

37.5 Magenkarzinom

Magenkarzinom > [Tab. 37.8](#).

Tab. 37.8 Magenkarzinom

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Adjuvante Radiochemotherapie					
MacDonald, NEJM 2001, INT0116 (SWOG 9008)	Phase-III-Studie , 556 Pat., R0-resezierte Magen-Ca. (80 %), AEG (20 %), St. IB – IV M0	R0-Resektion (D0–2) <i>Random: OP vs. OP + adj. RChT (1,8/45 Gy) mit 5 Zyklen 5-FU/Leucovorin (Z2–3 während RT)</i>	Rolle der adj. RChT	mOS 27 Mon. (OP) vs. 36 Mon. (OP + RChT) Verbesserung des PFS Kein Vorteil für diffuse Histologie Kritik: Therapie nur in 64 % komplettiert Nur 10 % D2-LK-Dissektion (54 % D0)	Vorteil der adj. RChT Inadäquate OP-Techniken (nur 10 % der Pat. mit D2-LK-Dissektionen)

Tab. 37.8 Magenkarzinom (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Kim, IJROBP 2005	Phase-III-Studie , 990 Pat., Magen-Ca.	<i>Random: OP (+ D2) vs. OP (+ D2) + RChT (analog INT0116)</i>	Rolle der adjuvanten RChT	mOS 63 Mon. (OP) vs. 95 Mon. (OP + RChT) Verbesserung des PFS	Vorteil der adj. RChT
Lee, JCO 2012, ARTIST	Phase-III-Studie, 458 Pat., D2-diss. Magen-Ca.	D2-Resektion Random: postop. ChT mit 6 Z Capecitabine 2000 d-14/ Cis 60 d1 q3w vs. postop. 2 Z ChT, dann RChT mit Cap., dann 2 Z ChT	RChT vs. ChT in der Adjuvanz	Vergleichbares DFS und OS Besseres DFS nach RChT bei N+ Pat. u. Pat. mit intest. Subtyp (Lauren) Update: Park, JCO 2015: • idem • ARTIST II Trial zum Vgl. der Regimes bei N+ (rekrutiert gerade)	Fraglicher Nutzen der adj. RChT vs. ChT Bessere OP-Technik im asiatischen Raum (vgl. MacDonald), daher besseres Outcome im OP-Arm
Perioperative Chemotherapie					
Cunningham, NEJM 2006, MAGIC trial	Phase-III-Studie , 503 Pat., Magen-Ca. (75 %), AEG/Adeno-Ca. d. Ösophagus, St. II-IV	<i>Random: alleinige OP vs. 3 × neoadj./3 × adj. ChT (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU) + OP</i>	Rolle der perioperativen ChT	5-J-OS: 36 % (ChT) vs. 23 % (OP) Vorteil für Downstaging u. R0-Resektionen Nur 40 % komplette TX (hohe Tox.!) Gleiche Ergebnisse in der franz. ACCORD07-Studie (bisher nur als Abstract)	Unterschied zu MacDonald: alle Pat., nicht nur R0-resezierte Heterogenes Kollektiv

37.6 Pankreaskarzinom

Pankreaskarzinom > [Tab. 37.9](#).

Tab. 37.9 Pankreaskarzinom

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Adjuvante Therapie					
GITSG, Cancer 1987, GITSG	Phase-II/III-Studie , 43 Pat. mit Pankreas-Ca.	<i>Random: OP vs. OP + 40 Gy (Split Course) + 5-FU</i>	Rolle der adj. RChT	mOS 11 Mon. (OP) vs. 21 Mon. (adj. RChT)	Vorzeitiger Studienabbruch bei Überlebensvorteil
Neoptolemos, NEJM 2004, ESPAC-1	Phase-III-Studie , 289 Pat. mit Pankreas-Ca.	<i>Random: 2 × 20 Gy RChT (5-FU) vs. 5-FU vs. RChT + 5-FU Erhaltung vs. Obs.</i>	Rolle der adj. Therapie	OS verbessert durch adj. ChT Kein Vorteil durch RChT	Geringe Aussagekraft durch Crossover und nicht berücksichtigte Background-Therapien
Oettle, JAMA 2013, CONKO-001	Phase-III-Studie , 368 Pat. mit Pankreas-Ca. (R0/1)	<i>Random: adj. Gemcitabine vs. Obs.</i>	Rolle der adj. Therapie	DFS 13 (Gem) vs. 7 Mon. (Obs.) – sig. 5-J-OS 20 (Gem) vs. 10 % (Obs.) – sig.	Adj. Therapie auch nach Komplettresektion

Tab. 37.9 Pankreaskarzinom (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Primäre Radiochemotherapie					
Loehrer, JCO 2011, ECOG	Phase-III-Studie , 74 Pat. mit Pankreas-Ca.	<i>Random: adj. Gem vs. adj. RChT (50,4 Gy) mit Gem</i>	Rolle der RT	mOS 9 (ChT) vs. 6 Mon. (RChT) – sig. Mehr Grad IV/V-Tox durch RChT Kein Unterschied in der Lebensqualität	
Hammel, JAMA 2016, LAP-07	Phase-III-Studie , 449 Pat. mit Pankreas-Ca.	<i>Random: Gem vs. Gem + Erlotinib, 2. Random: ChT Erhaltung vs. RChT (54 Gy) + 5-FU</i>	Rolle der RT bei Respondern	Kein Vorteil für Erlotinib Kein Unterschied im OS zw. ChT u. RChT (16 vs. 15 Mon.) Verbesserung von LC u. therapiefreiem Intervall durch RChT	CONKO-007-Studie mit verbesserter konkomitanter ChT ausstehend

37.7 Rektumkarzinom

Rektumkarzinom > [Tab. 37.10](#).

Tab. 37.10 Rektumkarzinom

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Präoperative Kurzzeit-Radiotherapie					
Kapiteijn, NEJM 2001, Dutch Colorectal Cancer Group	Phase-III-Studie , 1.861 Pat., resektables Rektum-Ca.	<i>Random: neoadj. RT (5/25 Gy) + TME vs. TME allein</i>	Rolle der Kurzzeit-RT bei TME	Kein Unterschied im OS Höhere Rezidivraten ohne neoadj. RT (11 vs. 6 %) Höhere Spättox. nach neoadj. RT Kein Vorteil für Tumoren des ob. Drittels! Update: Peeters, Ann Surg 2007: idem Update: Van Gijn, Lancet Oncol 2011 (12a): Verbesserung des OS durch neoadj. RT (50 vs. 40 %) für Pat. in St. III mit neg. CRM	Halbierung der Rezidivrate durch RT Überlebensvorteil für Pat. in St. III mit negativem CRM Kein Vorteil für Tumoren des ob. Drittels (ggf. adj. ChT wie Kolon-Ca.)
Pahlman, NEJM 1997, Swedish Rectal Cancer Trial	Phase-III-Studie , 1.168 Pat., resektables Rektum-Ca.	<i>Random: neoadj. RT (5/25 Gy) + OP vs. OP allein</i> Keine TME!!!	Rolle der Kurzzeit-RT bei Nicht-TME-OP	Verbesserung des OS durch RT (nach 13 J.: 38 vs. 30 %) Höhere Rezidivraten ohne neoadj. RT V.a. Vorteil für unteres Drittel Kein Vorteil für St. I Update: Folkesson, JCO 2005: idem	Stadienunabhängige Verbesserung des OS Kein Vorteil für St. I OP nicht als TME (mittlerweile Standard!)

Tab. 37.10 Rektumkarzinom (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Präoperative Radiochemotherapie					
Rödel, Lancet Oncol 2012, CAO/ARO/AIO-04	Phase-III-Studie , 1.236 Pat., St. II (T3–4)/III (N+)	<i>Random: präop. RChT + adj. ChT (wie Sauer-Studie) vs. präop. RChT + 5-FU (d1–14, d22–35) + Oxali 50 (d1, 8, 22, 29) + adj. 8 Z 5-FU/Oxali</i>	Rolle von zus. Oxaliplatin	Verbesserung der pCR durch Oxali (17 vs. 13 %) °III/°IV-Tox. idem Update: Rödel, Lancet Oncol 2015: Verbesserung des DFS durch Oxali um 5 % °III/°IV-Tox. idem	Kein klarer Vorteil einer eskalierten Therapie
Bujko, Green J 2004	Phase-III-Studie , 316 Pat., cT3/4 tiefes Ca. (tastbar)	<i>Random: RT (5/25 Gy) + TME vs. RChT (1,8/50,4 Gy) + 5-FU Bolus + TME</i>	Vergleich Langzeit- und Kurzzeitschema	Besseres Downsizing durch RChT Weniger R1-Resektionen nach RChT Sphinktererhalt oder LC vergleichbar Update: Bujko, Br J Surg 2006: kein Unterschied in OS, LC oder Spättox.	Trans-Tasman Study: Design wie Bujko • Weniger Rezidive bei RChT • Gleiches OS
Prä- versus postoperative Radiotherapie					
Colorectal Cancer Collaborative Group , Lancet 2001	Metaanalyse , 8.507 Pat.		Vergleich präop. vs. postop. RChT	Bessere LC durch präop. als postop. RT Verbesserung des DFS Kein Unterschied zw. kurzem und langem Schema Vergleichbare Daten in Uppsala-Studie	
Sauer, NEJM 2004, CAO/ARO/AIO-94	Phase-III-Studie , 799 Pat., St. II (T3–4)/III (N+)	<i>Random: präop. RChT (1,8/50,4 Gy) + 5-FU 1000 (d1–5, d29–33) + TME + adj. 4 Z 5-FU 500 Bolus (d1–5) vs. TME + adj. RChT (50,4 + 5,4 Gy) + 5-FU</i>	Vergleich präop. vs. postop. RChT	Kein Unterschied im OS, DFS, DM LC besser durch neoadj. RChT °III/°IV-Tox geringer durch neoadj. RChT Vorteil für alle Drittel (vgl. Dutch Trial) Update: Sauer, JCO 2012: idem	
Sebag-Montefiore, Lancet 2009, MRC-CR07	Phase-III-Studie , 1.350 Pat., resektables Rektum-Ca.	<i>Random: neoadj. RT (25 Gy) + TME + ggf. ChT vs. TME + ggf. adj. RChT (45 Gy, 5-FU) bei CRM < 1 mm</i>	Vergleich präop. RT für alle vs. postop. RT nur für Risikopat.	LR geringer nach präop. Kurzzeit-RT (6 % abs. Reduktion) Verbesserung des DFS durch präop. RT OS vergleichbar in beiden Gruppen	Risk-adjusted Therapy (kann man RT weglassen?)
Postoperative Chemotherapie					
Gill, JCO 2004	Metaanalyse , 3.302 Pat., St. II/III	<i>5-FU-basierte ChT</i>	Rolle der adj. ChT	Verbesserung von DFS im St. II (univariat) Verbesserung von DFS und OS im St. III Vorteil für alle Subgruppen (multivariat)	S3-Leitlinie: Im St. II kann adj. ChT gegeben werden (v.a. bei RF: T4, Tumoreinriss, Notfall-OP, inadäqu. LNE)

Tab. 37.10 Rektumkarzinom (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Bosset, Lancet Oncol 2014, EORTC 22921	Phase-III-Studie , 1.011 Pat., T3/T4 resezierbar	<i>Random: neoadj. RT (1,8/45 Gy) vs. neoadj. RChT + 5-FU, jeweils mit Observation vs. adj. ChT (5-FU)</i>	Rolle der adj. ChT nach neoadj. R(Ch)T	Langzeit-Follow-up: vergleichbares OS und DFS in allen Armen Initial Bosset NEJM 2006: Verbesserte LC durch adj. ChT Kein Vorteil der ChT für OS	S3-Leitlinie: Nach neoadj. RChT soll adj. ChT gegeben werden (noch basierend auf erster Analyse)
Hofheinz, Lancet Oncol 2012	Phase-III-Studie , 401 Pat., St. II/III	<i>Neo- o. adj. RChT Random: Capecitabine 1650 vs. 5-FU (Bolus 500 adj. o. 1.000 d1–5/d29–33 neoadj.)</i>	Vergleich von 5-FU und Capecitabine	OS und LC vergleichbar Weniger DM in der Capecitabine-Gruppe Non-inferiority-Design	Gleichwertigkeit von 5-FU und Capecitabine

37.8 Analkarzinom

Analkarzinom > [Tab. 37.11](#).

Tab. 37.11 Analkarzinom

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Rationale für primäre Radiochemotherapie					
Nigro, Dis Colon Rectum, 1973	Case Report , 3 Pat. mit neoadj. RChT	<i>RT (30–35 Gy) + Mito/5-FU</i>		CR in allen 3 Pat. (2 × pCR, 1 × cCR) Update 1977: 7/12 Pat. mit pCR	Erste Erfahrungen mit RChT mit Mito/5-FU
Konkomitante Radiochemotherapie					
Bartelink, JCO 1997, EORTC	Phase-III-Studie , 110 Pat., T3–4 N0–3 o. T1–3 N1–3 (St. II/III)	<i>Random: RT (45 Gy + 15–20 Gy Boost nach 6 Wo.) vs. RChT (s. o.) + Mito/5-FU</i>	Rolle der konkom. RChT	Verbesserung von CR, LC, PFS durch konkom. ChT Verbesserung des kolostomie-freien Überlebens Kein Vorteil für OS	Mögl. fehlender Vorteil für OS durch 6-wöchige Pause vor Boost (akz. Repopulation?)
UKCCCR , Lancet 1996, ACT I	Phase-III-Studie , 585 Pat.	<i>Random: RT (45 Gy + 15–25 Gy Boost nach 6 Wo.) vs. RChT (s. o.) + Mito/5-FU</i>	Rolle der konkom. RChT	Verbesserung der 3-J-LC Kein Vorteil für OS	Mögl. fehlender Vorteil für OS durch 6-wöchige Pause vor Boost

Tab. 37.11 Analkarzinom (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Mitomycin C					
James, Lancet Oncol 2013, ACT II	Phase-III-Studie , 940 Pat., alle Stadien	RT (50,4 Gy) mit 5-FU <i>Random: Mito (12, d1) vs. Cis (60, d1 u. 29), jeweils mit und ohne Erhaltungs-ChT</i>	Cisplatin vs. Mitomycin C Rolle einer Erhaltungs-ChT	Vergleichbares OS in allen Gruppen Vergleichbare Toxizität Kein Vorteil durch Erhaltungs-ChT 90 % CR nach RChT! Update: Glynne Jones, Lancet Oncol 2017: pCR-Raten nach 26 Wo. deutl. gegenüber pCR-Raten nach 11 Wo. erhöht, daher Indikation zur Salvage-RT erst nach 26 Wo.	Mito/5-FU als Standard für die primäre RChT
Flam, JCO 1996, RTOG 87–04	Phase-III-Studie , 291 Pat.	<i>Random: RChT (45 Gy) + 5-FU vs. RChT (s. o.) + Mito/5-FU</i> Bei nCR in Biopsie 9 Gy Boost nach 6 Wo.	Rolle von Mitomycin	Verbesserung von CR und Kolostomierate Keine Verbesserung im OS	Mögl. fehlender Vorteil für OS durch 6-wöchige Pause vor Boost Risikoadaptiertes Vorgehen
Gunderson, JCO 2012, RTOG 98–11	Phase-III-Studie , 644 Pat.	<i>Random: Ind. 2 Z Cis/5-FU + RChT (45–59 Gy) + 2 Z Cis/5-FU vs. RChT mit Mito/5-FU</i>	Cisplatin vs. Mitomycin-C	Verbessertes DFS u. OS durch Mitomycin Kein Unterschied für Kolostomien u. LR Initial Ajani, JAMA 2008: • Kolostomien geringer nach Mito/5-FU • Kein Unterschied im OS u. DFS	Mito/5-FU als Standard zur primären RChT

37.9 Blasenkarzinom

Blasenkarzinom > [Tab. 37.12](#).

Tab. 37.12 Blasenkarzinom

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Mak, JCO 2014, RTOG	Metaanalyse , 6 RTOG-Studien, 468 Pat., muskelinvasives Ca. (T2 – 4a NO)	<i>Blasenerhaltende Therapie</i>	Rolle der blasenerh. Therapie	OS 57 % und 36 % nach 5 u. 10 J. Geringe Zahl an Rezidiven Vergleichbarkeit mit modernen Zystektomie-Kohorten Heterogenität d. Therapie (RT, RChT, ChT)	TUR-B + RChT als Alternative zur Zystektomie bei T2–4a NO
Rödel, JCO 2002	Retrospektiv , 415 Pat., T1–4 (80 % ≥ T2)	<i>TUR-B + RT/RChT</i>	Rolle der blasenerh. Therapie	Blasenerhalt in 80 % möglich CR bei 72 % der Pat. RF: niedriges T-Stadium, RO-TUR-B	

Tab. 37.12 Blasenkarzinom (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Weiss, JCO 2006	Retrospektiv , 141 Pat., Hochrisiko-T1	<i>TUR-B + RT/RChT</i>	Rolle der blasenerh. Therapie	CR bei 88 % der Pat. Gute Blasenfunktion bei 70 % der Pat.	Risikofaktoren: G3, begl. Tis, Tumormgröße > 5 cm, Multifokalität, multiple Rezidive
Konkomitante Chemotherapie					
James, NEJM 2012, BC2001	Phase-III-Studie , 360 Pat., muskelinvasives Ca.	<i>Random: RT (55–64 Gy) vs. RChT (5-FU 500 d1–5, d16–20 + MMC 12 d1)</i>	Rolle der konkom. ChT mit Mitomycin C	2-J-DFS 67 % (RChT) vs. 54 % (RT) Kein Unterschied im 5-J-OS	
Coppin, JCO 1996, NCIC	Phase-III-Studie , 99 Pat., T2–T4b	Prim. RT o. neo-adj. RT+ Zystektomie <i>Random: konkom. Cis 100 3 Z vs. RT allein</i>	Rolle der konkom. ChT mit Cisplatin	Verbesserung der LC Keine Verbesserung des OS	

37.10 Prostatakarzinom

Prostatakarzinom > [Tab. 37.13](#).

Tab. 37.13 Prostatakarzinom

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Wahl der Therapie					
Bill-Axelsson, NEJM 2011, SPCG-4	Phase-III-Studie , 695 Pat., T1/2-Tumoren Prä-PSA-Ära	<i>Random: rad. Prostatektomie vs. Watchful Waiting (inkl. unstrukt. Surveillance)</i>	Rolle d. OP bei frühen Tumoren (DRU)	15-J-OS: 15 % (OP) vs. 21 % (www) Besseres OS nur bei jüngeren Pat. (< 65 J.) Nutzen in allen Risikogruppen (low/high) Update: Bill-Axelsson, NEJM 2014: abs. 11 % OS-Vorteil nach 23 J.	Vorteil d. OP bei jüngeren Pat. Diagnose per DRU
Wilt, NEJM 2012, PIVOT	Phase-III-Studie , 731 Pat., T1/2-Tumoren PSA-Ära	<i>Random: rad. Prostatektomie vs. Watchful Waiting (inkl. unstrukt. Surveillance)</i>	Rolle d. OP bei frühen Tumoren (PSA)	Kein Unterschied im 12-J-OS (Diff. ca. 3 %) Ggf. Vorteil für Intermed.-/High-Risk-PCa. Ggf. Vorteil für PSA > 10 ng/ml	Kein sicherer Vorteil d. OP nach PSA-diagnostiziertem PCa. Diagnose per PSA
Kupelian, IJROBP 2004	Retrospektiv , 2.991 Pat., T1/2-Tumoren	<i>RPE vs. RT (< 72 Gy) vs. RT (> 72 Gy) vs. LDR-BRTH vs. LDR + EBRT</i>	Optimale Therapie bei frühen Tumoren	Biochem. RFS 81 % (RPE), 51 % (< 72 Gy), 81 % (> 72 Gy), 83 % (BRTH), 77 % (BRTH + EBRT) Prädiktoren: PSA, Gleason-Score, Jahr der Therapie	RT mit Dosen > 72 Gy

Tab. 37.13 Prostatakarzinom (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Akakura, Jpn. JCO 2006	Phase-III-Studie , 100 Pat., T2b-T3 N0	<i>Random: RPE + AHT vs. RT (40–50 Gy + 20 Gy Boost) + AHT</i>	Optimale Therapie bei lokal fortgeschr. Tumoren	Kein Unterschied von OS, PFS, LRR Keine Überlegenheit von OP gegenüber RT Inkontinenzrate 40 % (OP) vs. 10 % (RT) Impotenzrate ca. 100 % durch AHT	Gleichwertigkeit von OP u. RT für lok. fortgeschr. PCa. Zu geringe RT-Dosen
Hamdy, NEJM 2016, ProtecT	Phase-III-Studie , 1.643 Pat., lokalisiertes PCa	<i>Random: AS vs. RPE vs. RT (nach PSA-Screening)</i>	Rolle der einzelnen TX	Kein Unterschied im 10-J-OS Höhere Krankheitsprogression u. mehr Fernmetastasen in der AS-Gruppe Höchste Inkontinenz-/Impotenzraten in OP-Gruppe	Langzeit-FU steht noch aus
Rusthoven, JCO 2016, NCDB	Retrospektiv , 6.382 Pat., prim. met. PCa	<i>AHT vs. RT u. AHT</i>	Rolle der lokalen RT in der palliativen Situation	Verbessertes OS durch RT der Prostata zusätzlich zur AHT nach 5 J. OS-Vorteil in allen Subgruppen	Ggf. RT Prostata auch bei prim. met. Pat. (noch keine prospektiven Daten)
Resnick, NEJM 2013	Retrospektiv , 3.533 Pat., lokalisiertes PCa	<i>RPE vs. EBRT</i>	Funktionelles Outcome nach OP u. RT	OP mehr Inkontinenz/Impotenz nach 2 u. 5 J. RT mehr StuhlDrang nach 2 u. 5 J. Keine Unterschiede nach 15 J.	Angleichung der NW nach 15 J.
Dosis und Fraktionierung					
Viani, IJROBP 2009	Metaanalyse , 2.812 Pat., lokalisiertes PCa	<i>High-dose-RT (≥ 74 Gy) vs. Low-dose-RT (< 72 Gy)</i>	Rolle der Dosis-escalation	Verbesserung der biochem. LC/PFS, aber nicht des OS für alle 3 Risikogruppen Zunahme der GI-, aber nicht urogen. Tox.	
Kuban, IJROBP 2008, MD Anderson	Phase-III-Studie , 301 Pat., T1–3	<i>Random: prim. RT 70 Gy vs. 78 Gy</i>	Rolle der Dosis-escalation	Verbesserung von FFS, DM bei 78 Gy Kein Unterschied im OS Vorteil v. a. für PSA > 10 ng/ml Korr. von °II/°III-Rektumtox. mit % d. V70	Dose Response nur bei PSA > 10 < 25 % des Rektums sollten > 70 Gy erhalten
Dearnaley, Lancet Oncol 2016, CHHIP	Phase-III-Studie , 457 Pat., lokalisiertes PCa	<i>Random: RT 3/60 Gy vs. 2/74 Gy vs. 3/57 Gy</i> Non-inferiority	Rolle von Dosis-escalation und Hypofrakt.	Nichtunterlegenheit von 3/60 gegenüber 2/74 Gy Fehlende Nichtunterlegenheit von 3/57 Gy Toxizität vergleichbar für alle Arme	Niedrige Dosierung im Kontrollarm (S3-Leitlinie: 74–80 Gy)
Aluwini, Lancet Oncol 2016, HYPRO	Phase-III-Studie , 820 Pat., Intermed.-/High-risk-PCa.	<i>Random: RT 2/78 Gy vs. 3,4/64,6 Gy</i> Non-inferiority	Rolle der Hypofrakt.	Höhe GU- u. GI-Spättox. im hypofrakt. Arm Höhere $\geq$ °III-GU-Spättox. im hypofrakt. Arm Outcome noch ausstehend	Keine Nichtunterlegenheit der Tox. durch Hypofrakt.

Tab. 37.13 Prostatakarzinom (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Neoadjuvante/adjuvante Hormontherapie bei lokal begrenzten Karzinomen					
Jones, NEJM 2011	Phase-III-Studie , 1979 Pat., T1/2-Tumoren (Low-/Intermed.-risk)	<i>Random: RT (66,6 Gy) vs. RT + 2 Mon. neo./2 Mon. adj. AHT (Flutamid/Leuprorelin)</i>	Rolle d. Kurzzeit-AHT	Verbesserung des 10-J-OS um 5 % Verbesserung von DFS, LRR, DM Vorteil nur für Intermed.-, nicht für Low-risk niedrige Bestrahlungsdosis (66 Gy)	S3-Leitlinie: Kurzzeit-AHT kann bei lokalen Intermed.-risk-Tumoren gegeben werden
Horwitz, JCO 2008, RTOG 92-02	Phase-III-Studie , 1.554 Pat., T2c-T4	RT (65–70 Gy) + 4 Mon. Flutamid/Goserelin <i>Random: Obs. vs. 24 Mon. Goserelin</i>	Rolle der Kurz- und Langzeit-AHT	Verbesserung von DFS, LRR, DM Keine Verbesserung des 10-J-OS Vorteil für Langzeit-AHT bzgl. 10-J-OS nur bei Gleason-Score 8–10	Langzeit-AHT für alle High-risk-Pat. Unterdosierung der RT nach heutigen Standards
Zapatero, Lancet Oncol 2015, DART01/GICOR	Phase-III-Studie , 178 Pat., T1c-T3b N0	RT (76–82 Gy) + 2 Mon. Flutamid <i>Random: 4 Mon. vs. 24 Mon. Goserelin (ab 2 Mon. vor RT)</i>	Rolle der Kurz- und Langzeit-AHT	5-J-OS: 95 % (24 Mon.) vs. 86 % (4 Mon.) Vorteile für DFS u. DM Vergleichbare Toxizitäten Vorteil v. a. für High-risk-Ca.	Langzeit-AHT für alle High-risk-Pat. Modernes Kollektiv mit adäquater Dosierung
Neoadjuvante/adjuvante Hormontherapie bei lokal fortgeschrittenen/High-risk-Karzinomen					
Bolla, Lancet Oncol 2010, EORTC 22863	Phase-III-Studie , 415 Pat., T1/2 G3 o. T3/4 N0/1	RT (50 + 20 Gy Boost) <i>Random: Obs. vs. neoadj. Cyproteron (1 Mon.) + 3 J. Goserelin</i>	Rolle d. AHT bei High-risk-Tumoren	10-J-OS: 58 % (AHT) vs. 40 % (Obs.) – sig. Verbesserung von DFS Kein Anstieg der kardiovask. Tox.	Langzeit-AHT für alle lokal fortgeschr. o. High-risk-Pat.
Bolla, NEJM 2009, EORTC 22961	Phase-III-Studie , 1.113 Pat., lokal fortgeschr. PCa.	RT (50 + 20 Gy Boost) <i>Random: 6 Mon. Kompl. AHT vs. 3 J. (6 Mon. s. o. + 2,5 J. LHRH-Analoga)</i>	Dauer der AHT bei lokal fortgeschr. PCa.	6-J-OS 19 % (3 J.) vs. 15 % (6 Mon.) – sig.	Verbesserung des OS durch 3-jährige AHT um 4 %
Widmark, Lancet 2009, SPCG-7	Phase-III-Studie , 875 Pat., lokal fortgeschr. PCa.	<i>Random: 3 Mon. kompl. AHT + kont. Flutamid vs. AHT (s. o.) + RT</i>	Vergleich AHT mit primärer RT + ATH	10 % verbessertes OS durch RT + AHT Verbesserung der PSA-Rezidivraten Geringer Anstieg der Tox. durch RT + AHT Gleiche Ergebnisse bei Warde, Lancet 2011 (NCIC Trial)	RT + AHT als Primärtherapie beim lokal fortgeschr. PCa

Tab. 37.13 Prostatakarzinom (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Neoadjuvante/adjuvante Hormontherapie bei Salvage-Radiotherapie					
Shipley, NEJM 2017	Phase-III-Studie , 760 Pat., Rezidiv nach RPE	Salvage-RT <i>Random: Bicalutamid 24 Mon. vs. Placebo</i>	Rolle der AHT bei der Salvage-RT	Abs. Vorteil für 13-J-OS 5 % Tumorass. Mortalität nach 13 J. 6 % (AHT) vs. 13 % (Placebo) DM 15 % (AHT) vs. 23 % (Placebo) Höhere Rate an Gynäkomastie RT-assoziierte Tox. vergleichbar	Verbesserung des Überlebens durch AHT auch in der Salvage-Situation
Adjuvante Radiotherapie					
Thompson, J Urol 2009, SWOG	Phase-III-Studie , 425 Pat., pT3 N0 M0 R0/1	RPE <i>Random: Obs. vs. adj. RT (60–64 Gy)</i>	Rolle der adj. RT	Verbesserung des mOS um 2 J. Verbesserung von PFS u. DM Initial Thompson JAMA 2006: noch kein Vorteil im OS	Einzige Studie mit Verbesserung des mOS durch adj. RT
Bolla, Lancet 2012, EORTC 22911	Phase-III-Studie , 1.005 Pat., PCa mit RF (R1, T3a, T3b)	RPE <i>Random: Obs. vs. adj. RT (50 + 10 Gy)</i>	Rolle der adj. RT bei RF (R1/T3)	Verbesserung des bPFS, nicht aber des cPFS durch RT Höhere °III-Tox. durch RT (v.a. urogenital) Vorteil v.a. für R1 und Pat. < 70 J. Initial Bolla, Lancet 2005: Verbesserung des cPFS durch RT	Verbesserung des bPFS v.a. bei R1 und Pat. < 70 J. Niedrige RT-Dosen
Wiegel, JCO 2009, ARO 96–02	Phase-III-Studie , 385 Pat., pT3 N0, PSA << 0,01	RPE <i>Random: Obs. vs. adj. RT (2/60 Gy)</i>	Rolle der adj. RT	Verbesserung des bPFS durch adj. RT Prädiktoren: T3b, init. PSA > 10, Gleason-Score. ≥ 7, R1 Update: Wiegel, Eur Urol 2014: kein Vorteil für OS u. DM (underpowered)	Unterschied zu SWOG u. EORTC: PSA postop. nicht messbar (adj.!!!) Niedrige RT-Dosen
Brachytherapie					
Hsu, IJROBP 2010, RTOG 03–21	Phase-II-Studie , 129 Pat., T1c–T3b	<i>EBRT (1,8/45 Gy) + 2 × 9,5 Gy HDR-BRTH</i>	HDR-BRTH als Boost bei lokal begr./fortg. PCa	Gute Machbarkeit	Erste prospektive Studie zu HDR-BRTH
Hoskin, Radiother Oncol 2012	Phase-III-Studie , 218 Pat. mit PCa.	<i>Random: EBRT vs. EBRT + HDR-BRTH</i>	HDR-BRTH als Boost bei lokal begr./fortg. PCa.	Besseres DFS in BRTH-Gruppe Kein Unterschied im OS Kein Unterschied der Toxizitäten	
Morris, IJROBP 2017, ASCENDE-RT	Phase-III-Studie , 398 Pat., Intermed.-/ High-risk-PCa.	<i>Random: EBRT (46 Gy LAW, 78 Gy Prostata) vs. EBRT (46 Gy) + LDR-BRTH AHT für 12 Mon.</i>	LDR-BRTH als Boost bei Intermed.-/ High-risk-PCa	9-J-bPFS: 62 % (EBRT) vs. 83 % (LDR-BRTH) Vorteil des LDR-BRTH-Boosts sowohl für Intermed.- als auch High-risk-PCa. Kein Unterschied im OS	Geringere bPFS-Raten durch LDR-BRTH-Boost

37.11 Endometriumkarzinom

Endometriumkarzinom > Tab. 37.14.

Tab. 37.14 Endometriumkarzinom

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Creutzberg, Lancet 2000, PORTEC-1	Phase-III-Studie , 715 Pat., St. I (T1a G2–3, T1b G1–2)	Resektion (ohne LNE!) <i>Random: Obs. vs. adj. pelv. RT (46 Gy)</i>	Rolle der adj. RT bei Low-/Intermed.-risk-Pat.	5-J-LRR: 14 % (Obs.) vs. 4 % (RT) Kein Unterschied im OS Update: Nout, JCO 2011: • Weiter kein Unterschied im OS • DM vergleichbar • Mehr Tox: Inkontin. 15 % (Obs.) vs. 43 % (RT)	Keine EBRT für Low-/Intermed.-risk-Pat. in frühen Stadien RFs: Alter > 60 J., G3, FIGO IB (≥ 2 RF nötig)
Nout, Lancet 2010, PORTEC-2	Phase-III-Studie , 427 Pat., Intermed.-/High-risk-Ca. (T1a G3, T1b G2–3)	Resektion (ohne LNE!) <i>Random: adj. pelv. RT (46 Gy) vs. HDR-BRTH (3 × 7 Gy)</i>	Rolle der BRTH	Vergleichbare Raten an vag. u. pelv. Rez. DM-Raten vergleichbar 5-J-OS: 85 % (BRTH) vs. 80 % (EBRT) – n.s. Akuttox: 13 % (BRTH) vs. 54 % (EBRT)	BRTH bei Intermed.-/High-risk-Pat. in frühen Stadien
De Boer, Lancet Oncol 2018, PORTEC-3	Phase-III-Studie , Pat., High-risk-Endometrium-Ca.	Resektion (ohne LNE!) <i>Random: adj. pelv. RT (1,8/48,6 Gy) vs. RT + 2 × Cis 50 + adj. 4 × Carbo/Paclitaxel</i>	Rolle der konkom. ChT bei High-risk-Pat.	5-J-OS: 82 % (RChT) vs. 77 % (RT) – n. s. 5-J-FFS: 76 % (RChT) vs. 69 % (RT) Grad-3-Tox: 60 % (RChT) vs. 12 % (RT) De Boer 2016: vergleichbare Lebensqualität in bd. Armen	BRTH-Boost bei Zervixinfiltration erlaubt Langzeit-Follow-up noch ausstehend
Keys, Gynecol Oncol 2004, GOG-99	Phase-III-Studie , 448 Pat., Intermed.-risk-Endometrium-Ca.	Resektion (mit LNE) <i>Random: Observation vs. adj. Whole-Pelvic-RT (1,8/50,4 Gy)</i>	Rolle der adj. EBRT	LRR: 12 % (Obs.) vs. 3 % (RT) Vorteil v. a. für High-/Intermediate-risk (G2–3, L+, Befall äußeres Myometriumdrittel) Kein Unterschied im OS (underpowered)	Einzige Studie mit Vorteil für EBRT Identifikation von RF für Rezidive
Blake, Lancet 2009, ASTEC/EN. 5	Metaanalyse , 905 Pat., Intermed.-/High-risk-Ca. (T1a G3, T1b G1–3, klarzellig, serös/papillär)	Resektion <i>Observation vs. adj. pelv. RT (40–46 Gy)</i>	Rolle der adj. RT bei Intermed.-/High-risk-Pat.	5-J-OS 84 % in beiden Gruppen LRR: 6 % (Obs.) vs. 3 % (RT) Viel höhere Akuttox. (27 vs. 57 %) und Spättox. (3 vs. 7 %) durch adj. RT	Keine EBRT bei Intermed.-/High-risk-Pat. in frühen Stadien 53 % der Pat. in der Observationsgruppe mit BRTH!!!
Reed, Eur J Cancer 2008, EORTC	Phase-III-Studie , 224 Pat., Uterussarkome	Resektion <i>Random: Observation vs. adj. RT (1,8/51 Gy)</i>	Rolle der adj. RT bei Sarkomen	Reduktion der Rezidivraten durch RT Kein Unterschied im PFS oder OS Vorteil a. e. für Karzinosarkome – n. s.	Adj. RT ggf. für Karzinosarkome, weniger für Leiomyosarkome

37.12 Zervixkarzinom

Zervixkarzinom > Tab. 37.15.

Tab. 37.15 Zervixkarzinom

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Postoperative Radio(chemo)therapie					
Landoni, Lancet 1997	Phase-III-Studie , 343 Pat., St. IB (90 %) u. IIA	<i>Random: OP vs. RT (ca. 47 Gy + LDR-BRTH, kum. ca. 76 Gy) vs. OP + adj. RT (50,4 Gy, ggf. 45 Gy paraa.)</i>	Rolle von OP und RT im Stadium IB/IIA	5-J-OS und DFS gleich zwischen OP/RT u. RT LRR gleich °III-Tox. 28 % (OP) vs. 11 % (RT) Schlechte Prognose: Tumor > 4 cm, L1, adenosquämöse Histo	63 % adj. RT nach OP! Ungünstige Tox. nach Kombination T > 4 cm unabh. vom Stadium ungünstig
Sedlis, Gynecol Oncol 1999, GOG 92	Phase-III-Studie , 277 Pat., St. IB mit ≥ 2 RF (> 1/3 Stromainv., L1, IB2 → 4 cm)	Resektion (HE, LNE) <i>Random: Obs. vs. RT (46–50 Gy)</i>	Rolle der adj. RT	Verbessertes PFS u. DM durch adj. RT Vorteil besonders stark für adenosq. Histo Kein Unterschied im OS Update: Rotman, IJROBP 2006: idem	Etablierung von RFs für adj. RT nach HE (vgl. Peters: eher RChT)
Peters, JCO 2000, SWOG	Phase-III-Studie , 268 Pat., Stadien IA2, IB, IIA mit RFs: N+, R+, Parametrien+ (IIB)	Resektion <i>Random: RT (1,7/49,3 Gy) vs. RT + 4 × Cis 70/5-FU 1.000 d1–4 q3w</i>	Rolle der adj. RChT	4-J-OS 71 % (RT) vs. 81 % (RChT) Verbesserung des PFS Mehr Tox (v.a. hämatolog. u. GI) durch RChT	Adj. RChT bei Vorliegen von Risikofaktoren: N+, R+, parametranne Infiltration
Cisplatin in der Primärtherapie					
Eifel, JCO 2004, RTOG 90–01	Phase-III-Studie , 403 Pat., Stadien IIB–IVA, IIA N+	<i>Random: RT Becken/paraaortal (45 Gy) + BRTH (kum. 85 Gy Punkt A) vs. RT (s. o., ohne para) + 3 × Cis/5-FU q3w</i>	Rolle pelv./paraaort. RT vs. pelv. RChT	8-J-OS: 67 % (RChT) vs. 41 % (RT) Verbesserung von LRF u. DM Initial: Morris NEJM 1999. vergleichbare Tox. (etwas mehr Akuttox. durch RChT)	Keine elektive paraaortale RT (nur noch bei Befall!) Kombination RT mit Cisplatin-basierter ChT
Rose, NEJM 1999, GOG 120	Phase-III-Studie , 526 Pat., Stadien IIB–IVA	RT + LDR-BRTH (81 Gy Punkt A) <i>Random: konkom. Cis weekly vs. Cis/5-FU/Hydroxyurea vs. Hydroxyurea</i>	Optimale ChT zur RT	Verbesserung von PFS, LRR und OS in beiden Cisplatin-Armen Keine Unterschiede in °III–°IV-Toxizitäten	Cisplatin weekly als Standard bei der simultanen RChT
Green, Lancet 2001	Metaanalyse , 4580 Pat.		Rolle der simultanen RChT	Verbesserung des OS durch Cisplatin-basierte ChT (12 % Vorteil) Wohl besonderer Nutzen für St. I–II Verbesserung für LRR und DM Höhere hämatolog. u. GI-Tox. (°III/°IV) bei simultaner RChT	Verbesserung der Prognose durch Cisplatin-basierte simultane RChT

37.13 Hirntumoren

Glioblastom > Tab. 37.16.

37

Tab. 37.16 Glioblastom

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Standard von RT-Dosis und Chemotherapie					
Stupp, NEJM 2005, EORTC-NCIC	Phase-III-Studie , 573 Pat.	<i>Random: Prim. RT (2/6 Gy) vs. RChT mit 75 mg/m² TMZ u. 6 Z adj. TMZ 150–200 (d1–5/28)</i>	Rolle der RChT	mOS: 15 (RChT) vs. 12 (RT) Mon. 2-J-OS: 27 % vs. 10 % 7 % Grad III/IV hämatolog. Tox. durch TMZ Update: Stupp, Lancet Oncol (2009): 5-J-OS: 10 % (RChT) vs. 2 % (RT)	Rationale für komb. RChT beim GBM
Bleehen, BJC 1991, MRC	Phase-III-Studie , 474 Pat., Astrozytome °III/GBM	Resektion <i>Random: postop. RT (2,25/45 Gy) vs. RT (2/60 Gy), keine ChT!</i>	Rolle einer eskalierten Dosis	mOS: 12 Mon. (60 Gy) vs. 9 Mon. (45 Gy)	Dosisabhängigkeit bis 60 Gy (Rationale für Standarddosis)
Souhami, IJROBP 2004, RTOG 93–05	Phase-III-Studie , 203 Pat., GBM	Resektion <i>Random: SRS (15–24 Gy) + postop RT (2/60 Gy) + BCNU vs. RT (2/60 Gy) + BCNU</i>	Rolle einer eskalierten Dosis (SRS)	mOS 13,5 Mon. Kein Unterschied zwischen den Gruppen Kein Unterschied in den Patterns of Failure	Kein Vorteil einer Dosiseskalation > 60 Gy (keine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung)
Ältere Patienten					
Keime-Guibert, NEJM 2007, ANOCEF	Phase-III-Studie , 85 Pat. > 70 J., anapl. Astrozytom o. GBM	Resektion <i>Random: postop. RT (1,8/50,4 Gy) vs. Best Supportive Care</i>	Rolle der postop. RT bei älteren Pat.	mOS 29 Mon. (RT) vs. 17 Mon. (bsc) Abbruch nach erster Zwischenanalyse Auswertung nur für GBM-Pat. (81) QoL o. kogn. Funktion idem	Indikation zur postop. RT auch bei älteren Pat.
Roa, JCO 2004	Phase-III-Studie , 100 Pat. > 60 J., GBM	Resektion <i>Random: RT (2/60 Gy) vs. (2,67/40,05 Gy)</i>	Fraktionierung bei älteren Pat.	mOS 5,1 Mon. (normo) vs. 5,6 Mon. (hypo) Red. Steroidbedarf bei Hypofraktionierung	Hypofraktionierung bei älteren Pat.
Roa, JCO 2015 IAEA	Phase-III-Studie , 98 Pat. (>50a/ KI 50–70 %; >65a/KI 50–70 %; >65a/KI 80–100 %); GBM	Resektion/Biopsie <i>Random: RT (5/25 Gy) vs. RT (2,67/40 Gy)</i> Non-inferiority	Rolle der starken Hypofrakt. bei älteren/ gebrechl. Pat.	mOS 7,9 Mon. (25 Gy) vs. 6,4 Mon. (40 Gy) mPFS 4,2 Mon. in beiden Armen Kein Unterschied in der Lebensqualität	Stärkere Hypofraktionierung (1 Wo.!) bei älteren o. gebrechlichen Pat.

Tab. 37.16 Glioblastom (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Malmström, Lancet Oncol 2012, NORDIC	Phase-III-Studie , 342 Pat. > 60 J., GBM	Resektion <i>Random: RT (2/60 Gy) vs. hypofrakt. RT (3,4/34 Gy) vs. TMZ 200 mg/m²</i> Non-inferiority	Rolle von RT/ChT bei älteren Pat.	mOS 8,3 Mon. (TMZ) vs. 7,5 Mon. (hypo) vs. 6,0 Mon. (normo) TMZ u. hypo. RT auch besser > 70 J. Besseres Überleben für Pat. mit MGMT-Methylierung in TMZ-Gruppe	Empfehlung für Hypofraktionierung oder TMZ bei älteren Pat. in der Adjuvanz
Wick, Lancet Oncol 2012, NOA-08	Phase-III-Studie , 412 Pat. > 65 J., anapl. Astrozytom o. GBM	Resektion/Biopsie <i>Random: TMZ 100 mg/m² (1w on, 1w off) vs. RT (2/60 Gy)</i> Non-inferiority	Rolle von RT/ChT bei älteren Pat.	mOS 9,6 Mon. (RT) vs. 8,6 Mo (TMZ) – n.s. Keine Unterlegenheit von TMZ MGMT-meth.: besseres EFS für TMZ MGMT-unmeth.: besseres EFS für RT	TMZ oder RT in Abhängigkeit vom MGMT-Status bei älteren Pat.
Perry, NEJM 2017, CCTG	Phase-III-Studie , 652 Pat. > 65 J., GBM	Resektion <i>Random: RT (2,67/40 Gy) vs. RChT mit TMZ analog EORTC-NCIC</i>	Rolle der hypofrakt. RChT bei älteren Pat.	mOS 9,3 Mon. (RChT) vs. 7,6 Mon. (RT) MGMT-meth.: 13,5 Mon. vs. 7,7 Mon. MGMT-unmeth.: 10,0 Mon. vs. 7,9 Mon.	Kombination von hypofrakt. RT und TMZ bei älteren Pat.

Höhergradige Gliome ➤ Tab. 37.17.

Tab. 37.17 Höhergradige Gliome

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Wick, JCO 2009, NOA-04	Phase-III-Studie , 318 Pat., WHO-°III-Gliome	Resektion <i>Random: RT (60 Gy) vs. PCV vs. TMZ (je 8 Z)</i> Bei Versagen Switch	Rolle von adj. RT oder ChT	TTF, PFS, OS in allen 3 Armen gleich Bessere Prognose für 1p19q-Codel., IDH1-Mut., Oligo-Histo, MGMT-Prom.-Meth. IDH1-Mut. wichtiger als 1p19q-Codel. TMZ besser verträglich als PCV	Adj. Therapie entweder als RT oder ChT, bei Versagen Switch TMZ als Therapiestandard
Van den Bent, JCO 2006/13, EORTC 26951	Phase-III-Studie , 368 Pat., anapl. Gliome (mind. 25 % Oligokomponente)	Resektion <i>Random: RT (59.4 Gy) vs. sequ. RChT mit 6 Z PCV (RT vor PCV!)</i>	Rolle der RChT bei Oligogliomen	mOS 42 Mon. (RChT) vs. 31 Mon. (RT) mPFS 24 Mon. (RChT) vs. 13 Mon. (RT) 1p19q-Codel: OS für RChT massiv verbessert Bessere Prognose für 1p19q-Codel., IDH1-Mut. Keine Verbesserung bei MGMT-Hypermeth.	

Tab. 37.17 Höhergradige Gliome (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Cairn-cross, JCO 2006/13, RTOG 94-02	Phase-III-Studie , 289 Pat., anapl. Gliome (Oligokomponente)	Resektion <i>Random: RT (59,4 Gy) vs. sequ. RChT mit 4 Z PCV (PCV vor RT!)</i>	Rolle der RChT bei Oligogliomen	mOS: 4,6 J. (RChT) vs. 4,7 J. (RT) – n.s. mOS bei 1p19q-Codel.: 14,7 J. (RChT) vs. 7,3 J. (RT) mOS ohne 1p19q-Codel.: 2,6 J. (RChT) vs. 2,7 J. (RT) – n.s. Höhere Tox. im PCV-Arm (64 % ≥ °III)	ChT bei Vorliegen einer 1p19q-Codel. 1p19q-Codel. als progn./prädikt. Marker

Niedriggradige Gliome > [Tab. 37.18.](#)**Tab. 37.18** Niedriggradige Gliome

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Van den Bent, Lancet 2005, EORTC 22845	Non-Believers' Trial, Phase-III-Studie , 314 Pat., °I–II–Gliome (1 % °II!)	Resektion <i>Random: Observation vs. RT (1,8/54 Gy)</i>	Rolle der frühen postop. RT	mPFS: 5,3 J. (RT) vs. 3,4 J. (Obs.) mOS: 7,4 J. (RT) vs. 7,2 J. (Obs.) – n.s. Weniger Krampfanfälle im RT-Arm 65 % Salvage-RT im Observationsarm Keine Unterschiede bzgl. maligner Transformation (< 40 J.: 1/5; > 40 J.: 3/5)	Verzögerung der Progression durch direkte postop. RT um 2 J. Kein OS-Vorteil
Karim, IJROBP 1996, EORTC 22844	Believers' Trial, Phase-III-Studie , 343 Pat., °I–II–Gliome	Resektion/Biopsie <i>Random: postop. RT (1,8/45 Gy) vs. RT (1,8/59,4 Gy)</i>	Rolle der Dosis-escalation	5-J-OS: 58 % (45) vs. 59 % (59,4) – n.s. Keine Unterschiede im PFS Bessere Prognose: Alter < 40 J. (5-J-OS 80 % vs. 60 %), Oligohisto, R0, kleine Tumorgroße, guter neurolog. Status	Keine Dosisabh. Identifikation prognostischer Faktoren (v.a. Tumorgroße)
Pignatti, JCO 2002	Metaanalyse aus EORTC 22844 und 22845		Identifikation von prognost. Faktoren	Risikofaktoren bzgl. Überleben: • Alter > 40 J. • Astrozytomhistologie • Tumorgroße > 6 cm • Mittellinienüberschreitung • Präop. neurologische Defizite ≤ 2 RF: Low-risk, > 2 RF: High-risk	≤ 2 RF: Low-risk, > 2 RF: High-risk Indikation zur früheren Behandlung in der High-risk-Gruppe (keine Observation!)

Tab. 37.18 Niedriggradige Gliome (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Shaw, JCO 2002, INT/NCCTG	Phase-III-Studie , 203 Pat., °I-II-Gliome	Resektion <i>Random: postop. RT (1,8/50,4 Gy) vs. RT (1,8/64,8 Gy)</i>	Rolle der Dosis- eskalation	Keine Unterschiede im 5-J-OS oder PFS Höhere Tox. (≥ °III) u. mehr Radionekrosen bei höheren Dosen Patterns of Failure: 92 % In-field-Rezidive Bessere Prognose: Alter < 40 J., Oligohisto, präop. Tumorgroße, R0	Keine Dosisabhängigkeit Identifikation prognostischer Faktoren (v. a. Tumorgroße)
Shaw, JCO 2012 (ASCO 2014), RTOG 98-02	Phase-III-Studie , 251 Pat., WHO-°II-Gliome mit RF (< 40 j. mit STR, > 40 J. mit GTR/STR) High-risk?	Resektion <i>Random: RT (54 Gy) vs. sequ. RChT mit 6 Z PCV</i>	Rolle der sequ. RChT	mOS: 13,3 J. (RChT) vs. 7,8 J. (RT) – ASCO 2014 mPFS: not reached (RChT) vs. 4,4 J. (RT) Vorteil für OS erst nach 2 J. (vorher kein Unterschied!) Größter Vorteil: Oligohisto, R0-Resektion	Verbesserung des OS erst verzögert messbar, dann aber massiv
Baumert, Lancet Oncol 2016, EORTC 22033	Phase-III-Studie , 707 Pat., WHO-°II-Gliome mit RF (< 40 J., T > 5 cm, ML-Überschreitung, neurolog. Defizite)	(Teil-)Resektion <i>Random: RT (1,8/50,4 Gy) vs. TMZ 75 mg/m²KOF 21/28 d bis max. 12 Mon.</i>	Rolle von RT/ ChT	Vergleichbares PFS in beiden Armen Besseres PFS nach RT bei IDH-mut./nicht kodel. Pat. höhere Tox. (v. a. hämatolog.) im TMZ-Arm mOS noch nicht erreicht	Kein Unterschied im PFS nach RT oder TMZ Gesamtüberleben noch ausstehend

37.14 Hodentumoren

Hodentumoren > [Tab. 37.19](#).

Tab. 37.19 Hodentumoren

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Feldgrößen bei adjuvanter Bestrahlung					
Classen, JCO 2003	Nichtrandom. Studie , 94 Pat., Seminom St. IIA/B	<i>Hockey-Stick-RT (vs. Extended Field), (IIA 30 Gy, IIB 36 Gy)</i>	Größe der RT-Felder	Exzellente Überlebensdaten Keine mediastinale, supra-klav., kontralat. iliakale Bestrahlung im St. II	Grundlage für RT im Stadium IIA/B
Classen, Br J Cancer 2004	Nichtrandom. Studie , 721 Pat., Seminom St. I	<i>Paraaortale RT 26 Gy (vs. Hockey Stick), Th 11–L4!</i>	Größe der RT-Felder	Exzellente Überlebensdaten Keine iliakale Bestrahlung (Hockey Stick) im St. I	Grundlage für RT bei Stadium I

Tab. 37.19 Hodentumoren (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Radio- und Chemotherapie im Stadium I					
Jones, JCO 2005, MRC TE18	Phase-III-Studie , 625 Pat., Seminom St. I (T1–3)	Resektion <i>Random: adj. 20 Gy vs. adj. 30 Gy (Th11-L5) → Hodenkapsel</i>	Rolle der Dosisreduktion	RFS in beiden Gruppen vergleichbar Weniger Lethargie/Arbeitsunfähigkeit nach Dosisreduktion	Dosisreduktion im Stadium I auf 20 Gy
Oliver, Lancet 2005, MRC TE19	Phase-III-Studie , 1.477 Pat., Seminom St. I (T1–3)	Resektion <i>Random: 1 Z Carbo-platin AUC7 vs. adj. RT (20–30 Gy),</i>	Adj. ChT vs. adj. RT	RFS vergleichbar in beiden Gruppen Weniger Lethargie/Arbeitsunfähigkeit im ChT-Arm Mehr Zweitmalignome (2 %) im RT-Arm 80 % paraaortale RT, 20 % Hockey Stick	Keine paraaortale RT im Stadium I

37.15 Hirnmetastasen

Hirnmetastasen > [Tab. 37.20](#).

Tab. 37.20 Hirnmetastasen

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Adjuvante Ganzhirnbestrahlung					
Kocher, JCO 2011, EORTC 22952	Phase-III-Studie , 359 Pat., 1–3 Hirnmet. (system. stabil, kein SCLC)	OP o. SRS <i>Random: Obs. vs. WBRT</i>	Rolle der adj. Ganzhirn-RT	Kein Unterschied im OS oder der funkt. Unabhängigkeit (WHO PS 0–2) Verbesserung von LC u. weniger Tod durch intrakran. Progress Update: Soffiatti, JCO 2013: schlechtere QoL nach GH-RT	Verbesserung der lokalen Kontrolle Kein Vorteil für das Überleben
Patchell, JAMA 1998	Phase-III-Studie , 95 Pat., 1 Hirnmet.	Resektion <i>Random: Obs. vs. WBRT</i>	Rolle der adj. Ganzhirn-RT	Verbesserung der LC Funkt. Unabhängigkeit u. OS vergleichbar	Verbesserung der lokalen Kontrolle Kein Vorteil für das Überleben
Sahgal, IJROBP 2015	Metaanalyse , 389 Pat., 1–4 Hirnmet.		Rolle der adj. Ganzhirn-RT	OS-Vorteil für Pat. > 50 J. LC besser in allen Subgruppen nach WBRT	Adj. GH-RT nur bei Pat. > 50 J.
Brown, Lancet Oncol 2017, NCCTG	Phase-III-Studie , 194 Pat., 1–4 Hirnmet.	Resektion von mind. 1 Met. <i>Random: SRS (12–20 Gy) auf Resektionshöhle vs. WBRT (3/30 Gy o. 2,5/37,5 Gy)</i>	Rolle der adj. Resektionshöhlen-RT	Kogn. Defizite 52 % (SRS) vs. 85 % (WBRT) 6-Mon.-RC: 80 % (SRS) vs. 87 % (WBRT) Schlechtere ZNS-Kontrolle durch SRS Kein Unterschied in funkt. Unabh. oder OS SRS für nicht resezierte Metastasen in bd. Armen	Postop. SRS mit geringeren neurokogn. Defiziten, aber schlechteren Kontrollraten

Tab. 37.20 Hirnmetastasen (Forts.)

Studie	Pat.kollektiv	Studiendesign	Fragestellung	Ergebnisse	Anmerkungen
Lokal ablative Verfahren					
Andrews, Lancet 2004, RTOG 95-08	Phase-III-Studie , 333 Pat., 1–3 Hirnmet.	<i>Random: WBRT (2,5/37,5 Gy) vs. WBRT + SRS (15 – 24 Gy)</i>	Rolle der zusätzlichen SRS	mOS um 1,5 Mon. verbessert bei 1 Hirnmet.	Rolle der SRS bei 1 Metastase
Patchell, NEJM 1990	Phase-III-Studie , 48 Pat., 1 Hirnmet.	<i>Random: WBRT (3/36 Gy) vs. Resektion + WBRT</i>	Rolle der zusätzlichen OP	mOS 40 Mon. (OP) vs. 15 Mon. (RT) Bessere funkt. Unabhängigkeit	Rolle der OP bei 1 Metastase
Yamamoto, Lancet Oncol 2014, JLGK-0901	Observationsstudie , 1.194 Pat., 1–10 Hirnmet.	<i>SRS (22 Gy bis 4 ml, 20 Gy bis 10 ml)</i>	Rolle der SRS bei mult. Met.	OS besser für Pat. mit 1 Met. als mit > 1 Met. OS gleich für 2–4 und 5–10 Met.	SRS machbar und vergleichbar bis 10 Met.
Mahajan, Lancet Oncol 2017	Phase-III-Studie , 194 Pat., 1–3 Hirnmet.	Resektion <i>Random: SRS (12 – 16 Gy) auf Resektionshöhle vs. Obs.</i>	Rolle der adj. Resektionshöhlen-RT	12-Mon.-Rez.-Freiheit 72 % (SRS) vs. 43 % (Obs.) Salvage-WBRT 38 % (SRS) vs. 46 % (Obs.) Kein Unterschied im OS	Verbesserung der lokalen Kontrolle durch postop. SRS

Register

3-D-Konformationsbestrahlung
– Prostatakarzinom 151

A

abdominelles Bad
– Nephroblastom 297
Adenokarzinom
– Ösophaguskarzinom 69
Aderhautmelanom 291
AFIP-Klassifikation
– Schilddrüsenkarzinom 63
AFP
– Hodentumoren 125
– Keimzelltumoren
– – sezernierende (S-KZT) 224
– Nichtgerminom 224
Afterloading-Anlage 367
agnogenische myeloide
Metaplasie 243
AJCC-Klassifikation
– Analkanalkarzinom 64
– Magenkarzinom 77
– Peniskarzinom 133
– Prostatakarzinom 141, 142
– Weichteilsarkome 200
Alkalilabile Stellen 341
Allred Score 4
Alphastrahlung 339
Alveolarkammkarzinom 55
Analkanalkarzinom
– AJCC-Klassifikation 64
– Chemotherapie 98
– Klassifikation 95
– Metastasierung 95
– Risikofaktoren 95
– Staging 95
– – klinische Stadien 96
– – Lymphknoten 96
– – Primärtumor 96
– Therapie 96
– Therapiealgorithmus 97
– UICC-Klassifikation 64
Analkarzinom
– Studien 393
Anämie
– perniziöse 77
Angioinvasion
– Mammakarzinom 4
Anlageninstallation 355
Ann-Arbor-Klassifikation
– Hodgkin-Lymphome 246
Ann-Arbor-Staging 263

Anregung
– ionisierende Strahlung 339
Antiandrogene
– Prostatakarzinom 148
Apoptose 338
APUD-Zellen-Tumor 84
Armödem
– Mammakarzinomtherapie 28
Arteriovenöse Malformation (AVM)
– Embolisation 227
– Operation 227
– Therapie 227
Arthrose 318
Ästhesioneuroblastom
– Radiotherapie 233
Ästhesioneuroblastom *Siehe auch*
Nasennebenhöhlenkarzinom 233
Astrozytom 215, 217
– Therapie 218
AUA-Klassifikation
– Prostatakarzinom 141, 142
Austauschaberration
– stabile 341
Axilladissektion 10
Azoospermie
– radiogene 132

B

βHCG
– Hodentumoren 125
– Keimzelltumoren
– – sezernierende (S-KZT) 224
– Nichtgerminom 224
Basalzellkarzinom 289
Basenschäden 341
Bence-Jones-Proteine 281
BEP-Schema
– Nichtseminome 127
Bestrahlung 337
– Reaktion
– – von Geweben 337
– Tumoransprechen 344
Bestrahlungsdosis
– Effekt 341
Bestrahlungseinrichtung 331
Bestrahlungsplanung 333
– Berechnung 334
– Berechnungsalgorithmen
– – Äquivalentfeld-Methode 334
– – Cone 334
– – Monte-Carlo-Methode 334
– – Pencil Beam 334
Betatron 332
Bevacumab
– kolorektales Karzinom 92
Binet-Stadien 242
– Leukämie
– – chronische lymphatische
(CLL) 242
biologische Wirksamkeit
– relative 339
Bisphosphonate
– Mammakarzinom 30
Blasenkarzinom
– Studien 394
Blastom
– klassisch-biphasisches pulmonales
(CBPB) 46
– pleuropulmonales (PPB) 46
– pulmonales
– – Erwachsene 46
– – Kinder 46
– – Therapie 46
blebs 338
Borderlinetumor (BOT) 166
Bostoner Schema
– Harnblasenkarzinom 122
Bremsstrahlung 339
Brodeur-Klassifikation
– Neuroblastom 296
Bronchialkarzinom 36, 37, 40, 46,
384, 386
– Ausbreitung 34
– Diagnose 33
– Ganzhirnbestrahlung
– – prophylaktische (PCI) 43
– Hirnmetastasen 228
– Histologie 35
– kleinzelliges (SCLC)
– – Aufklärung 46
– – Extensive Disease 42, 43
– – Limited Disease 42
– – Pneumonitis 44
– – Radiotherapie 44
– – – Fraktionierung 43
– – sequenzielle
Chemotherapie 43
– – sequenzielle Radiotherapie 43
– – Staging 42
– – Therapie 42, 44
– Lymphknotenmetastasen 34
– nicht kleinzelliges (NSCLC)
– – adjuvante Chemotherapie 37
– – adjuvante Radiotherapie 36, 37

- akzelerierte
 - Bestrahlung 39
- ChT-Monotherapieschemata 40
- Einflussstauung 41
- hyperfraktionierte
 - Bestrahlung 39
- hyperfraktionierte
 - Dosiseskalation 39
- Lympadenektomie 36
- Operation 36
- Radiotherapie 40
- Stadien 36
- Staging 35
- Therapie 36
- nichtkleinzelliges (NSCLC)
- neoadjuvante
 - Chemotherapie 38
- NSCLC
 - Studien 384
- Organbefall 35
- paraneoplastische Syndrome 35
- prognostische Faktoren 33
- Risikofaktoren 33
- SCLC
 - Studien 386
- Supragrubenbefall 34
- Therapie
 - Nebenwirkungen 46
- brusterhaltende Therapie (BET) 25
- Kontraindikationen 9
- Mammakarzinom
 - Rezidive 25
- Nachbestrahlung 8
- Brustödem
 - Mammakarzinomtherapie 28
- Brustsarkome
 - Mammakarzinomtherapie 28
- Brustwandbestrahlung
 - postoperative 24
- Bulky Disease 269
- Hodgkin-Lymphome 247
- Burkitt-Lymphom 271
- C
- CA 125
 - Pankreaskarzinom 101
- CA 19-9
 - Magenkarzinom 77
 - Pankreaskarzinom 101
- CA 72-4
 - Magenkarzinom 77
- Carcinoma in situ (DCIS)
 - duktales 29
- Carcinoma in situ
 - Mammakarzinom 29
- CEA
 - Magenkarzinom 77
- Pankreaskarzinom 101
- kolorektales Karzinom 92
- Chondrosarkom 211
 - kraniale 233
 - Lokalisation 209
 - Radiotherapie
 - Indikation 211
 - primäre 211
- Chondrosarkom(e)
 - Risikofaktoren 209
- Chondrosarkom(e) *Siehe auch*
 - Knochensarkome 209
- Chordom 211, 233
- Chorionkarzinom
 - ZNS-Tumoren 215
- Cisplatin
 - Harnblasenkarzinom 119
 - Nichtseminome 127
 - Urothelkarzinom 119
 - Zervixkarzinom 184
- Colitis ulcerosa 81
- Compton-Effekt 340
- Consequential Late Damage 345
- Cotswold-Modifikationen
 - Hodgkin-Lymphome 246
- Crosslinks 341
- CUP-Syndrom 61
- Cushing-Syndrom 35
- Cystosarcoma phylloides 30
- C-Zell-Karzinom 63
- D
- DCIS (duktales Carcinoma in situ) 29
- DCIS 3
- Desmoide 205
- Differenzierungsgrad n. Elston u. Ellis 4
- DNA-DNA-Vernetzungen 341
- DNA-Doppelstrangbrüche 341
- DNA-Einzelstrangbrüche 341
- DNA-Proteinvernetzungen 341
- DNA-Schäden 344
 - bestrahlungsinduzierte 341
 - Reparatur
 - Radioresistenz 344
- DNA-Strangbruch
 - Konsequenzen 341
- Dünndarmlymphom 276
- Dupuytren-Kontraktur 318
- Durie-Salmon-Klassifikation
 - Myelom, multiples 282
- E
- EICESS 92
 - Knochensarkome 212
- Einflussstauung,
 - obere 313
- Therapie
 - palliative 313
- Elektronen 339
- Elektronenbeschleuniger 363
- embryonales Karzinom 126
- Endometriumkarzinom
 - Studien 399
- Energietransfer
 - linearer 339
- Ependymom 222, 223
 - anaplastische
 - Therapie 223
 - Erwachsene
 - Therapie 222
 - kindliche
 - anaplastische 222
- Epicondylopathia humeri 318
- Epilationsbestrahlung 320
- Erkrankungen,
 - gutartige
 - Radiotherapie 315
- Erlanger Schema
 - Harnblasenkarzinom 122
- EURAMOS 1
 - Knochensarkome 211
- EURO-B.O.S. S
 - Knochensarkome 211
- Euro-Ewing
 - Ewing-Sarkom 210
 - Ewing-Sarkom(e) 212
- Ewing-Sarkom 200, 211, 293
 - Chemotherapie 210
 - Histologie 302
 - kindliches
 - Überlebensraten 293
 - metastasiertes
 - Chemotherapie 211
 - Metastasierung 302
 - Prognose 302
 - prognostische Faktoren
 - nach CESS 302
 - Radiotherapie 303
 - Indikation 211
 - primäre 210
 - Technik 304
 - Studien 303, 304
 - Therapie 210, 302
- Ewing-Sarkom *Siehe auch*
 - Weichteilsarkom 200
- Ewing-Sarkom(e)
 - Lokalisation 209, 302
- Extensive Intraductal Component (EIC)
 - Mammakarzinom 5

F

- Faktor
- prognostischer 2
- Fersensporn 318
- Fibrosarkom 211
- Fibrose
- Mammakarzinomtherapie 28
- FIGO-Klassifikation
- Zervixkarzinom 179
- Flexner-Rosetten 304
- FSU *Siehe* Functional Subunit 337
- Functional Subunit 337

G

- Gallenblasenkarzinom *Siehe*
- Gallenwegskarzinom 109
- Gallengangskarzinom *Siehe*
- Gallenwegskarzinom 110
- Gallenwegskarzinom
- Chemotherapie
- – adjuvante 110
- Histologie 109
- Nebenwirkungen 110
- Operation 109
- Radiotherapie
- – adjuvante 110
- Risikofaktoren 109
- Staging 109
- Therapie 109
- – palliative 110
- Überlebensraten 110
- Gammastrahlung 339
- Gammopathie, monoklonale 281
- Gangliogliom 215
- Gangliozytom 215
- Ganzbrustbestrahlung 17
- Ganzhirnbestrahlung
- prophylaktische (PCI) 43
- Technik 229
- Ganzkörperbestrahlung
- Frühtoxizität 239
- Indikationen 239
- Spättoxizität 239
- Toxizität 239
- Wirkung
- – therapeutische 239
- – toxische 239
- Gardner-Syndrom 81, 199
- Gastrektomie
- Magenkarzinom 78
- Gastritis
- chronische 77
- Gaumen, harter
- Karzinom 55
- Gehirn 308
- Toleranzdosis
- – Kinder 308

Gelenkerkrankung

- degenerative 318
- entzündliche 318
- Germinom 223, 306
- Radiotherapie 224
- ZNS-Tumoren 215
- Gewebetoleranz 337
- Gingivakarzinom 55
- GIST 206
- Gleason-Score
- Prostatakazinom 142
- Gliadel Wafer 220
- Glioblastom
- Gliadel Wafer 220
- Studien 401
- Glioblastoma multiforme 215
- Gliom 402, 403
- höhergradige
- – Studien 402
- niedriggradige
- – Studien 403
- Gliomatosis cerebri
- Ganzhirnbestrahlung+Boost 222
- Prognose 222
- Therapie 222
- Gorham-Stout-Erkrankung 317
- Growth Fraction 338

H

- Haarzellleukämie 268
- Hämangioblastom 234
- Hämangioperizytom 215, 235
- Harnblasenkarzinom
- Chemotherapie
- – adjuvante 122
- – neoadjuvante 122
- Histologie 117
- Lokalisation 117
- Metastasen 117
- metastasierendes 119
- Muskelinvasion 119
- Nachsorge 122
- oberflächliches 119
- prognostische Faktoren 117
- Radiochemotherapie
- – definitive 120
- Radiotherapie
- – alleinige 120
- – präoperative 120
- Risikofaktoren 117
- Staging 118
- Therapie 118
- Zystektomie 119, 120
- Hashimoto-Thyreoiditis 315
- Hauterkrankung
- ekzematöse 319
- Hauthämangiom 317

Hauttumor

- Aderhautmelanom 291
- Basaliom 289
- In-situ-Karzinom 289
- Melanom 285
- Merkelzellkarzinom 290
- Helicobacter pylori 77
- Heliumkerne 339
- Hemithyreoidektomie
- ipsilaterale 64
- hepatozelluläres Karzinom (HCC)
- Histologie 107
- kurative Verfahren 107
- Lokalisation 107
- Radiotherapie 108
- Risikofaktoren 107
- Staging 107
- Systemtherapie 107
- Therapie 107
- Her2neu-Status 4
- Herz 308
- Toleranzdosis
- – Kinder 308
- Herzsterblichkeit 28
- erhöhte
- – Mammakarzinomtherapie 28
- Hidradenitis suppurativa 318
- Hirnbestrahlung
- Schwangerschaft 234
- Hirnmetastasen 229
- multiple
- – Ganzhirnbestrahlung 229
- – Therapie 229
- Prognose 228
- Studien 405
- Therapie 228
- Hirnstammgliom 221
- Hirntumor 401–403
- Gliomlastom
- – Studien 401
- höhergradige Gliome
- – Studien 402
- niedriggradige Gliome
- – Studien 403
- Histiozytom, malignes
- fibröses 200, 211
- Histiozytose, maligne familiäre
- ZNS-Tumoren 215
- HNO-Tumor 379, 380, 383
- Hypopharynxkarzinom
- – Studien 380
- Larynxkarzinom
- – Studien 383
- Nasopharynxkarzinom
- – Studien 379
- Oropharynxkarzinom
- – Studien 380

- HNO-Tumoren 61
 - Aufklärung 62
 - Concomitant Boost 51
 - Histologie 49
 - Lymphknotenmetastasen
 - b. unbekanntem Primärtumor 61
 - Metastasierung 49
 - Operation
 - Neck Dissection (ND) 54
 - Präkanzerosen 54
 - Radiotherapie 50
 - definitive 51
 - Nebenwirkungen 62
 - postoperative 53
 - Risikofaktoren 49
 - Staging 49
 - Tumorlokalisationen 54
 - Tumoroxygenierung durch Erythropoietin 53
- Hodenlymphom 276
- Hodentumor 132
 - Chemotherapie
 - Nebenwirkungen 132
 - Diagnostik 125
 - Heilungsraten 131
 - Histologie 126
 - IGCCCG-Klassifikation 126
 - Metastasen 125
 - prognostische Faktoren 125
 - Radiotherapie 129
 - Nebenwirkungen 132
 - Technik 131
 - Risikofaktoren 125
 - Sertoli-Cell-Only-Syndrom 131
 - Staging 126
 - Studien 404
 - Therapie 127
 - Tumormarker 125
 - Überlebensraten 131
 - UICC-Klassifikation 126
- Hodentumoren
 - Orchiektomie 127
- Hodgkin-Lymphom 248, 293
 - Ann-Arbor-Klassifikation 246
 - Axillabefall 250
 - B-Symptome 247
 - Bulky Disease 247
 - Chemotherapie 258
 - Cotswold-Modifikationen 246
 - Diagnostik 245
 - femoraler Befall 250
 - fortgeschrittene Stadien
 - Therapie 248
 - frühe Stadien
 - Therapie 247
 - Histologie 246
 - hochzervikaler Befall 250
 - iliakaler Befall 250
 - infrakrinaler Befall 250
 - Involved-Field-Bestrahlung 249
 - kindliche
 - Therapie 251
 - kindliches
 - Überlebensraten 293
 - klassisches 246
 - Klinik 245
 - Knochenbefall 250
 - Lymphknotenareale 247
 - Lymphknotenregionen 246
 - Mediastinalbefall 247
 - hoher 250
 - tiefer 250
 - Milzbefall 250
 - Milzhilusbefall 250
 - Nachsorge 251
 - paraaortaler Befall 250
 - Radiotherapie
 - Bestrahlungsdosis 249
 - Bestrahlungsplanung 249
 - Indikationen 248
 - Involved-Field-Bestrahlung 249
 - Technik 249
 - Volumina 248
 - REAL-Klassifikation 246
 - Rezidiv
 - Studien der DHSG 258
 - Therapie 258
 - Risikofaktoren 245, 247
 - Staging 246
 - CT 245
 - Laparotomie 245
 - Studiengenerationen 253
 - suprakrinaler Befall 250
 - supraklavikulärer Befall 250
 - Therapie 247
 - Nebenwirkungen 250
 - Therapieprinzipien 247
 - Überlebensraten 250
 - Waldeyer-Rachenring 250
 - WHO-Klassifikation 246
 - zervikale 249
 - Zweitneoplasien 250
 - Hodgkin-Lymphom(e)
 - inguinaler Befall 250
 - Mediastinalbefall
 - mittlerer 250
 - Hodgkin-Zellen 246
 - Hohlorgankompression 313
 - Therapie
 - palliative 313
- Hyperbaric Oxygenation (HBO)
 - *Siehe* Sauerstofftherapie, hyperbare 337
- Hypopharynxkarzinom
 - Studien 380
- Hypopharynxkarzinom
 - Histologie 58
 - Metastasierung 58
 - Radiotherapie
 - primäre 58
 - Therapie 58
- Hypophysenadenom
 - Makroadenome 226, 227
 - Mikroadenome 226, 227
 - Therapie 226
- Hypoxic Cell Sensitizers 337
- Hypoxie
 - Radioresistenz 344
- I
- IGCCCG-Klassifikation
 - Hodentumoren 126
- Immunhistochemie
 - Mammarkarzinom 4
- Immunozytom 268, 281
- IMRT
 - Prostatakarzinom 151
- In-Brust-Rezidiv
 - n. Brusterhalt 25
- Induratio penis plastica 318
- In-situ-Karzinom 3, 4, 289
 - duktales
 - Mamma 3
 - lobuläres
 - Mamma 4
- INSS-Klassifikation
 - Neuroblastom 296
- In-Stent-Restenosisprophylaxe
 - intrakoronare 319
- International Rhabdomyosarcoma Study (IRS) 299
- Intertrack Interaction 341
- Intratrack Interaction 341
- Ionen
 - schwere 339
- Ionisation
 - ionisierende Strahlung 339
- K
- Kaposi-Sarkom 205
 - Radiotherapie
 - Technik 206
 - Therapie 206
- Karzinogenese
 - DNA-Strangbruch 341
- Karzinoid
 - Appendix 85

- atypisches 85
- Diagnostik 85
- Dünndarm 85
- Duodenum 85
- Lokalisation 85
- Lunge 85
- Magen 85
- Palliation 85
- Rektum 85
- Somatostatinrezeptor-
Szintigrafie 85
- typisches 85
- Vorkommen 84
- Kasabach-Merritt-Syndrom 317
- Kastration
 - medikamentöse 148
- Kastrationsbestrahlung
 - Frau 320
- Keimzelltumor 306
 - maligner 305
 - Radiotherapie 306
 - nicht sezernierende
(NS-KZT)
 - Radiotherapie 224
 - sezernierende (S-KZT) 224
- Keloid 318
- Knochenlymphom 276
- Knochenmetastasen
 - Fraktionierung 311
 - Radionuklide 312
 - Radiotherapie 311
 - Therapie
 - palliative 311
- Knochensarkom
 - Chemotherapie 210
 - Histologie 209
 - Nachsorge 213
 - Operation 210
 - Prognose 209
 - Radiotherapie 211
 - Risikofaktoren 209
 - Staging 209
 - Therapie
 - lokale 210
 - Richtlinien 210
 - UICC-Klassifikation 209
- Knochentumor
 - kindlicher 302
- Knochenzysten
 - aneurysmatische 319
- Kobalt 60 331
- Kolonkarzinom
 - Chemotherapie 84
 - Operation 84
 - Radiochemotherapie 84
 - Radiotherapie 84
 - Therapie 84
- kolorektales Karzinom 87, 89, 91
 - Chemoprävention 82
 - Chemotherapie
 - postoperative 91
 - präoperative 91
 - Fernmetastasen 83
 - Histologie 82
 - Kurzzeitvorbestrahlung 86
 - Leberfiliae 90
 - Lokalisation 82
 - Lymphknotenmetastasen 83
 - metastasiertes 90
 - Metastasierung 83
 - Nachsorge 92
 - Polypen 83
 - Radiochemotherapie
 - postoperative 89
 - präoperative 87
 - Radiotherapie
 - alleinige 86
 - intraoperative (IORT) 91
 - Nebenwirkungen 92
 - postoperative 89, 91
 - präoperative 86, 91
 - Technik 90
 - Risikofaktoren 81
 - Screening 82
 - spontanes 82
 - Stadien 83
 - Staging 82
 - Therapie 83
 - Überlebensraten 92
 - UICC-Klassifikation 82
- Kompartiment
 - proliferatives 338
- Kontrollbereich 354
- Konzept der sog. konsekutiven
Spätfolgen 345
- Kooperative Weichteilsarkomstudie
(CWS) 299
- Korpuskarzinom 171, 173, 174
 - Ausbreitung 167
 - Brachytherapie
 - intrauterine 173
 - Diagnostik 167
 - endometroides Adenokarzinom
 - Risikofaktoren 167
 - FIGO-Klassifikation 168
 - Grading 169
 - Histologie 167
 - Lymphnodektomie 168
 - Nachsorge 170
 - Palliation 172
 - Radiochemotherapie
 - sequenzielle 171
 - simultane kombinierte 172
- Radiotherapie
 - Nebenwirkungen 174
 - Zielvolumen 173
- Staging 168
- Studienlage 170
- Therapie 169
 - Rezidive 172
- TNM-Klassifikation 168
- Krampfanfall
 - radiogene 234
- Kraniopharyngeom 233
 - kindliche
 - Therapie 233
- Kryptorchismus
 - Hodentumoren 125
- L
- Lambert-Eaton-Syndrom 35
- Längenwachstumsdifferenz
 - radiogene 251
- Langerhans-Zell-Histiozytose 317
- Larynxkarzinom
 - glottisch 58
 - Larynxerhalt 59
 - Risikofaktoren 58
 - Studien 383
 - subglottisch 59
 - supraglottisch 58
- LCIS 4
- LDR-Brachytherapie
 - Prostatakarzinom 151
- Leber 308
 - Toleranzdosis
 - Kinder 308
- Leberzellkarzinom
 - Histologie 107
 - kurative Verfahren 107
 - Lokalisation 107
 - Nebenwirkungen 108
 - Radiotherapie 108
 - Risikofaktoren 107
 - Staging 107
 - Systemtherapie 107
 - Therapie 107
- Leiomyosarkom
 - des Knochens 211
- LET *Siehe* Energietransfer,
linearer 339
- Leukämie 239, 242, 243, 294
 - akute myeloische
 - Therapie 238
 - akute 237, 238, 240
 - Erwachsenenalter
 - Histologie 237
 - Radiotherapie 238
 - Rezidiv 240

- Risikofaktoren 237
- ZNS-Befall 238
- akute lymphatische (ALL) 237, 293
- kindliche
- Überlebensraten 293
- Mediastinalbestrahlung 238
- Rezidiv 240
- Therapie 238
- Therapieergebnisse 239
- ZNS-Prophylaxe 238
- ZNS-Radiotherapie
- kraniale 238
- akute myeloische (AML) 237
- kindliche 294
- Rezidiv 240
- Therapieergebnisse 239
- chronische 241
- Milzbestrahlung 243
- Radiotherapie 243
- Überlebensraten 243
- chronische lymphatische (CLL)
- Binet-Stadien 242
- Prognose nach Rai und Binet 241
- Risikofaktoren 241
- Therapie 242
- Überlebensraten 243
- chronische myeloische (CML)
- Histologie 242
- Risikofaktoren 241
- Staging 242
- Therapie 242
- Überlebensraten 243
- Leukenzephalopathie 234
- diffuse
- radiogene 234
- Leukokorie 304
- Leukopenie
- Strahlenkrankheit 346
- Leukoplakie 54
- Leydig-Zell-Insuffizienz
- n. Chemotherapie 132
- Lhermitte-Syndrom
- radiogenes 251
- Lichen ruber planus 54
- Li-Fraumeni-Syndrom
- Osteosarkom 209
- Weichteilsarkome 199
- Linearbeschleuniger (LINAC) 332
- linearer Energietransfer (LET) 337
- Liposarkom 200
- Lippenkarzinom 54, 55
- LPHD (Lymphocyte Predominant Hodgkin's Disease) 246
- LQ-Kurve 341
- Lunge 308
- Toleranzdosis
- Kinder 308
- Lymphfisteln 319
- Lymphgefäßinvasion
- Mammakarzinom 4
- Lymphknotenrezidiv 26
- Lymphnodektomie
- Korpuskarzinom 168
- Lymphocyte Predominant Hodgkin's Disease (LPHD) 246
- Lymphom 65, 282
- lymphoplasmozytisches 281
- Risikofaktoren 282
- lymphozytisches 268
- plasmozytisches *Siehe* Plasmozytom 281
- Schilddrüsenkarzinom 64
- Therapie 65
- ZNS (PCNSL) 223
- ZNS-Tumoren 215
- Lymphonodektomie
- Zervixkarzinom 180
- Lymphozelen 319
- Lynch-Syndrom 81
- M**
- Magenkarzinom
- AJCC-Klassifikation 77
- Diagnose 77
- diffuser Typ 77
- Fernmetastasen 78
- Histologie 77
- intestinaler Typ 77
- Lymphknotenmetastasen 78
- metastasiertes
- Standardtherapie 79
- Metastasierung 77
- Operation 78
- Radiotherapie 79
- Risikofaktoren 77
- Stadieneinteilung 78
- Staging 77
- Studien 389
- Therapie
- adjuvante 78
- neoadjuvante 79
- Überlebensraten 80
- UICC-Klassifikation 77
- Magenlymphom 275
- Maldescensus testis
- Hodentumoren 125
- Mammabestrahlung 148
- prophylaktische
- Prostatakarzinom 148
- Mammakarzinom 2, 4, 6, 7, 11, 12, 13, 17, 20, 22, 24, 25
- Antikörpertherapie 14
- apokrines 3
- Aufklärung 28
- Axilladisektion 10
- b. Männern 30
- Bisphosphonate 30
- Boost
- Tumorbett 20
- brusterhaltende Therapie (BET) 8
- Brustwandbestrahlung
- postoperative 24
- Carcinoma in situ 29
- Chemotherapie
- adjuvante 12
- Agenzien 13
- neoadjuvante 13
- Diagnostik 3
- duktal invasives 3
- endokrine Therapie 14
- erbliches 1
- Extensive Intraductal Component (EIC) 5
- Hirnmetastasen 228
- Histologie 3
- inflammatorisches 3
- In-situ-Karzinom
- duktales 3
- lobuläres 4
- lobulär invasives 3
- Lymphabflusswege
- Nachbestrahlung 25
- Lymphknotenrezidiv 26
- medulläres 3
- metaplastisches 3
- metastasiertes
- Palliativtherapie 26
- Therapie 26
- mikropapilläres 3
- Morbus Paget 29
- Multifokalität 5
- Multizentrität 5
- muzinöses 3
- Nachbestrahlung
- Axilla 11
- parasternale Lymphabflusswege 11
- Supragruben 11
- Nachsorge 28
- Phylloides tumor 30
- Postmastektomie-Radiotherapie (PMRT) 21
- primäres
- Prognose 2
- Radiotherapie
- Ganzbrustbestrahlung 17
- Lymphabflusswege 21
- primäre 17

- Restbrust
- – Nachbestrahlung 25
- Rezidiv
- – axilläres 26
- – n. Brusterhalt 25
- – n. Mastektomie 26
- Risikofaktoren 1
- Schwangerschaft 30
- Staging
- – anatomische
- – Stadieneinteilung 7
- – Lymphknoten 5
- – Metastasen 6
- – Primärtumor 5
- Studien 375
- Teilbrustbestrahlung (PBI) 19
- Therapie
- – adjuvante 12
- – Ergebnisse 22
- – Nebenwirkungen 28
- – Richtlinien 8
- Thoraxwand
- – Nachbestrahlung 25
- – TNM-Stadium
- – anatomische
- – Stadieneinteilung 7
- – Lymphknoten 5
- – Metastasen 6
- – Primärtumor 5
- – tubuläres 3
- Mammaria-interna-
Lymphabflusswege (MI-LAW) 22
- Mammografie-Screening 2
- Mantelzelllymphom
- Prognose 267
- Therapie 267
- Mastektomie
- modifizierte radikale 9
- Nachbestrahlung 9
- Rezidive 26
- Medizinproduktegesetz 353
- Medulloblastom 215, 232
- kindliches 231
- – Therapie 232
- Melanom 288
- Aderhaut- 291
- Klassifikation 285
- metastasiertes
- – Therapie 288
- Risikofaktoren 285
- Stadieneinteilung 286
- Therapie 286
- Melanom, malignes
- Hirnmetastasen 228
- Melanoma of Unknown Primary
Origin (MUP) 285
- Melanosis circumscripta
präcancerosa 54
- Meningeom
- benigne 217
- – Radiotherapie
- – postoperative 216
- – primäre 217
- – Therapie 216
- inoperable 217
- maligne
- – Chemotherapie 217
- – Hormontherapie 217
- – Therapie 217
- multiple 215
- Therapie 216, 231
- Meningiosis
carcinomatosa 230
- Diagnostik 231
- Therapie 231
- Merkelzellkarzinom
- Stadieneinteilung 290
- TNM-Klassifikation 290
- Methotrexat
- Meningiosis carcinomatosa 231
- M-Gradient 281
- MI-LAW (Mammaria-interna-
Lymphabflusswege) 22
- Milzbestrahlung 243
- Morbus Basedow 315
- Morbus Bowen 54
- Morbus Crohn 81
- Morbus Hodgkin *Siehe* Hodgkin-
Lymphom 245
- Morbus Ollier 209
- Morbus Paget 209
- d. Mamma 3, 29
- Knochen
- – Osteosarkom 209
- Morbus Waldenström 281
- Radiotherapie 283
- Staging 282
- Therapie 282
- Überlebensraten 283
- M-Protein 281
- Mukosa, bukkale
- Karzinom 55
- Multifokalität
- Mammakarzinom 5
- Multizentrität
- Mammakarzinom 5
- Mundbodenkarzinom 55
- Mundhöhlenkarzinom 54
- Mutagenese
- DNA-Strangbruch 341
- Myelodysplastisches Syndrom
(MDS) 240
- Myelom, multiples 281
- Durie-Salmon-Klassifikation 282
- Staging 282
- Myelom, multiples *Siehe auch*
Plasmozytom 281
- Myelonkompression 312
- Therapie
- – palliative 312
- Myeloproliferatives
Syndrom 243
- Myokardfibrose
- n. Radiochemotherapie 75
- N
- Nasenhaupthöhlenkarzinom
- Histologie 60
- Metastasierung 60
- Prognose 60
- Radiotherapie
- – postoperative 60
- Risikofaktoren 60
- Therapie 60
- Nasennebenhöhlenkarzinom
- Histologie 60
- Metastasierung 60
- Prognose 60
- Radiotherapie
- – postoperative 60
- Risikofaktoren 60
- Therapie 60
- Nasen-Rachen-Fibrome
- juvenile 319
- Nasopharynxkarzinom 308
- Histologie 56
- kindliches 307
- – Radiotherapie 308
- Metastasierung 56
- Rezidivtherapie 57
- Studien 379
- Therapie 56
- Neck Dissection (ND) 54
- HNO-Tumoren
- – modifiziert-radikale 54
- – radikale 54
- – selektive 54
- Nekrose 338
- Nephroblastom
- Chemotherapie 297
- Histologie 296
- Prognose 297
- Radiotherapie 297
- Staging 297
- Studien 297
- Überlebensraten 293
- Nervenscheidentumor 215
- Neuroblastom 215
- Brodeur-Klassifikation 296
- Chemotherapie 296

- Diagnostik 295
- Ganzkörperbestrahlung 296
- INSS-Klassifikation 296
- Metastasierung 295
- Operation 296
- Prognose 295
- Radiotherapie
 - adjuvante 296
 - palliative 296
 - postoperative 296
 - präoperative 296
- Staging 295
- Therapie 296
- Überlebensraten 293, 296
- Neurofibrom 215
- Neurofibromatose
 - Akustikusneurinome 225
- Neurosarkom 200
- Neutronen 339
- NGGCT (Non-Germinomatous Germ Cell Tumors) 223
- Nicht-Burkitt-Lymphom 271
- Nichtgerminom 224, 306
- Nichtseminom 126
 - Good Risk 127
 - Intermediate Risk 127
 - Poor Risk 127
 - Prognose 125
 - Radiotherapie 131
 - Rezidiv 128
 - Therapie 127
- Nichtseminom *Siehe* Hodentumoren 126
- Niere 308
 - Toleranzdosis
 - Kinder 308
- Nierenbeckenkarzinom 120
- Nierenzellkarzinom 115
 - Diagnose 113
 - Histologie 113
 - metastasiertes 114
 - Chemotherapie 115
 - Immuntherapie 115
 - Primärtherapie 114
 - Radiotherapie 116
 - adjuvante 114
 - Risikofaktoren 113
 - Staging 113
 - Therapie 114
- Non-Hodgkin-Lymphom 263, 265, 266, 267, 270, 277, 278, 293, 295
 - aggressives 268
 - Prognose 269
 - Burkitt-Lymphom 271
 - diffuses großzelliges 269
 - Dünndarm 276
 - extranodales 271
 - follikuläres
 - Grad I_II 266
 - Grad III 267, 270
 - Grad III_IV 266
 - Mantelzelllymphom 267
 - Therapie 265, 267
 - großzelliges
 - m. Sklerose 271
 - Histologie 262
 - Hodenlymphom 276
 - i. Kopf-Hals-Bereich 274
 - Immuntherapie 264
 - Kiel-Klassifikation 279
 - kindliches 294
 - Therapie 295
 - Überlebensraten 293
 - Klassifikation 262
 - Knochenlymphom 276
 - kutanes T-Zell- 276
 - lymphoblastisches 271
 - lymphoplasmoides 268
 - Magaenlymphom 275
 - Marginalzonen-B- 268
 - Merkmal 261
 - Orbita 274
 - primär nodales 268
 - Radiotherapie
 - Dosis 277
 - RT-Technik 278
 - Volumina 277
 - Risikofaktoren 261
 - Schilddrüse 275
 - Staging
 - Ann-Arbor- 263
 - Therapie 264
 - WHO-Klassifikation 262
- Normalgewebsradiobiologie
 - klinische 345
- Normalgewebsreaktion
 - stochastische 345
- Normalgewebstoleranz 308, 323
 - Gehirn
 - Kinder 308
 - Herz
 - Kinder 308
 - Kinder 329
 - Leber
 - Kinder 308
 - Lunge
 - Kinder 308
 - Niere
 - Kinder 308
 - Ovar
 - Kinder 308
 - Schilddrüse
 - Kinder 308
- Testis
 - Kinder 308
- NOSPECS-Klassifikation
 - Orbitopathie, endokrine (EO) 315
- NSCLC
 - Studien 384
- O**
- Oligoastrozytom 215
- Oligodendrogliom 215
- Optikusgliom
 - kindliche 221
- Orbitalymphom 274
- Orbitopathie, endokrine (EO)
 - ausgebrannte 316
 - Dekompressionsoperation 316
 - Diagnostik 315
 - Klinik 315
 - NOSPECS-Klassifikation 315
 - Radiotherapie
 - Nebenwirkungen 316
 - Zielvolumen 316
 - Therapie 315
- Orchiektomie
 - Hodentumoren 127
- Organogenese
 - Strahlenexposition 347
- Oropharynxkarzinom
 - Metastasierung 57
 - Studien 380
 - Therapie 58
- Ösophagitis
 - n. Radiochemotherapie 75
- Ösophaguskarzinom 74, 75
 - Chemotherapie
 - präoperative 74
 - Histologie 69
 - Metastasierung 69
 - Operation 71
 - Ergebnis 73
 - Palliation
 - Ergebnis 75
 - Radiochemotherapie
 - Myokardfibrose 75
 - Nebenwirkungen 75
 - Ösophagitis 75
 - Ösophagusperforation 75
 - Perikarditis 75
 - Voraussetzungen 75
 - Radiotherapie 71
 - postoperative 75
 - präoperative 74
 - primäre 73
 - Risikofaktoren 69
 - Staging 70
 - Studien 388
 - Therapie 70

- Überlebensraten 73
- Ösophagusperforation
- nach Radiochemotherapie 75
- Ossifikationsprophylaxe, heterotope (HOP) 319
- Osteoarthropathie, hypertrophe pulmonale 35
- Osteosarkom 199, 211, 293
- Chemotherapie 210
- kindliches
- – Überlebensraten 293
- Lokalisation 209
- metastasiertes
- – Chemotherapie 210
- Radiotherapie
- – Indikation 211
- – primäre 211
- Risikofaktoren 209
- Therapie 210, 302
- Osteosarkom *Siehe auch* Knochensarkom 209
- Osteosarkom *Siehe auch* Weichteilsarkom 199
- Östrogenrezeptor-(ER-)Status 4
- Ovar 308
- Toleranzdosis
- – Kinder 308
- Ovarialkarzinom 163, 164
- Einteilung 161
- FIGO-Klassifikation 162
- Histologie 162
- Nachsorge 165
- Ovartoleranz 166
- Prognose 162
- Radiotherapie
- – Indikation 165
- – Technik 165
- Risikofaktoren 161
- Screening 161
- Sonderformen 166
- Staging
- – operatives 163
- Therapie
- – Adenokarzinome 163
- – Rezidive 164
- TNM-Klassifikation 162
- P
- Pancoast-Tumor 40
- Pankreaskarzinom 104
- adjuvant 103
- Chirurgie 102
- Histologie 101
- inoperables 103
- Lokalisation 101
- Metastasierung 101
- Radiotherapie 102
- – Nebenwirkungen 104
- – Technik 104
- Risikofaktoren 101
- Stadien 101
- Staging
- – Lymphknoten 101
- – Primärtumor 101
- Studien 390
- Systemtherapie 102
- Therapie
- – Borderline resektabel 102
- – resektabel 102
- Tumormarker 101
- Pankreatektomie
- Pankreaskarzinom 102
- Pankreatitis
- chronische 101
- Papanicolaou-Klassifikation
- Zervixkarzinom 178
- Paragranulom
- noduläres 246
- Paraneoplastisches Syndrom
- Bronchialkarzinom 35
- Parotitis
- postoperative 319
- Partikelanlagen 364
- Partikelstrahlung 339
- PBI (Teilbrustbestrahlung) 19
- Peniskarzinom 132
- AJCC-Klassifikation 133
- Chemotherapie 135
- Radiotherapie 134
- Staging 133
- Therapie 133
- UICC-Klassifikation 133
- Periarthropathia humero-scapularis (PHS) 318
- Perikarditis
- n. Radiochemotherapie 75
- Periphere
- Blutstammzelltransplantation
- Konditionierung 243
- Peutz-Jeghers-Syndrom 81
- Pharyngektomie
- totale 58
- Philadelphia-Chromosom 241
- Photo-Effekt 340
- Photonenstrahl
- Charakteristika 335
- Photonenstrahlung
- Strahlenwirkung 342
- Phylloides tumor 30
- Pi-Mesonen 339
- Pinealis-Tumor 223
- Therapie 224
- Pineoblastom 215
- Therapie 225
- Pineozytom 215
- Therapie 224
- Plasmazellerkrankungen 281
- Plasmozytom
- disseminiertes
- – Radiotherapie 282
- Radiotherapie 282
- Risikofaktoren 281
- solitäres 281
- – Radiotherapie 283
- Therapie 282
- Überlebensraten 283
- Plattenepithelkarzinom
- Bronchialkarzinom 35
- Hypopharynxkarzinom 58
- kutanes 289
- Larynxkarzinom 58
- Nasopharynxkarzinom 49, 56
- Oropharynxkarzinom 57
- Ösophaguskarzinom 69
- Vaginalkarzinom 191
- Vulvakarzinom 195
- Zervixkarzinom 178
- Pleuramesotheliom 45
- Pleurektomie 46
- Pneumonektomie
- – extrapleurale 46
- Pleurektomie
- Pleuramesotheliom 46
- Plexopathie
- Mammakarzinomtherapie 28
- Plexuskarzinom 215
- Plexuspapillom 215
- Therapie 223
- Plexustumor
- Therapie 223
- Plummer-Vinson-Syndrom 69
- PMRT (Postmastektomie-Radiotherapie) 21
- Pneumonektomie 46
- extrapleurale
- – Pleuramesotheliom 46
- Pneumonitis 44
- Bronchialkarzinom
- – kleinzelliges (SCLC) 44
- Polycythaemia vera
- Therapie 243
- Polyposis, familiäre adenomatöse 81
- Postmastektomie-Radiotherapie (PMRT) 21
- Postsplenektomiesepsis 251
- Potentially Lethal Damage (PLD) 337
- Präimplantationsphase
- Strahlenexposition 347

- Progesteronrezeptor-(PR-)Status 4
- Proktitis
 - radiogene 188
- Polymyelozytenleukämie 241, 268
- Promyelozytenleukämie 237
- Prostatakarzinom 146, 149, 153, 155, 156
 - 3-D-Konformationsbestrahlung 151
 - AJCC-Klassifikation 141, 142
 - Antiandrogene 148
 - AUA-Klassifikation 141, 142
 - Ausbreitung 139
 - Fernmetastasen 139
 - fortgeschrittenes
 - Hormontherapie 145
 - Radiotherapie 145
 - Therapie 144
 - Frühstadium
 - Radiotherapie 143
 - Gleason-Score 142
 - Histologie 141
 - Hormontherapie 145, 147
 - adjuvante 156
 - neoadjuvante 156
 - IMRT 151
 - inzidenzielles 137
 - Kapselpenetration 139
 - Kastration
 - medikamentöse 148
 - Knochenmetastasen 158
 - latentes 137
 - LDR-Brachytherapie 151
 - Lymphknotenmetastasen 139
 - Mammabestrahlung
 - prophylaktische 148
 - manifestes 137
 - Metastasen 139
 - metastasiertes
 - Hormontherapie 145
 - Radiotherapie 145
 - okkultes 137
 - Operation 143
 - prognostische Faktoren 138
 - Prophylaxe 137
 - Prostataktomie 143
 - Rezidivrate 149
 - PROTECT-Studie 144
 - Radiotherapie
 - 3-D-geplante 146
 - CT-basiert 146
 - definitive 143, 145
 - Dosiseskalation 153
 - elektive
 - Lymphknoten 146
 - konventionelle 146
 - Nebenwirkungen 158
 - postoperative 145
 - Rektumkomplikationen 158
 - Technik 146
 - Radiotherapie, postoperative
 - Rezidivrate 149
 - Rezidivrate
 - biochemische 149
 - Risikofaktoren 137
 - Samenblasenbefall 139
 - Staging 142
 - Studien 395
 - Teilchenbestrahlung
 - Neutronen 155
 - Protonen 155
 - schwere Ionen 156
 - Therapie 143
 - fortgeschrittenes Stadium 144
 - interstitielle 151
 - UICC-Klassifikation 141, 142
 - Vorsorge 137
 - Prostataneoplasie, intraepitheliale (PIN) 158
 - Prostata-spezifisches Antigen (PSA) 139
 - Knochenszintigramm 140
 - Lymphknotenmetastasen
 - Roach-Formel 140
 - Normalwerte 140
 - Samenblasenbefall 140
 - Überlebensraten 140
 - Verlauf unter Therapie 141
 - Prostatektomie, radikale
 - Prostatakarzinom 143, 149
 - PROTECT-Studie
 - Prostatakarzinom 144
 - Protonen 339
 - Pseudotumor orbitae
 - Radiotherapie 317
 - Therapie 316
 - Psoriasis 319
 - Pterygium 319

Q

 - Qualifikation d. Personals
 - Fachkunde i. Strahlenschutz 355
 - Kenntnisse i. Strahlenschutz 356

R

 - Rachentumoren 56
 - Radiobiologie
 - molekulare 342, 346
 - zelluläre, klassische 341
 - Radiojodtherapie
 - Kontraindikationen 65
 - Nebenwirkungen 65
 - Radiojoddosis 65
 - Radiokurabilität 343
 - Radionuklid
 - Knochenmetastasen 312
 - Radioonkologie
 - biologische
 - Grundlagen 337
 - Radioresistenz 344
 - Radiosensibilität
 - zelluläre 342
 - Radiosensitivität 343, 344
 - intrinsische
 - Radioresistenz 344
 - Radiotherapie
 - Aufklärung 99
 - Ergebnisse 99
 - HIV-Infektion 100
 - Lagerung 98
 - Lymphabflusswege 21
 - Nachsorge 100
 - Nebenwirkungen 99
 - Schwangerschaft 30
 - Technik 98
 - Zielvolumen
 - IMRT 99
 - RBE *Siehe* Biologische Wirksamkeit, relative 339
 - RBW *Siehe* Biologische Wirksamkeit, relative 339
 - REAL-Klassifikation
 - Hodgkin-Lymphome 246
 - Re-Bestrahlung 330
 - Recovery 343
 - Redistribution 343
 - Rektumkarzinom
 - Operation 85
 - Studien 391
 - Therapie 85
 - Rektumresektion 85
 - Remmele-Score 4
 - Reoxygenierung 342
 - Repopulierung 343
 - Resektionsrand
 - Mammakarzinom 4
 - Retinoblastom 293, 305
 - kindliches
 - Histologie 304
 - Radiotherapie 305
 - Überlebensraten 293
 - Klinik 304
 - Therapie 304
 - Rippenfraktur
 - Mammakarzinomtherapie 28
 - Roach-Formel 140
 - Röntgenstrahlen
 - Strahlenwirkung 342
 - Röntgenstrahlung 339
 - Röntgenverordnung 349
 - Rouvier-Lymphknoten 56

S

- Sarkom
 - ZNS-Tumoren 215
- Sarkom, uterines 205
- Sarkom, Kaposi- 205
- Radiotherapie 206
- Therapie 206
- Sauerstoffeffekt 342
- Sauerstofftherapie
 - hyperbare 337
- Sauerstoffverstärkungsfaktor 342
- Schilddrüse 64, 308
 - Knoten
 - – heißer 64
 - – kalter 64
 - – suspekter 64
 - Toleranzdosis
 - – Kinder 308
- Schilddrüsenkarzinom
 - AFIP-Klassifikation 63
 - anaplastisches 64
 - – Therapie 65
 - follikuläres 63
 - – Radiojodtherapie 65
 - – Therapie 65
 - Histologie 63
 - Hormontherapie 65
 - Lymphom
 - – Therapie 65
 - Lymphome 64
 - medulläres 63
 - – Therapie 65
 - Metastasierung 63
 - Nachsorge 66
 - Operation 64
 - papilläres 63
 - – Therapie 65
 - Prognose 63
 - Radiotherapie 65
 - Risikofaktoren 63
 - Staging 64
 - Therapie
 - – Ergebnis 66
 - – Richtlinien 64
 - TNM-Klassifikation 64
 - Tumormarker 64
 - undifferenziertes 64
- Schilddrüsenunterfunktion
 - radiogene 250
- Schwangerschaft
 - Hirnbestrahlung 234
 - Mammakarzinom 30
 - Radiotherapie 30
- Schwannom 215, 231
 - extramedulläre
 - – Therapie 231
- Schwartz-Bartter-Syndrom (SIADH) 35
- SCLC
 - Studien 386
- Seminom 126, 306
 - non-bulky 129
 - Prognose 125
 - Radiotherapie 130
 - Spätrezidive 132
 - Therapie 128
- Seminom *Siehe auch* Hodentumor 126
- Sentinel-Lymphonodektomie
 - Zervixkarzinom 181
- Sertoli-Cell-Only-Syndrom 131
- Smouldering CLL 241
- Somatostatinrezeptor-Szintigrafie
 - Karzinoid 85
- Speicheldrüsenfistel 319
- Speicheldrüsentumoren
 - Grading 61
 - Histologie 61
 - Radiotherapie 61
 - Staging 61
 - Therapie 61
- Sperrbereich 354
- Spinaler Tumor 231
- Spinaliom 289
- Stammzellen 344
 - klonogene
 - – Radioresistenz 344
- Sternberg-Reed-Zellen 246
- Stewart-Treves-Syndrom 200
- Strahlenarten 339
- Strahlenbiologie
 - klinische 343
- Strahleneffekte 340, 341
 - Grundlagen
 - – biologische 341
 - – chemische 340
 - – physikalische 340
- Strahlenempfindlichkeit 342
- Strahlenexposition
 - Teratogenität 346
- Strahlenfolge
 - akute 345
 - chronische 345
 - deterministische 345
- Strahlenkrankheit 345
- Strahlenphysik
 - Bestrahlungseinrichtungen 331
 - Bestrahlungsplanung 333
 - Strahlenarten 331
- Strahlenschutz 350, 353, 357–359, 367
 - Anlagen m. umschlossenen radioaktiven Stoffen 365
 - Betrieb v. Anlagen z. Behandlung m. ionisierender Strahlung 356
 - – Ärztliche Stelle 358
 - – Ausfallkonzepte 359
 - – Personalbedarf 358
 - – Qualitätssicherung 357
 - – Risikomanagement 359
 - – Strahlenschutz d. Patienten 360
 - – Strahlenschutz d. Personals 361
 - – technische Ausstattung 358
 - betriebliche Organisation
 - – Strahlenschutzbeauftragter (SSB) 350
 - – Strahlenschutzverantwortlicher (SSV) 349
 - Elektronenbeschleuniger 363
 - Grundsätze 349
 - – Anlagen z. Erzeugung ionisierender Strahlung 351
 - – Anlageninstallation 355
 - – Betrieb v. Anlagen z. Erzeugung ionisierender Strahlung 351, 352
 - – Betrieb v.
 - Röntgeneinrichtungen 351
 - – Betrieb v. Störstrahlern 351, 352
 - – Betriebsgenehmigung 352
 - – Erstinbetriebnahme 356
 - – Genehmigungsverfahren 353
 - – Medizinproduktegesetz 353
 - – Qualifikation d. Personals 355
 - – Sachverständigengutachten 356
 - – Strahlenschutzanweisung 355
 - – Strahlenschutzbereiche 354
 - – Strahlenschutzplan 353
 - – Umgang m. radioaktiven Stoffen 353
 - medizinische Forschung 370
 - Notfallbergung 366
 - – Afterloading-Anlage 367
 - Partikelanlagen 364
 - unfallbedingte Strahlenexposition 368
 - Unfälle u. Expositionen 366
 - Strahlenschutz d. Patienten
 - Aufzeichnung u. Archivierung 361
 - rechtfertigende Indikation 360
 - Strahlenschutz d. Personals
 - Dosisgrenzwerte 362
 - Erst-/Unterweisung i. Strahlenschutz 362
 - Kontrollbereich 361
 - Sperrbereich 362
 - Überwachungsbereich 361

Strahlenschutz, Entsorgung
 radioaktiver Stoffe 370
 Strahlenschutzanweisung 351, 355
 Strahlenschutzbeauftragter
 (SSB) 350
 Strahlenschutzbereich
 – allgemeines Staatsgebiet 354
 – Kontrollbereiche 354
 – Sperrbereiche 354
 – Übergangsbereiche 354
 Strahlenschutzgesetz 349
 Strahlenschutzplan 353
 Strahlenschutzverantwortlicher
 (SSV) 349
 Strahlenschutzverordnung 349
 Strahlensyndrom
 – gastrointestinales 346
 – hämatopoetisches 346
 – prodromales 345
 – zerebrovaskuläres 346
 Strahlenwirkung
 – direkte 340
 – indirekte 340, 342
 Strahlung
 – dicht ionisierende 340
 – dünn ionisierende 340
 – elektromagnetische 339
 – ionisierende
 – – Effekte 339
 – – klinisch relevante Arten 339
 – locker ionisierende 340
 Stromatumoren
 – gastrointestinale *Siehe* GIST 206
 Sublethal Damage (SLD) 337
 Synovialsarkom 200

T

Target Cell 337
 Teilbrustbestrahlung (PBI) 19
 Teratogenität 346
 Teratokarzinom 126
 – ZNS-Tumoren 215
 Teratom 126
 testikuläre Feminisierung
 – Hodentumoren 125
 testikuläre intraepitheliale Neoplasie
 (TIN) 127, 132
 – Radiotherapie 130
 Testis 308
 – Toleranzdosis
 – – Kinder 308
 Thrombopenie
 – Strahlenkrankheit 346
 Thrombozytose
 – essenzielle 243
 Thymom 44
 – Masaoka-Staging 45
 – Prognose 45
 – Radiotherapie 45
 – Therapie 45
 Thymuskarzinom
 – Therapie 45
 Thyroidektomie 65
 TNM-Klassifikation
 – Schilddrüsenkarzinom 64
 – Vulvakarzinom 196
 – Zervixkarzinom 179
 Toleranzdosis 323, 337
 Gehirn
 – – Kinder 308
 – Herz
 – – Kinder 308
 – Kinder 308
 – Leber
 – – Kinder 308
 – Lunge
 – – Kinder 308
 – Niere
 – – Kinder 308
 – Ovar
 – – Kinder 308
 – Schilddrüse
 – – Kinder 308
 – Testis
 – – Kinder 308
 Trigonum retromolare
 – Karzinom 55
 Tumor 231, 306, 308
 – kindliche
 – – Überlebensraten 293
 – kindlicher 293
 – – Toleranzdosis 308
 – maligner rhabdoider
 – – Radiotherapie 306
 – spinaler
 – – Therapie 231
 Tumorsprechen
 – auf Bestrahlung 344
 Tumorbett-Boost
 – Mammakarzinom 20
 Tumoren
 – Wachstumsgeschwindigkeit 337
 Tumorinduktionsrisiko
 – Bestrahlung in utero 347
 Tumormarker
 – Hodentumoren 125
 – Pankreaskarzinom 101
 – Schilddrüsenkarzinom 64
 Tumorphysiologie 337
 Tumorradiobiologie
 – klinische 343
 Tumorrezidiv 344
 Tumorrückbildung
 – langsame 344

– schnelle 344
 Turcot-Syndrom 81
 Tylosis palmaris et plantaris 69

U

Übergangsbereich 354
 UICC-Klassifikation
 – Analkanalkarzinom 64
 – Hodentumoren 126
 – Knochensarkome 209
 – kolorektales Karzinom 82
 – Magenkarzinom 77
 – Peniskarzinom 133
 – Prostatakarzinom 141, 142
 – Weichteilsarkome 200
 Ureterkarzinom 120
 Urothelkarzinom
 – Histologie 117
 – Lokalisation 117
 – Metastasen 117
 – metastasierendes 119
 – Muskelinvasion 119
 – Nachsorge 122
 – oberflächliches 119
 – prognostische Faktoren 117
 – Radiotherapie 120
 – Risikofaktoren 117
 – Staging 118
 – Therapie 118
 – Zystektomie 119

V

Vaginalfibrose
 – radiogene 193
 Vaginalkarzinom
 – Brachytherapie
 – – u. EBRT 192
 – EBRT
 – – u. Brachytherapie 192
 – – Zielvolumen 192
 – Histologie 191
 – Lymphknotenmetastasen 191
 – Metastasen 191
 – Operation 191
 – Prophylaxe 191
 – Radiotherapie 192
 – – Lymphknoten 193
 – – Nebenwirkungen 193
 – Staging 191
 – Standardtherapie 192
 – Therapie 191
 – Überlebensraten 193
 Vaginalstenose
 – radiogene 193
 Vena-cava-superior-Syndrom *Siehe*
 Einflusstauung, obere 313
 Verner-Morrison-Syndrom 84

- Vestibularisschwannom 226
 - Operation 225
 - Radiotherapie
 - postoperative 226
 - primäres 225
 - Therapie 225
- Von-Recklinghausen-Syndrom 199
- Vulvakarzinom 197
 - Fernmetastasen 196
 - Histologie 195
 - Lokalisation 195
 - Lymphknoten 196
 - Lymphknotenmetastasen 195
 - Metastasen 195
 - Primärtumor (TNM) 196
 - Prognose 196
 - Prophylaxe 195
 - Radiotherapie
 - Indikationen 197
 - Technik 197
 - Risikofaktoren 195
 - Staging 196
 - Therapie
 - LAW 196
 - Primärtumor 196
 - Überlebensraten 198
- W
- Wachstumsfraktion 338
- Wachstumsverzögerung
 - radiogene 308
- Wangenkarzinom 55
- Warthin-Tumor 61
- Weichgewebserkrankung
 - degenerative 318
 - entzündliche 318
- Weichteilhämangiom 317
- Weichteilsarkom 202, 204, 293, 299, 300
 - AJCC-Klassifikation 200
 - Ausdehnung 200
 - Chemotherapie
 - adjuvante 201
 - neoadjuvante 202
 - palliative 202
 - Differenzierung 200
 - Histologie 200
 - kindliches 200
 - Histologie 299
 - Staging 299
 - Therapie 299
 - Überlebensraten 293, 300
 - Lokalisation 199
 - Lungenmetastasen 205
 - Metastasen 199
 - Nachsorge 205
 - Operation 201
 - Primärtumor 200
 - prognostische Faktoren 199
 - Radiotherapie 203
 - Nebenwirkungen 204
 - Rezidiv
 - Therapie 203
 - Rezidive 205
 - Risikofaktoren 199
 - Stadieneinteilung 200
 - Staging 200
 - Therapie
 - Richtlinien 200
 - UICC-Klassifikation 200
- Weichteilsarkome 299
 - kindliches 300
 - Prognose 299
 - Radiotherapie
 - Zielvolumen 300
- Werner-Syndrom
- Weichteilsarkome 199
- Wertheim-Meigs-Operation 187
- Radiotherapie
 - postoperative 187
- WHO-Klassifikation
- Hodgkin-Lymphome 246
- Wilms-Tumor *Siehe* Nephroblastom 296
- Wirbelkörperhämangiom
 - Diagnostik 317
 - Therapie 317
- Z
- Zellverlust
 - Mechanismen 338
- Zellzykluszeit 338
- Zervixkarzino
 - fortgeschrittenes 181
- Zervixkarzinom 185
 - Brachytherapie
 - Dosierung (Beispiel) 187
 - Essener Methode 186
 - High Dose Rate(HDR) 185
 - Low Dose Rate (LDR) 185
 - Manchester System 186
 - Pariser System 186
 - Pulsed Dose Rate (PDR) 185
- Chemotherapie 184
 - adjuvante 182
- EBRT
 - Becken 184
- FIGO-Klassifikation 179
- Histologie 178
- Hysterektomie
 - adjuvante 182
- kleinzelliges 188
- lokal begrenztes 180
- Lymphknotenmetastasen 177
- Lymphonodektomie 180
- Metastasen 177
- Papanicolaou-Klassifikation 178
- Prophylaxe 177
- Radiochemotherapie 181, 182
 - adjuvante 184
 - definitive 184
- Radiotherapie
 - Komplikationen 188
 - Nebenwirkungen 188
 - Technik 184
- Rezidiv 184
- Risikofaktoren 177
- Schwangerschaft 188
- Staging 178
- Studien 400
- Therapie 179
 - neoadjuvante 181
- TNM-Klassifikation 179
- Überlebensraten 188
- Zielzelle
 - Überlebensfunktion 337
- ZNS-Lymphom
 - primäres (PCNSL) 271
- ZNS-Tumor 234
 - Klassifikation 215
 - Prognose 215
 - Radiotherapie
 - Nebenwirkungen 234
- Zollinger-Ellison-Syndrom 84
- Zuckerschäden 341
- Zungenkarzinom 55
- Zweitkarzinome
 - Mammakarzinometherapie 28
- Zweitneoplasie
 - Hodgkin-Lymphome 250
- Zystitis 188
 - chronische
 - radiogene 188
- Zystourethritis
 - radiogene 188