

Neoadjuvante strahlentherapeutische Strategien beim Pankreaskarzinom

Falk Roeder, Karim-Maximilian Niyazi, Claus Belka

Zusammenfassung

Obwohl zum jetzigen Zeitpunkt keine randomisierten Studien vorliegen, zeigen die publizierten Arbeiten, dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie beim lokal-fortgeschrittenen, primär nicht oder „Borderline“-resektablen Pankreaskarzinom bei einem substanziellen Anteil der Patienten zu sekundärer Resektabilität führt, mit einer deutlichen Verbesserung der Prognose in dieser Subgruppe. Selbst bei Nicht-Erreichen sekundärer Resektabilität kann die Radiotherapie die Lebensqualität durch dauerhafte Verhinderung einer lokalen Problematik verbessern. Bei interdisziplinärer Falldiskussion sollte die neoadjuvante Radiochemotherapie daher als mögliche Alternative berücksichtigt werden.

Beim resektablen Pankreaskarzinom konnten unter Verwendung einer neoadjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie in Phase-I/II-Studien hervorragende Ergebnisse hinsichtlich Ansprechen, lokaler Kontrolle und Gesamtüberleben gezeigt werden, die eine weitere Untersuchung dieser Strategien ohne Zweifel rechtfertigen. Eine weitere Untersuchung neoadjuvanter Radio-

chemotherapie-Strategien in randomisierten Studien sollte angestrebt werden, um einen besseren Vergleich der bisherigen Erkenntnisse mit anderen Therapiemodalitäten zu ermöglichen. Eine verbesserte Patientenselektion auf Basis neuerer molekularer Marker könnte hierbei von entscheidender Bedeutung sein.

Moderne perkutane Radiotherapie-Techniken (IMRT, IGRT, SBRT), neue Strahlqualitäten (Protonen, Schwerionen) oder die Kombination mit alternativen Boostverfahren (IORT) erhöhen die therapeutische Breite und können durch bessere Normalgewebs-Schonung die Toxizität reduzieren und/oder durch Dosisescalation bzw. erhöhte biologische Wirksamkeit die Effektivität steigern. Sie eröffnen innovative Therapiemöglichkeiten, die in kontrollierten Studien untersucht werden sollten.

Schlüsselwörter: Pankreaskarzinom, Radiotherapie, Radiochemotherapie, intensitätsmodulierte Radiotherapie, bildgeführte Radiotherapie, stereotaktisch ablative Radiotherapie, intraoperative Radiotherapie, Partikeltherapie

eine metastasierte Erkrankung vorliegt [2]. Mit einer mittleren Überlebenszeit von ca. 24 Monaten und einer 5-Jahres-Überlebensrate von <20% selbst für die prognostisch günstigste Gruppe bleibt das Pankreaskarzinom damit eine der onkologischen Erkrankungen mit der schlechtesten Prognose überhaupt [3].

Während bei anderen gastrointestinalen Tumoren (z. B. Rektum-, Ösophaguskarzinom) neoadjuvante Strategien die primäre Resektion auf Basis randomisierter Studien bereits weitgehend verdrängt haben [4, 5], ist dies beim Pankreaskarzinom nicht der Fall. Hier dominiert bei primär resektablen Befunden weiterhin die adjuvante Therapie, welche in Europa, basierend auf der CONKO-001 Studie [6], typischerweise aus einer alleinigen Chemotherapie, in den USA, basierend auf der GITSG Studie [7] sowie nicht-randomisierten hervorragenden Ergebnissen einzelner Zentren [8-10], vorwiegend aus einer Radiochemotherapie besteht. Bei primär nicht-resektablen, aber lokoregionär begrenzten Erkrankungen werden bisher vorwiegend definitiv-palliative Strategien verfolgt, welche wiederum aus alleiniger Systemtherapie oder kombinierter Radiochemotherapie bzw. verschiedenen Sequenzen beider Modalitäten bestehen [11-13]. Betrachtet man jedoch die begrenzten Erfolge der bisherigen adjuvanten wie auch definitiven Strategien hinsichtlich der Verbesserung der Gesamtprognose, die hohe Rate an mikroskopisch inkompletten Resektionen [14] mit entsprechender Lokalrezidivra-

Die interdisziplinäre Behandlung von Patienten mit Pankreaskarzinomen bleibt eine der größten Herausforderungen in der gastrointestinalen Onkologie. Die Chirurgie stellt nach wie vor den einzig kurativen Therapieansatz dar [1].

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind jedoch nur etwa 10–20% der Patienten resektabel, während bei 30–40% der Patienten bereits ein lokal-fortgeschrittenes, primär nicht resektables Geschehen und in den übrigen Fällen

te [15] und die Häufigkeit lokoregionär begrenzter, aber nicht primär resektabler Läsionen in Kombination mit den klaren Vorteilen neoadjuvanter Ansätze bei anderen gastrointestinalen Tumoren trotz deutlich günstigerer Resektionsmöglichkeiten, so entsteht hieraus eine starke Rationale für den Einsatz neoadjuvanter Strategien sowohl beim lokal fortgeschrittenen als auch beim primär resektablen Pankreaskarzinom.

Diese verfolgen dabei abhängig von der Resektabilität der Primärläsion unterschiedliche Ziele und bieten unterschiedliche potentielle Vorteile:

- Beim primär nicht-resektablen lokoregionär begrenzten Pankreaskarzinom besteht das Hauptziel einer neoadjuvanten Radio(chemo)therapie in einer Verkleinerung der Tumorkläsion, einhergehend mit dem Zurücktreten von den angrenzenden Gefäßstrukturen, um sekundäre Resektabilität zu erreichen.

- Beim primär resektablen Pankreaskarzinom besteht das wesentliche Ziel in einer Verbesserung der lokoregionären Kontrolle einerseits durch Tumorschrumpfung mit dem Ziel einer Erhöhung der R0-Resektionsrate, andererseits durch Sterilisation mikroskopischer Reste im Falle einer R1-Resektion.

Wesentliche potenzielle Vorteile bestehen dabei unabhängig vom Resektionsstatus:

- Die neoadjuvante Therapie erlaubt eine Beurteilung des lokalen Therapieansprechens, welches wiederum Rückschlüsse auf die Prognose der Gesamterkrankung zulässt.

- Die meist mehrwöchige Therapie erlaubt eine Stratifizierung von Patienten mit Ansprechen bzw. stabiler Erkrankung gegenüber rasch systemisch progredienten Patienten im Hinblick auf einen möglichen Nutzen eines nachfolgenden operativen Eingriffs. Dabei verhindert eine Radiotherapiekomponente den Fall einer Prognoseverschlechterung durch lokalen Progress aufgrund insuffizienter lokaler Wirkung einer alleinigen Systemtherapie bei Patienten ohne rasches Metastasierungspotential.

- Unter neoadjuvanten Bedingungen wird die Radiotherapie-Wirkung

aufgrund der günstigeren Oxygenierung im nicht vorbehandelten Gewebe verbessert.

- Die Wahrscheinlichkeit einer Behinderung der additiven Therapie beispielsweise durch postoperative Komplikationen wird verringert.

- Die Zielvolumendefinition der Radiotherapie wird wesentlich vereinfacht, wodurch knappere Sicherheitsräume verwendet werden können, die in niedrigerer Dosisbelastung angrenzender Risikoorgane und damit verringerter Toxizität resultieren.

Neoadjuvante radiotherapeutische Methoden und Konzepte

3D-konformale Radiotherapie

Das langjährige Standardverfahren zur Bestrahlung von Pankreaskarzinomen stellt die sog. 3D-konformale Radiotherapie mit Photonen dar. Dabei wird zunächst eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung auf Basis eines speziellen CT-Datensatzes vorgenommen. Das Zielvolumen schließt im neoadjuvanten Setting bisher die Primärtumorregion mit einem Sicherheitssaum sowie die regionären Lymphabflusswege ein. Ob und in welchem Umfang eine elektive Bestrahlung der Lymphabflusswege erfolgen muss, ist allerdings derzeit Gegenstand der Diskussion. Mehrere Bestrahlungsfelder werden anschließend so angeordnet, dass eine ausreichende Abdeckung des Zielvolumens bei gleichzeitig möglichst guter Schonung der angrenzenden Risikoorgane gewährleistet ist (sog. Vorwärtsplanung). Dosislimitierende Strukturen sind hierbei der angrenzende Dünndarm sowie die Nieren. Angestrebt wird eine Gesamtdosis von 45–54 Gy in konventioneller Fraktionierung (Dauer 5–6 Wochen), kombiniert mit einer simultanen Gemcitabin- oder 5-FU-basierten Chemotherapie.

Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)

Die Behandlung irregulär geformter Zielvolumina in unmittelbarer Nachbarschaft strahlensensibler Risikoorgane kann durch sog. komplexe Photonentechniken wie die intensitätsmodu-

lierte Radiotherapie (IMRT) weiter verbessert werden. Im Gegensatz zur 3D-konformalen Therapie, bei der die Bestrahlungsfelder zwar an die individuelle Patienten-Anatomie angepasst, aber in sich mit einer homogenen Dosis bestrahlt werden, können bei der IMRT unterschiedliche Teile des gleichen Feldes mit unterschiedlichen Dosen belastet werden. In der Summe können somit insbesondere direkt angrenzende Risikoorgane wirkungsvoll geschont und es kann trotzdem eine gute Abdeckung auch komplexer Zielvolumina erreicht werden. Die zugehörige Bestrahlungsplanung erfolgt als sogenannte inverse Planung, bei der man nicht mehr die Feldgeometrie direkt beeinflusst, sondern den Zielvolumina und Risikoorganen bestimmte Dosen zuordnet, die anschließend in einem iterativen, rechnergestützten Planungsprozess eingehalten werden sollen. Diese Technik ermöglicht es zusätzlich, unterschiedliche Bereiche des Zielgebiets (z. B. makroskopischer Tumor) mit einer höheren Dosis als andere (z. B. elektive Lymphknotenregionen) innerhalb der gleichen Fraktion zu belasten und damit eine Dosisescalation in bestimmten Bereichen bei gleichbleibender Anzahl der Bestrahlungen zu ermöglichen (sog. SIB = simultan integrierter Boost, siehe Abb. 1).

Zahlreiche dosimetrische Studien haben die Überlegenheit intensitätsmodulierter Techniken gegenüber 3D-konformalen Therapien bestätigt. Dabei konnten niedrigere Dosen sowohl im Bereich des Dünndarms als auch der Niere und Leber gezeigt werden [16]. Außerdem war zumindest theoretisch eine Dosisescalation im Bereich des Primärtumors bis ca. 65 Gy möglich [17]. Die bisher vorliegenden klinischen Daten bestätigen die dosimetrischen Studien und weisen klar auf eine Übersetzung der dosimetrischen Vorteile in eine Reduktion von akuten und späten Nebenwirkungen hin [18].

Bildgeführte Radiotherapie (IGRT = Image-Guided Radiation Therapy)

Hinsichtlich der sicheren Abdeckung der Zielvolumina mit der verordneten Dosis müssen bei der perkutanen

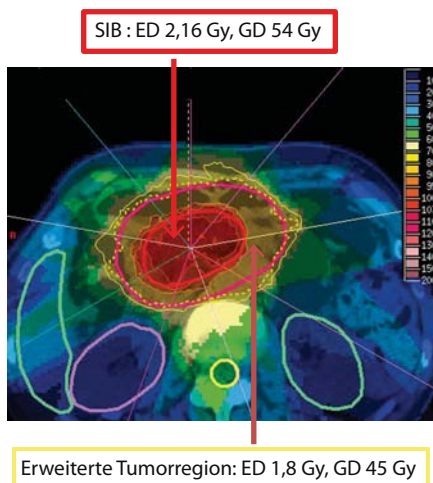


Abb. 1: Beispiel für einen 9-Feld-IMRT-Be-strahlungsplan beim Pankreaskarzinom mit simultan integriertem Boost (SIB). ED: Einzeldosis, GD: Gesamtdosis bei 25 Fraktionen.

Bestrahlung verschiedene Variationen der Zielvolumenlage berücksichtigt werden. Während intrafraktionelle Variationen vornehmlich von der Atembeweglichkeit abhängen, setzen sich interfraktionelle Variationen aus Lageveränderungen des Zielgebiets aufgrund von unterschiedlichen Füllungszuständen angrenzender Hohlorgane und dem sogenannten "Set-up Error", d. h. der Abweichung bei der täglichen Positionierung des Patienten, zusammen. Diese Variationen müssen durch Sicherheitssäume (sog. "margins") ausgeglichen werden. Bei direkt angrenzenden Risikoorganen bedeutet die Verwendung größerer "margins" aber automatisch eine Zunahme der Nebenwirkungen. Hieraus entsteht die Rationale zur sog. bildgeführten Radiotherapie. Hierbei werden mittels direkt am Bestrahlungsgerät vorhandener Bildgebungseinheiten dreidimensionale Bild Datensätze des Patienten in Bestrahlungsposition generiert (sog. "On-board Imaging"), die durch Vergleich mit der Planungsbildgebung eine Korrektur der Lage entsprechend der detektierten Abweichung erlauben. Die erhöhte Präzision der Bestrahlung ermöglicht wiederum eine Reduktion der Sicherheits-säume. Entsprechende Analysen konnten zeigen, dass die Sicherheitsabstände bzgl. des "Set-up Errors" im Oberbauch unter IGRT-Bedingungen von 1 cm auf 0,5 cm halbiert werden können [19].

Bezogen auf einen 5 cm durchmessenden Tumor resultiert dies in einem ca. 30% kleineren Bestrahlungsvolumen [18] und einer signifikant reduzierten Dosisbelastung für Dünndarm, Niere und Leber [20].

Die intrafraktionelle, atemabhängige Bewegung ist individuell verschieden und kann mehrere Zentimeter betragen [21]. Um auch hier die notwendigen Sicherheitssäume zu reduzieren, können verschiedene Strategien verfolgt werden. Zum einen können die individuelle Atembeweglichkeit beispielsweise mittels 4D-CT gemessen und die Sicherheitssäume entsprechend angepasst werden. Dies führte im Vergleich zur Verwendung konventioneller Sicherheitssäume zu einer Reduktion der mittleren Zielvolumengröße um etwa ein Drittel [20]. Moderne Bestrahlungsgeräte erlauben jedoch auch die Detektion der Bewegung des Tumors und die Freigabe der Bestrahlung nur in einer bestimmten Tumorage (sog. "Gating") oder sogar das Nachführen der Bestrahlung in Abhängigkeit von der Bewegung (sog. "Tracking"). Dabei kann die Implantation von Markern (sog. "fiducials") in die Tumorregion zur präzisen Dosisapplikation beitragen [22].

Adaptive Strategien

Im Gegensatz zu den o. g. Techniken verwenden adaptive Strategien eine regelmäßige Bildgebung, um eine semi-automatische Anpassung des Bestrahlungsplanes an anatomische Veränderungen oder Tumorschrumpfung im Verlauf der Therapieserie zu erreichen. Die für eine Routineanwendung notwendigen Rechnermodelle befinden sich noch in Entwicklung. Theoretische Studien legen jedoch eine deutliche Reduktion beispielsweise der Duodenal-Dosis durch adaptive Strategien nahe [23].

Intraoperative Radiotherapie (IORT)

Obwohl durch Verwendung moderner Radiotherapietechniken die umliegenden Risikoorgane besser geschont werden können als bisher, sind der auf perkutanem Weg einstrahlbaren Dosis weiterhin Grenzen aufgrund direkt adhärenter Strukturen mit geringer Strah-

lentoleranz (z. B. Dünndarm) gesetzt [24]. Die intraoperative Radiotherapie (IORT) stellt eine elegante Möglichkeit dar, diese Dosislimitation zu überwinden und eine Dosisaufsättigung nach neoadjuvanter Radio(chemo)-therapie vorzunehmen. Diese Technik beinhaltet die einmalige Applikation einer hohen Dosis auf das Tumorbett oder verbliebenen Resttumor während eines operativen Eingriffs. Angrenzende Risikostrukturen können dabei aus dem Bestrahlungsfeld verlagert und geschützt werden. Weitere Vorteile bestehen in der Zielvolumendefinition unter Sicht, der fehlenden Notwendigkeit zur Verwendung größerer Sicherheitssäume und der höheren biologischen Effektivität einer hohen Einzeldosis [24–29]. Bei Verwendung typischer Dosiskonzepte (10–15 Gy IORT + 45–54 Gy neoadjuvante RT) können in der Summe Dosen erreicht werden, die biologisch einer perkutanen Bestrahlung mit 70–90 Gy entsprechen würden, ohne dass hieraus eine wesentliche Steigerung der Toxizität resultiert [24–29].

Rein praktisch wird nach erfolgter Resektion und/oder Verlagerung angrenzender Risikostrukturen ein Applikator in den OP-Situs eingebracht, der das Bestrahlungsfeld zur Seite hin begrenzt. Nach Justierung des Patienten unter dem Bestrahlungsgerät erfolgt die eigentliche Bestrahlung, welche etwa 1–2 min in Anspruch nimmt. Die Eindringtiefe der Strahlung wird hierbei über die Wahl der Elektronenergie gesteuert (siehe Abb. 2). Diese Spezialtechnik ist allerdings bisher nur an wenigen Zentren verfügbar, wobei in den letzten Jahren eine klar zunehmende Tendenz zu verzeichnen ist. Diese Einschränkung erschwert die Beurteilung der vorliegenden Literatur, da es sich meist um single-center Erfahrungen mit langjährigen Beobachtungszeiträumen handelt. Beim resektablen Pankreaskarzinom konnte in mehreren italienische Serien gezeigt werden, dass durch zusätzlichen Einsatz der IORT die Lokalrezidiv-Rate signifikant verringert werden kann [30, 31]. Reni et al. [32] konnten diese Ergebnisse in einem größeren Vergleich gegenüber alleiniger OP bestätigen. Neben einer erhöhten

lokalen Kontrolle zeigte sich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens in frühen Stadien ohne zusätzliche perioperative Morbidität [32]. Eine multiinstitutionelle Serie aus Japan fand eine Lokalrezidivrate von nur 15% bei 210 Patienten nach makroskopisch kompletter Resektion und IORT [33], und die Kombination aus neoadjuvanter Radiochemotherapie und IORT führte in einer europäischen multiinstitutionellen Serie von 270 Patienten zu einem sehr vielversprechenden medianen Gesamtüberleben von 30 Monaten [34].

Bei primär nicht-resektablen Pankreaskarzinomen kann die IORT zur Dosisaufsättigung nach neoadjuvanter Therapie sowohl bei sekundärer Resektabilität als auch bei fortbestehender Irresektabilität im Rahmen einer explorativen Laparotomie eingesetzt werden. Dabei wird neben erhöhter lokaler Kontrolle vor allem eine dauerhafte Schmerzkontrolle in 75–90% der Fälle erreicht [35]. In einer Studie der Mayo-Gruppe an 115 Patienten mit irresektablen Pankreaskarzinom führte die Addition einer IORT im Rahmen der explorativen Laparotomie nach neoadjuvanter Radiotherapie zu einer signifikanten Verbesserung der 1-Jahres-Lokalkontrolle von 48% auf 82% [36]. Shibamoto et al. [37] verglichen perkutane Radiotherapie (EBRT), EBRT + IORT oder IORT bei 150 Patienten und fanden einen Überlebensvorteil für die Kombination in der Subgruppe mit CA19-9 Werten <1000. Die MGH-Gruppe konnte in ihrer Serie von 194 Patienten ein medianes Gesamtüberleben von zwölf Monaten für die Kombination von EBRT und IORT beim irre-

sektablen Pankreaskarzinom belegen [38]. Bei Ergänzung der lokalen Kombination durch eine systemische Komponente konnten mehrere Serien übereinstimmend sogar mediane Überlebenszeiten von 16–18 Monaten bei 2-Jahres-Kontrollraten von ca. 70% berichten [39, 40]. Selbst beim isolierten Pankreaskarzinom-Rezidiv resultierte eine Kombination von EBRT, OP und IORT in hoher Lokalkontrolle und einem vielversprechenden Gesamtüberleben [26].

Zusammenfassend stellt die intraoperative Radiotherapie eine elegante Möglichkeit zur Dosisaufsättigung dar, mit der Bestrahlungen in Dosisbereichen möglich sind, die auch mit modernsten perkutanen Bestrahlungsmethoden nicht erreicht werden können. Beim resektablen Pankreaskarzinom scheint dadurch eine erhöhte lokale Kontrolle erzielbar, während ein Einfluss auf das Gesamtüberleben nicht sicher beurteilt werden kann. Beim nicht-resektablen Pankreaskarzinom legen große Single-Center-Erfahrungen nahe, dass insbesondere durch Kombination von EBRT, IORT und Chemotherapie eine verbesserte Lebensqualität durch dauerhafte Schmerzbeherrschung, hohe Lokalkontrollraten und im Vergleich zu anderen Ansätzen sehr gute Gesamtüberlebensraten erzielt werden können, auch wenn derzeit keine Phase-III-Daten vorliegen, welche diese Ergebnisse bestätigen.

Stereotaktisch ablative Radiotherapie (SBRT, SART)

Die stereotaktisch geführte Radiotherapie wurde ursprünglich für um-

schriebene Hirnläsionen (z. B. solitäre Metastasen) entwickelt und wird dort seit langem erfolgreich eingesetzt. Initial verstand man darunter einmalige hochdosierte Multifeld- oder Rotations-Bestrahlungen, die unter Verwendung eines externen Koordinatensystems mit sehr geringen Sicherheitsräumen geplant und unter Nutzung rigider Lagerungshilfen hochpräzise eingestrahlt wurden (sog. Radiochirurgie). Mit der Ausdehnung auf extrakranielle Körperbereiche und der Einführung der bildgesteuerten Radiotherapie wird der Begriff heute weiter gefasst. Man versteht darunter die möglichst präzise Applikation hoher Dosen in einzelnen oder wenigen Fraktionen zur dauerhaften Kontrolle makroskopischer Tumorerde, wobei biologisch äquivalente (sog. ablative) Dosen erreicht werden, die weit oberhalb der mittels konventionell fraktionierter Therapie applizierbaren Dosisregionen liegen.

Diese Therapieform hat sich z. B. durch frühe Stadien in der Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei medizinisch inoperablen Patienten als Standard etabliert [41]. Inzwischen wird diese Technik auch beim Pankreaskarzinom eingesetzt. Aufgrund der eingeschränkten Abgrenzbarkeit werden hierzu meist implantierte Marker (sog. "fiducials") eingesetzt, die eine sichere Verifikation der Lage und Bewegung auch auf einfachen Bildgebungsmodalitäten erlauben. Diese werden mit Bestrahlungstechniken kombiniert, die eine Anpassung an die atemabhängige Bewegung ermöglichen (sog. gating und tracking Strategien), so dass die notwendigen Sicherheitsräume auf ein Minimum reduziert werden können.

Die bisherige klinische Erfahrung basiert im Wesentlichen auf Serien irresektabler, lokal-fortgeschrittener Pankreaskarzinome [42]. Obwohl sehr verschiedene Dosisschemata (1x 15–25 Gy, 3x 8–15 Gy, 5x 6,5 Gy etc.) eingesetzt wurden [42], zeigten sich konsistent sehr hohe Lokalkontrollraten von 80–100% mit teilweise sehr guten Überlebensraten insbesondere in Kombination mit sequenzieller Chemotherapie [43–45]. Aufgrund der geringen thera-

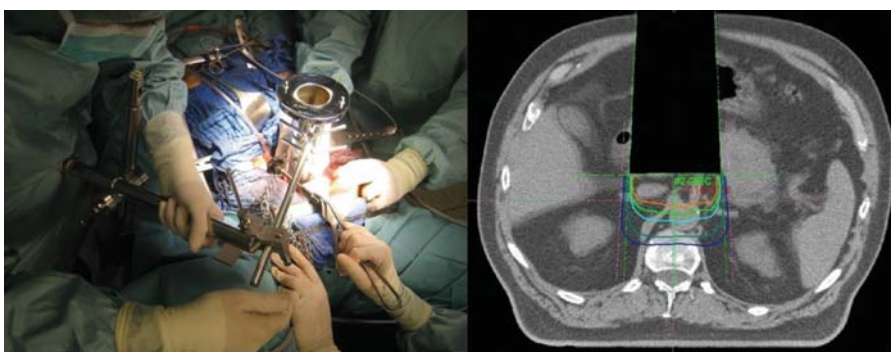


Abb. 2: Intraoperative Radiotherapie (IORT). Links: Platzierung des Applikators nach erfolgter Resektion, rechts: schematische Dosisverteilung.

peutischen Breite dieser Technik muss die Dosis jedoch in direkt angrenzenden Risikoorganen (insb. Duodenum) soweit wie möglich begrenzt werden, um schwere Komplikationen zu vermeiden [46]. So variierte die gastrointestinale Grad-3-Toxizität zwischen 14% und 79% in Abhängigkeit von Bestrahlungsvolumen und Duodenaldosis [45,47]. Adaptive Dosisverschreibungen in Abhängigkeit vom Abstand zwischen Tumor und Duodenum erscheinen deshalb vorteilhaft [44].

Inzwischen hat die SBRT auch Eingang in neoadjuvante Konzepte gefunden. Eine Studie untersuchte diese Technik bei 73 Patienten, von denen 56 als "borderline"-resektabel eingestuft worden waren [48]. Nach drei Zyklen Induktionstherapie wurde mittels SBRT 35–50 Gy auf die gefäßnahen Tumorteile und 25–30 Gy auf die übrigen Tumorteile in fünf Fraktionen appliziert. 77% der "borderline"-resektablen Tumoren zeigten Ansprechen und wurden chirurgisch exploriert. Bei insgesamt 56% der Patienten gelang eine Resektion (97% R0), wobei diese Gruppe ein signifikant verbessertes Überleben aufwies. Die gastrointestinale Grad-3-Toxizität betrug nur 5% [48].

Zusammenfassend können mittels SBRT hohe Lokalkontroll-Raten erzielt werden, die denen konventionell fraktionierter Radiotherapie überlegen scheinen. Es handelt sich jedoch um eine aufwendige, anspruchsvolle Technologie mit geringer therapeutischer Breite, die bisher vorwiegend beim inoperablen Pankreaskarzinom zum Einsatz kommt. In Kombination mit systemischen Therapieansätzen scheint jedoch auch der Einsatz im neoadjuvanten Setting vielversprechend.

Partikeltherapie

Weitere Vorteile könnten zumindest theoretisch durch die Verwendung anderer Strahlqualitäten wie Protonen oder Schwerionen entstehen. Im Gegensatz zu Photonenstrahlung geben Teilchenstrahlen den Großteil der Dosis in einer über die Energie definierbaren Gewebetiefe ab, während im Eingangsbereich nur eine sehr geringe Dosisdeposition stattfindet.

Dieser sog. Bragg-Peak kann dazu genutzt werden, die Dosis sehr genau auf das eigentliche Zielvolumen zu fokussieren, während das angrenzende Gewebe optimal geschont werden kann (siehe Abb. 3). Insbesondere bei der Verwendung von schweren Partikeln ist außerdem eine höhere biologische Wirksamkeit gegeben, da die in der Zelle gesetzten Schäden durch die zell-eigenen Reparatursysteme schwieriger zu reparieren sind als die bei der klassischen Photonentherapie entstehenden Veränderungen. Problematisch sind jedoch die zurzeit noch bestehenden dosimetrischen Unsicherheiten im Rahmen der Bestrahlungsplanung bei Zielen im Oberbauch aufgrund des schwer kalkulierbaren Einflusses von luftgefüllten Darmschlingen wechselnder Lage auf die tatsächliche physikalische Dosisverteilung [49]. Trotzdem konnten verschiedene Zentren vielversprechende erste Ergebnisse berichten.

Beispielsweise konnte die MGH-Gruppe beim resektablen Pankreaskarzinom in einer Phase-I/II-Studie zeigen, dass eine neoadjuvante Protonenbestrahlung mit fünf Fraktionen von je 5 Gy in Kombination mit Capecitabin, gefolgt von Resektion und adjuvanten Gemcitabin, mit niedriger Toxizität (Grad 3: 4%) während der Radiochemotherapie-Phase einhergeht. Die Lokalzrezidivrate betrug nach einem medianen follow-up von 38 Monaten 16% bei einem medianen Gesamtüberleben von 17 Monaten [50].

Am japanischen Zentrum in Chiba wurden 26 Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom in einer Phase-I-Studie mit 30–36,8 Gy in acht Fraktionen mit C12-Ionen behandelt. 81% konnten anschließend reseziert werden, bei diesen betrug die lokale Kontrolle 100%. 1- und 5-Jahres-Überleben wurden für die resezierten Patienten mit 89% und 52% angegeben [51]. Inoperable Pankreaskarzinome wurden am gleichen Zentrum ebenfalls im Rahmen einer Dosisescalations-Studie untersucht, dabei wurden Dosen von 38,4–52,8 GyE in zwölf Fraktionen appliziert. Das Gesamtüberleben lag nach einem Jahr bei 60% mit einer lokalen Kontrollrate von 81% [52].

Zusammenfassend scheint die Partikeltherapie vielversprechende Möglichkeiten mit hohen Lokalkontrollraten bei niedriger Toxizität zu bieten. Die aktuelle Bewertung basiert allerdings auf wenigen Studien mit geringer Patientenzahl und kurzem follow-up. Aufgrund der Unsicherheiten in der Dosisberechnung sollte sie derzeit nur in Studien an Zentren mit ausgewiesener Expertise angewandt werden.

Neoadjuvante Radio(chemo)therapie beim lokal fortgeschrittenen, primär nicht-resektablen Pankreaskarzinom

Die Interpretation der Datenlage bei der Therapie des lokal-fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms wird durch mehrere Faktoren kompliziert. Zum einen existiert eine uneinheitliche Therapie-Philosophie, beginnend bei aggressiven, kurativ ausgerichteten multimodalen Konzepten einschließlich zumindest regelhafter chirurgischer Exploration bis hin zu rein palliativ ausgerichteten systemischen Therapien mit allen denkbaren Zwischenstufen. Zum anderen existieren selbst bei Verwendung ähnlicher neoadjuvanter Konzepte mit dem Ziel einer sekundären Resektabilität weitreichende Unterschiede in der Patientenselektion, welche die Vergleichbarkeit der Studien erschweren. Die Unterscheidung zwischen resektablen und nicht-resektablen Befunden unterliegt selbst bei Anwendung prädefinierter Kriterien einer gewissen Subjektivität, die klar mit der Erfahrung von Operateur und Zentrum zusammenhängen. Selbst bei primär als nicht-resektabel eingestuften Befunden existieren begriffliche Unterschiede. Während in der angloamerikanischen Literatur anhand des Ausmaßes der Gefäßbeteiligung zwischen sog. "borderline"-resektablen und irresektablen Befunden unterschieden wird, ist dies in Europa weniger gebräuchlich. Dies führt zum Einschluss unterschiedlich weit fortgeschrittener Läsionen in neoadjuvante Konzepte und beeinflusst hierüber die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Hauptziel neoadjuvanter Ansätze beim nicht-resektablen lokal-fortgeschrittenen Pankreaskarzinom ist die Erzielung sekundärer Resektabilität per se und

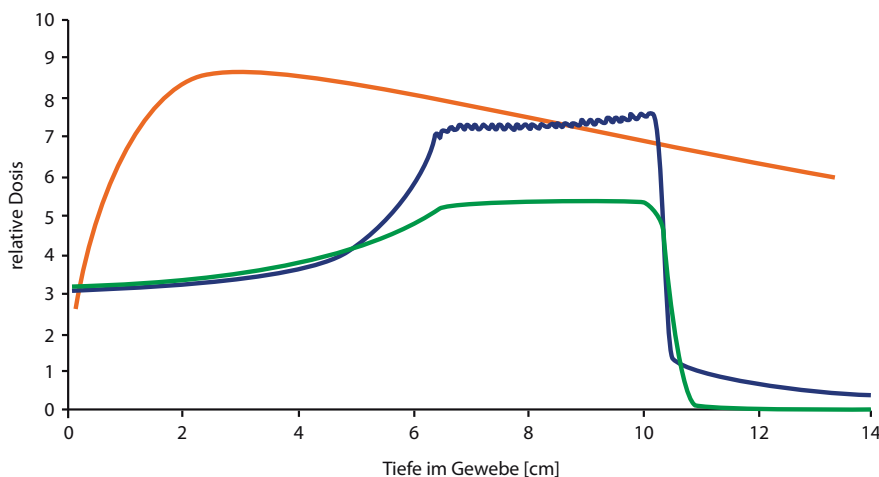


Abb. 3: Schematischer Vergleich der Tiefendosisverteilungen von Photonen- und Partikelstrahlung (niedrige Dosisbelastung in Ein- und Austrittspforte bei Partikelbestrahlung durch Nutzung des Bragg-Peaks).

Erhöhung der R0-Resektionsrate durch Tumorverkleinerung. Nebenziele sind Stratifizierung von Patienten, die möglicherweise nicht von einer lokal-aggressiven Therapie profitieren, Beurteilen des Ansprechens für die weitere Therapieplanung und Verbesserung der Lebensqualität durch Vermeidung lokaler Symptome bei fehlender sekundärer Resektabilität. Die Auswirkungen neoadjuvanter Radio(chemo)therapie wurden dazu in zahlreichen retrospektiven und prospektiven Studien untersucht, die sich durch eine weite Spanne der publizierten Ergebnisse auszeichnen [53] und daher einzeln wenig aussagekräftig erscheinen. Gillen et al. [2] konnten in einer ausgezeichneten Metaanalyse unter Einschluss von 111 Studien an insgesamt 4400 Patienten jedoch wichtige Eckpunkte zur neoadjuvanter Therapie herausarbeiten. Eingeschlossen wurden sowohl Studien bei primär als resektabel als auch bei primär als nicht-resektabel eingestuft Patienten, diese wurden jedoch getrennt bewertet.

Bei den primär als resektabel eingestuften Patienten lag die tatsächliche Resektionsrate nach neoadjuvanter Therapie bei 74%; das entspricht in etwa der Resektionsrate bei primärer Chirurgie. Bei den primär als nicht-resektabel eingestuft Patienten lag die Resektionsrate nach neoadjuvanter (überwiegend Radiochemo-) Therapie bei 33%. Das radiologische Ansprechen nach

klassischen Kriterien ergab komplette (CR) und partielle Remissionsraten (PR) von 4% bzw. 29% bei einer Progressionsrate von 21%, wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen der primär resektablen und irresektablen Gruppe fand. Als wichtigstes Ergebnis konnten die Autoren jedoch zeigen, dass Patienten, die nach neoadjuvanter Therapie sekundär resektabel wurden, ein Gesamtüberleben (median 21 Monate, 2-Jahres-Überleben 50%) entsprechend der primär resektablen Gruppe erreichen (median 24 Monate, 2-Jahres-Überleben 47%), wohingegen diejenigen, bei denen keine Resektion möglich war, ein deutlich schlechteres Überleben zeigten (median 10 Monate), unabhängig von ihrer initialen Einstufung.

Morganti et al. [53] untersuchten in einer weiteren Metaanalyse 13 Studien mit insgesamt 510 Patienten. Hier wurden jedoch nur nicht-resektable Patienten, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit mindestens 45 Gy erhalten hatten, eingeschlossen. Trotzdem fanden sich ähnliche Ergebnisse: Die sekundäre Resektionsrate lag bei 27%, die Rate an R0-Resektion bei diesen Patienten bei 88%. Das Überleben nach sekundärer Resektion war deutlich höher (median 24 Monate) als bei fortbestehender Irresektabilität (median 10 Monate) [53]. Eine der größten monozentrischen Analysen zur neoadjuvanter Therapie aus Heidelberg liefert ebenfalls vergleichbare Ergebnisse [54].

Von 257 Patienten, die eine neoadjuvante (überwiegend Radiochemo-) Therapie erhielten und anschließend chirurgisch exploriert wurden, konnten 40% makroskopisch *in sano* reseziert werden. Das mediane Überleben nach R0-Resektion lag dabei bei 25 Monaten [54].

Zusammenfassend wird somit klar, dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie bei primär nicht-resektablen lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zu einer sekundären Resektabilität bei einem substanziellen Anteil der Patienten in der Größenordnung von 30–40% führt und in einer deutlichen Verbesserung der Prognose in dieser Subgruppe resultiert. Hierbei werden Überlebensraten erreicht (median ~24 Monate), welche denjenigen bei primärer Resektabilität einschließlich adjuvanter Therapie entsprechen. Selbst bei Nicht-Erreichen sekundärer Resektabilität liegen die medianen Überlebensraten am oberen Ende der Spanne, die für alleinige Chemotherapie berichtet werden, wobei durch die Radiotherapie-Komponente eine Verbesserung der Lebensqualität durch dauerhafte Verhinderung einer lokalen Problematik erreicht werden kann.

Neoadjuvante Radio(chemo)therapie beim resektablen Pankreaskarzinom

Die Rationale für den Einsatz der Radiotherapie beim resektablen Pankreaskarzinom basiert auf verschiedenen Beobachtungen. Zum einen zeigen Rezidivmuster-Analysen bei Patienten, die mit alleiniger Resektion behandelt wurden, dass ein lokoregionäres Rezidiv in 50–75% zumindest eine Komponente der Krankheitsprogression darstellt [55]. Selbst nach adjuvanter Chemotherapie wurden in mehreren Studien Lokalrezidivraten von 30–60% berichtet, so dass eine sichere Eradikation lokal persistierender Zellen durch alleinige Chemotherapie nicht ausreichend gewährleistet scheint [6, 56]. Da lokoregionäre Rezidive häufig mit lokalen Komplikationen einhergehen, erscheint die Erzielung adäquater lokaler Kontrolle auch im Hinblick auf die Lebensqualität der Patienten notwendig. Bei vielen anderen resektablen gastrointes-

tinalen Tumoren (z. B. Rektumkarzinom, Ösophaguskarzinom) haben neoadjuvante radiotherapeutische Strategien die adjuvante Therapie weitestgehend verdrängt [5, 57].

Für das resektable Pankreaskarzinom liegen zwar derzeit keine randomisierten Daten vor, welche eine prä- und postoperative Therapie vergleichen, gleichwohl finden neoadjuvante Ansätze zunehmend Beachtung, da sie eine Reihe von potenziellen Vorteilen bieten. Dies schließt eine erhöhte lokale Kontrolle beispielsweise durch erhöhte R0-Resektionsrate, eine frühzeitige Therapie möglicherweise bestehender Mikrometastasierung, einen verbesserten Zugang zur additiven Therapie und insbesondere eine optimale Patientenselektion durch Ausschluss rasch systemisch progredienter Patienten ein. Die bisherige Entwicklung soll beispielhaft anhand der Arbeiten der MDACC-Gruppe dargestellt werden:

Dort wurden über einen Zeitraum von zwei Dekaden eine Reihe aufeinander aufbauender Phase-II-Studien initiiert und durchgeführt, beginnend mit konventionell fraktionierter Radiotherapie in Kombination mit 5-FU [61] über eine verkürzte Radiochemotherapie kombiniert mit IORT [62] bis zur Paclitaxel-basierten [63] und schließlich der Gemcitabin-basierten präoperativen RCHT [64]. Diese wurde zuletzt in einer Phase-II-Studie an 86 Patienten untersucht, bestehend aus einer verkürzten Radiotherapie (10 x 3 Gy) in Kombination mit einer wöchentlichen Gabe von 400 mg/m² Gemcitabin über sieben Wochen. 74% der Patienten konnten letztlich reseziert werden. Das mediane Überleben der Gesamtgruppe lag bei 23 Monaten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 27%. Das mediane Überleben der resezierten Patienten war mit 34 Monaten gegenüber sieben Monaten für nicht-resezierte Patienten signifikant unterschiedlich; gleiches galt für die 5-Jahres-Überlebensrate (36% vs 0%). Die lokale Kontrollrate bei den resezierten Patienten betrug 89% [64]. Die Autoren schlussfolgerten, dass neoadjuvante RCHT nicht nur eine gute Selektion von Patienten, die wahr-

scheinlich nicht von einer Operation profitieren, erlaubt, sondern die hervorragenden Gesamtüberlebensraten bei den resezierten Patienten auch eine weitere Untersuchung der Gemcitabin-basierten neoadjuvanten RCHT sinnvoll erscheinen lassen [64], insbesondere da eine parallele Studie der gleichen Gruppe mit zusätzlicher Induktionschemotherapie keine weitere Verbesserung gezeigt hatte [65].

Aufgrund der Konsistenz hinsichtlich der Definition von Resektabilität und der chirurgischen sowie pathohistologischen Verfahren sind die Ergebnisse der MDACC-Studien außerdem gut miteinander vergleichbar [59]. Gemcitabin-basierte RCHT führte zu einer höheren Ansprechrates, einer höheren Rate an R0-Resektionen und längeren Überlebenszeiten als Kombinationen mit 5-FU und/oder Paclitaxel [59]. In einer gepoolten Analyse konnten Estrella et al. letztlich an 240 neoadjuvant am MDACC behandelten und anschließend resezierten Patienten ein medianes krankheitsfreies Überleben von 15 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 34 Monaten zeigen [66].

Die mögliche Bedeutung der neoadjuvanten Radiotherapie beim resektablen Pankreaskarzinom wird weiterhin durch eine SEER-Analyse von >3800 Patienten unterstrichen. Dabei zeigte sich ein signifikanter Gesamt-Überlebensvorteil nach einer neoadjuvanten (medianes Gesamtüberleben 24 Monate) gegenüber einer adjuvanten (median 17 Monate) oder gar keiner Bestrahlung (median 12 Monate) [67].

Als Fazit kann festgehalten werden, dass, obwohl keine randomisierten Daten für eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie beim resektablen Pankreaskarzinom vorliegen, diese Strategie nicht nur theoretisch Vorteile gegenüber adjuvanten Strategien bietet, sondern zumindest in Phase-II-Studien bereits hervorragende Ergebnisse hinsichtlich Ansprechen, lokaler Kontrolle und Gesamtüberleben erbracht hat. Diese Ergebnisse rechtfertigen ohne Zweifel die weitere Untersuchung neoadjuvanter Radiotherapie-Strategien

beim resektablen Pankreaskarzinom. In diesem Zusammenhang erscheint möglicherweise auch eine weitere Verkürzung der Radiotherapie analog der beim Rektumkarzinom etablierten Fraktionierungen sinnvoll, wie sie aktuell in mehreren Studien unter Einsatz moderner Photonen- bzw. Protonentechniken [28, 50] untersucht wird.

Biomarker zur Stratifizierung

Eine Hauptproblematik in der Therapie des Pankreaskarzinoms liegt jedoch weiterhin in den mangelhaften Möglichkeiten zur frühzeitigen Vorhersage des Krankheitsverlaufs. Damit ist eine Stratifizierung der Patienten hinsichtlich sinnvoller Therapiekombinationen erschwert. Etablierte und neue Biomarker könnten bei dieser Stratifizierung behilflich sein. Als Beispiel für die etablierten Biomarker soll hier das CA 19-9 betrachtet werden. Mehrere Gruppen konnten zeigen, dass deutlich erhöhte prätherapeutische Werte von CA 19-9 mit einer ungünstigen Gesamtprognose einhergehen [68]. Dabei weisen sehr hohe Werte auf das Vorliegen einer bereits disseminierten Erkrankung hin. Kim et al. [69] fanden beispielsweise stadienabhängige mediane CA 19-9-Werte zwischen 40 U/ml und 748 U/ml im Stadium IA–III, aber mediane CA 19-9-Level von 3.239 U/ml im Stadium IV. Zwei wesentliche Schwierigkeiten schränken allerdings die Verwertbarkeit prätherapeutischer Werte von CA 19-9 zur Prognoseabschätzung ein: Zum einen fallen CA 19-9-Tests bei etwa 5–10% der Bevölkerung trotz Vorliegen eines Pankreaskarzinoms aufgrund eines Defekts im Lewis-Enzym-Gen negativ aus [70], zum zweiten können prätherapeutische Werte von CA 19-9 durch das Vorliegen beispielsweise einer Cholestase verfälscht werden [68].

Abhilfe könnten hier neuere Marker schaffen. Als Beispiel hierfür soll SMAD4 genannt werden. Die SMAD-Proteinfamilie spielt eine Rolle im TGF-beta-Signalweg, welcher an der Regulation von Zellwachstum, Proliferation, Differenzierung und Apoptose beteiligt ist [71]. SMAD4 gilt als der wichtigste

Vertreter im Hinblick auf das Pankreaskarzinom und wird neuerdings nicht nur mit dessen Entstehung, sondern auch mit dem Progressionsmuster in Verbindung gebracht [72]. Dabei scheint das Vorliegen von intaktem SMAD4 auf ein eher lokal destruktives Muster hinzudeuten, wohingegen ein Verlust von SMAD4 mit einer frühzeitigen Metastasierung assoziiert ist [73]. In einer Studie zum lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom berichteten Crane et al., dass 73% der Patienten mit intaktem SMAD4 ein lokal-dominantes Progressionsmuster aufwiesen, während 70% der Patienten mit inaktivem SMAD4 eine distantes Progressionsmuster zeigten [74]. Wenngleich eine Therapiestratifizierung aufgrund der aktuell vorliegenden Biomarker noch verfrüht erscheint, so könnte dieser Weg in der Zukunft eine bessere Zuordnung der Patienten zu lokal-aggressiven versus systemisch-dominierten Therapieschemata im Sinne einer personalisierten Medizin auch beim Pankreaskarzinom ermöglichen.

Summary

Neo-adjuvant radiotherapeutic strategies for pancreatic cancer

Even in the absence of randomized trials data published so far show that neo-adjuvant radiochemotherapy in patients

with locally advanced, primary non-resectable or borderline-resectable pancreatic carcinoma leads to secondary resectability in a substantial portion of patients, clearly improving prognosis in this subgroup. Even in cases where secondary respectability is not achieved, radiation therapy can improve quality of life by permanently avoiding local problems. When discussing cases in an interdisciplinary tumor board, neo-adjuvant radiochemotherapy should therefore be considered as a possible alternative.

For resectable pancreatic cancers excellent results were achieved with neo-adjuvant radiation as well as radiochemotherapies in phase-I/II-trials in terms of response, local control and overall survival. Further investigation of these strategies is therefore doubtlessly justified and should be pursued in randomized studies to improve comparability of current insights with alternative therapeutic modalities. Improved patient selection on the basis of new molecular markers could be crucial in this context.

Modern percutaneous radiation therapeutic techniques (IMRT, IGRT, SBRT), new types of radiation (protons, heavy ions) or a combination with alternative boosting techniques (IORT) improve the therapeutic range and can reduce toxicity by preserving normal tissue and/or increase efficacy by dose escalation or improved biological effectiveness. They

open up innovative therapeutic possibilities, which should be investigated in controlled trials.

Keywords: Pancreatic carcinoma, radiation therapy, radiochemotherapy, intensity-modulated radiation therapy, image-guided radiation therapy, stereotactic body radiation therapy, intra-operative radiation therapy, particle therapy

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Internet unter www.trillium.de



PD Dr. med. Falk Roeder
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und
Radioonkologie der Ludwig-Maximilian-
Universität München
Campus Großhadern
Marchioninistr. 15
81377 München
Tel.: 089/4400-73760
Fax: 089/4400-77503
Falk.Roeder@med.uni-muenchen.de