

Jürgen Dunst¹
Axel Becker¹
Wolfgang E. Fleig²
Hans-Joachim Schmoll³

Simultane Radiochemotherapie

Chirurgie, Strahlentherapie und Chemo- beziehungsweise Hormontherapie sind die tragenden Säulen der Krebsbehandlung. Schon seit Jahren werden zahlreiche Tumorerkrankungen multimodal, das heißt durch eine gezielte Kombination dieser Verfahren behandelt. Bei manchen Krebserkrankungen erscheinen höhere Heilungsraten möglich, wenn das Zusammenspiel der einzelnen Modalitäten weiter verbessert wird. Dabei spielt die optimale zeitliche Koordinierung der einzelnen Therapieschritte vermutlich eine wichtige Rolle. Für einige Tumorerkrankungen hat man in den letzten Jahren eine spezielle Behandlungsform entworfen und erprobt, bei der zeitgleich zu einer Bestrahlung eine Chemotherapie erfolgt. Diese „simultane Radiochemotherapie“ hat sich zwischenzeitlich zur Behandlung der ersten Wahl bei manchen Malignomen entwickelt und wird in Zukunft wahrscheinlich an Bedeutung zunehmen (7, 11, 15, 24–28).

Begriffsdefinition

Unter simultaner Radiochemotherapie versteht man die gleichzeitige Verabreichung einer Strahlenbehandlung und einer Chemotherapie. Im Gegensatz zu Kombinationstherapien, bei denen diese Verfahren sequentiell (= hintereinander) eingesetzt werden, will man durch die simultane Applikation zusätzlich Effekte ausnutzen, die sich aus dem engen zeitlichen Zusammenwirken ergeben.

Theoretische Grundlagen

Aus klinischen und experimentellen Untersuchungen lassen sich folgende Vorteile der simultanen Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Radio- oder Chemotherapie oder einer sequentiellen Kombination beider Verfahren ableiten (*Tabelle 1*):

► Radiotherapie und Chemotherapie haben unterschiedliche An-

Bei der gleichzeitigen Kombination von Radio- und Chemotherapie (RCT) nutzt man nicht nur die eigenständigen zytotoxischen Effekte beider Modalitäten, sondern bewirkt auch eine Intensivierung der Therapie durch kurze Gesamtbehandlungszeit und in Einzelfällen eine spezifische Radiosensibilisierung von Tumorzellen. Bei zahlreichen Tumorentitäten ist dieses Vorgehen deshalb wirksamer als eine zeitlich getrennte (sequentielle) Radiochemotherapie. Die simultane RCT gilt heute als die Therapie der ersten Wahl bei Analkanalkarzinomen und lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen im Mund- und Rachenbereich sowie inoperablen Ösophagus- und Rektumkarzinomen. In Kombination mit Operation wird sie vor allem eingesetzt bei Karzinomen des Rektums, der Harnblase, der Lunge und des Pankreas. Bei zahlreichen weiteren Tumorarten befindet sich die simultane RCT in klinischer Erprobung.

griffspunkte auf zellulärer Ebene. Weniger strahlenempfindliche Zellen, die der Radiotherapie entgehen, können theoretisch durch die Chemotherapie abgetötet werden und umgekehrt (19).

► Einige Zytostatika wirken bei simultaner Applikation mit einer Bestrahlung radiosensibilisierend: Neben ihrer eigenständigen Zytotoxizität verstärken sie die Wirkung der

Strahlentherapie im Tumorgewebe. Experimentell ist dieser Effekt vor allem an den relativ strahlenunempfindlichen hypoxischen Zellen gut bewiesen. Radiosensibilisierung könnte bei Kombinationen von Bestrahlung mit bestimmten Zytostatika wie Cisplatin, 5-FU oder Taxol eine Rolle spielen (1–5). Eine spezifische Radiosensibilisierung kann man letztendlich aber nur in vitro eindeutig beweisen (22). Ob sie auch in der Klinik eine wesentliche Rolle spielt, ist bisher noch nicht sicher belegt (9, 14).

► Bei schnell proliferierenden Tumoren kommt es darauf an, die zytotoxische Behandlung innerhalb einer möglichst kurzen Zeit zu applizieren, um einer während der Therapie stattfindenden beschleunigten Zellteilung (Repopulierung) im Tumor entgegenzuwirken (10). Bei der gleichzeitigen Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie werden beide Therapiemodalitäten in einer sehr kurzen Gesamtbehandlungszeit verabreicht. Diese Intensivierung spielt wahrscheinlich eine besonders wichtige Rolle. Die Überlegenheit der simultanen gegenüber der sequentiellen (also hintereinander geschalteten) Radiochemotherapie wurde kürzlich für Plattenepithelkarzinome der Kopfhals-Region in Meta-Analysen aller randomisierten Studien belegt, und bei diesen Tumoren ist die Wachstumsgeschwindigkeit besonders hoch (17, 23).

Aus diesen Überlegungen lassen sich konkrete Voraussetzungen ableiten, unter denen eine simultane Radiochemotherapie (RCT) mit kurativer Zielsetzung theoretisch sinnvoll ist:

▷ die Chance einer definitiven lokalen Tumorkontrolle ist bei alleiniger Strahlentherapie begrenzt,

▷ die histologische Tumorentität ist radio- und chemosensibel,

▷ die (potentielle) Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors ist hoch,

▷ die anzuwendenden Radiotherapeutika sind mit einer Radiotherapie hinsichtlich der Toxizität kombinierbar.

¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie (Direktor: Prof. Dr. med. J. Dunst),

² Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I (Direktor: Prof. Dr. med. W. E. Fleig),

³ Klinik und Poliklinik für Innere Medizin IV (Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Schmoll), Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg.

Als histologische Entität erfüllen vor allem Plattenepithelkarzinome und Urothelkarzinome diese Voraussetzungen. Plattenepithelkarzinome sind relativ strahlensensibel und rea-

ven Bereich von 50 bis 60 Gy. Eine relevante Reduktion der Strahlendosis ist zu vermeiden, da die Chemotherapie die Strahlentherapie nicht ersetzen kann. Gleichzeitig zur Radiothe-

Normalerweise können dann zwei oder drei Chemotherapiekurse während der mehrwöchigen Strahlentherapie erfolgen. Die Auswahl und Dosierung der Zytostatika wird dabei so gestaltet, daß relevante Kompromisse bei der Strahlentherapie als dem wesentlichen Therapieelement nicht nötig sind. Ein typisches Therapieprotokoll zur Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinomen ist in der *Grafik* dargestellt.

Klinische Ergebnisse und derzeitiges Indikationsspektrum

Die erste Tumorentität, bei der sich die simultane Radiochemotherapie als Behandlung der Wahl durchsetzte, waren Plattenepithelkarzinome im Analkanal. Die simultane RCT liefert bei Analkarzinomen hinsichtlich der Überlebensraten gleiche Ergebnisse wie eine radikale Operation mit Entfernung des Rektums und Anlegen eines Anus praeter. Sie ist im Gegensatz zur Operation aber in der Lage, bei etwa 80 Prozent der Patienten die Funktion des Schließmuskels zu erhalten und einen künstlichen Darmausgang zu vermeiden.

Nur zirka 20 Prozent der Patienten müssen sich trotz zunächst erfolgreicher konservativer Behandlung einer späteren Radikaloperation infolge von Rezidiven unterziehen. Die Überlegenheit der simultanen Radio-

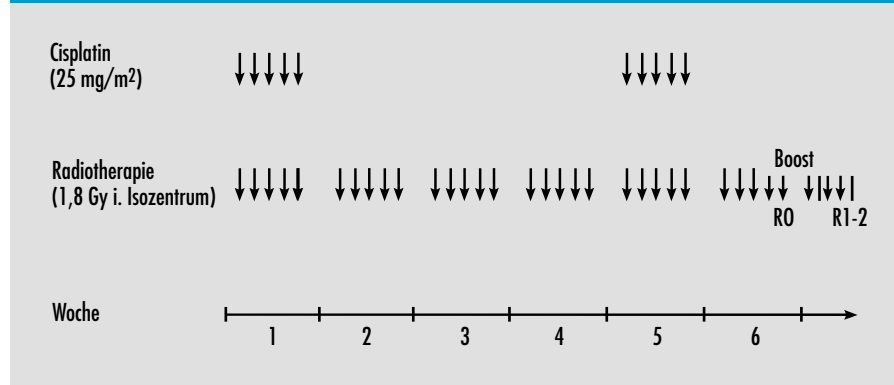
gieren auf eine Reihe zytotoxischer Substanzen. Außerdem weisen sie oft eine hohe Wachstumsgeschwindigkeit auf; die potentielle Verdopplungszeit derartiger Tumoren im Kopf-Hals-Bereich beträgt zum Beispiel im Median nur 4,5 Tage. Zahlreiche klinische Daten belegen, daß die Heilungsraten dieser Tumoren von der Zeitdauer einer Behandlung abhängen und daß eine Intensivierung der Behandlung durch Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit die lokale Tumorkontrolle verbessern kann (8, 21, 29, 30).

Therapieprotokolle zur simultanen Radiochemotherapie

Die Ausgangsbasis der klinischen Behandlungsprotokolle bildet in der Regel ein Radiotherapieschema mit einer Strahlendosis im kurati-

rapie appliziert man ein oder zwei der bei der jeweiligen Tumorentität wirksamsten Zytostatika und gibt diese in effektiver, also auch bei alleiniger Chemotherapie üblichen, Dosierung.

Grafik 1



Therapieschema bei simultaner Radiochemotherapie von Harnblasenkarzinomen. Pro Woche werden fünf Radiotherapiefractionen verabreicht, bei den letzten Boostbestrahlungen wird das Strahlenfeld auf die Tumorregion oder den Resttumor verkleinert. In der ersten und fünften Woche erhält der Patient an allen fünf Bestragungstagen eine Kurzinfusion mit Cisplatin direkt vor der Bestrahlungsfraction.

chemotherapie beruht bei dieser Tumorentität also auf der Möglichkeit der Funktions- beziehungsweise Organerhaltung (12, 20). Eine vergleichbare Situation findet man bei lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinomen.

Bei diesen Tumoren (üblicherweise die Kategorien T3–4) können durch simultane Radiochemotherapie komplette Remissionsraten von über 70 Prozent erreicht werden. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten in den bisherigen Studien entsprechen denjenigen nach radikaler Zystektomie, wobei etwa drei Viertel aller Patienten eine funktionierende Blase behalten können (7).

Die simultane Radiochemotherapie verbessert bei einigen Tumorentitäten nicht nur die lokale Tumorkontrolle und das funktionelle Ergebnis, sondern vermutlich auch die Überlebensraten. Dies trifft vor allem für inoperable Plattenepithelkarzinome im Mund- und Rachenbereich zu. Die simultane Radiochemotherapie führt im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie, dem bisher üblichen Verfahren, zu wesentlich höheren lokalen Tumorkontrollraten (8, 14, 21, 28–30).

Da bei diesen Erkrankungen Fernmetastasen selten auftreten und das lokale Rezidiv häufig den alleinigen Grund für das Versagen einer Therapie darstellt, ergeben sich aus der verbesserten lokalen Tumorkontrolle auch höhere Überlebensraten. Eine große deutsche Studie hat dies kürzlich erneut belegt (*Tabelle 2*).

Auch bei inoperablen Ösophaguskarzinomen ist eine simultane Radiochemotherapie der alleinigen Radiotherapie überlegen (13), allerdings wegen des häufig erheblich eingeschränkten Allgemeinzustandes bei diesen Patienten auch mit deutlich höherem Risiko als die palliative Bestrahlung verbunden. Zahlreiche Studien prüfen zur Zeit, ob man bei Ösophaguskarzinomen durch eine definitive oder präoperative Radiochemotherapie günstigere Ergebnisse als mit alleiniger Operation oder Bestrahlung erzielen kann.

Eine Indikation zur simultanen Radiochemotherapie besteht auch bei Rektumkarzinomen postoperativ im Stadium II und III (pT3–4 oder

Lymphknotenbefall) beziehungsweise als präoperative Therapie bei inoperablen Rektumkarzinomen. Eine Übersicht über das derzeitige Indikationsspektrum zeigt *Tabelle 3*.

Für zahlreiche andere Tumorerkrankungen gelten Kombinationen aus Radiotherapie und Chemotherapie als Therapie der Wahl, allerdings werden die einzelnen Modalitäten meistens sequentiell eingesetzt. Es gibt Erfahrungen mit simultanen RCT-Regimen bei Bronchialkarzinomen, fortgeschrittenen Mammakarzinomen und Mammakarzinomrezidiven, Zervixkarzinomen, undifferenzierten Weichteilsarkomen und verschiede-

führen, vor allem Haut- und Schleimhautreaktionen. Demgegenüber manifestieren sich die akuten Nebenwirkungen einer systemischen Chemotherapie bei den genannten Tumorerkrankungen und Medikamenten überwiegend an Organen außerhalb des Strahlenfeldes. Nur diese Toxizitätsverteilung macht es möglich, zwei hocheffektive Therapien zeitgleich miteinander zu kombinieren.

Dennoch können bei der simultanen RCT schwere Nebenwirkungen durch gegenseitige Toxizitätsverstärkung entstehen. Zum Beispiel kann eine lokale Schleimhautentzündung

Tabelle 2

Überlegenheit der simultanen Radiochemotherapie mit Cisplatin/5-FU gegenüber einer alleinigen Radiotherapie bei lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich

	Alleinige Radiotherapie	Simultane Radiochemotherapie	Signifikanz
Lokale Tumorkontrolle nach drei Jahren	17%	36%	p<0,01
Drei-Jahres-Überlebensrate	24%	48%	p<0,01

Ergebnisse einer randomisierten Studie der AG Radioonkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (Wendt et al. 1997).

nen Sarkomen im Kindesalter. Bei diesen Malignomen ist jedoch noch unklar, ob die simultane RCT gegenüber der bisherigen Vorgehensweise mit hintereinander geschalteten Therapien Vorteile bietet oder ob man unter dem Aspekt der Toxizität die beiden Therapiemodalitäten weiterhin nacheinander applizieren sollte (6, 16, 18, 28).

Nebenwirkungen und Supportivtherapie

Bei simultaner Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie resultieren mehr akute Nebenwirkungen, die sich allerdings häufig auf unterschiedliche Organsysteme verteilen. Die Radiotherapie kann zu akuten Nebenwirkungen an proliferationsaktiven Organen (Mausergewebe) im Strahlenfeld

im Strahlenfeld gravierender verlaufen und leichter zu sekundären Komplikationen (zum Beispiel Superinfektion) führen, wenn gleichzeitig auch eine chemotherapiebedingte Leukopenie vorliegt. Voraussetzungen für eine simultane RCT sind deshalb nicht nur die korrekte Indikationsstellung durch einen erfahrenen Radioonkologen zusammen mit medizinischen und chirurgischen Onkologen unter Abwägung des individuellen Nutzens (bessere Tumorkontrolle) und Risikos (erhöhte Nebenwirkungsrate), sondern auch die umfassende Betreuung durch ein onkologisches Team. Potentielle Nebenwirkungen, die den für die Heilung wichtigen Zeitablauf der Therapie behindern, müssen vermieden oder rechtzeitig erkannt und beseitigt werden.

In aller Regel ist deshalb eine stationäre Therapie erforderlich. Eine

prophylaktische supportive Ernährungstherapie durch endoskopische Gastrostomie (PEG), schleimhautprotektive Maßnahmen und der Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren sind häufig erforderlich. Unter derartigen Bedingungen liegt das letale Risiko einer simultanen Radiochemotherapie je nach Tumorentität bei etwa ein bis drei Pro-

Fistel, resultieren könnte. Chronische Therapiefolgen sind nach dem derzeitigen Kenntnisstand bei simultaner RCT im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie vermutlich nicht wesentlich erhöht. Da eine Zytostatikabehandlung an den Zellen, die für Strahlenspätfolgen verantwortlich sind (Fibroblasten, Kapillarendothelien), kaum relevante Langzeitwir-

man Strahlentherapie und Chemotherapie in optimierter Kombination gleichzeitig einsetzt.

Der Patient kann von einer optimierten Therapie in Form von verbesserten Überlebensraten und/oder besserer Lebensqualität (Funktionserhalt) profitieren. Neben den nötigen technischen und fachlichen Anforderungen spielt für diese Therapie

Tabelle 3

Indikationen zur simultanen Radiochemotherapie (RCT), entsprechend den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft

Tumorentität/Stadium	Effekt der simultanen RCT	Zusätzliche Therapien	Strahlendosis (Gray)/ Zytostatika
Analkarzinome, alle Stadien (Plattenepithel-Ca., basaloïdes Ca.)	Überlebensraten wie bei radikaler Operation, Sphinktererhalt in zirka 80%	Rektumexstirpation bei Resttumor oder Rezidiv	zirka 50Gy/ Mitomycin C + 5-FU
Fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome im Mund- und Rachenbereich (T3-4 oder N3)	bessere Überlebensraten als bei alleiniger Radiotherapie, Organerhalt in >90%	in Einzelfällen Operation bei Resttumor oder Rezidiv	60-70Gy/ Cisplatin + 5-FU
Lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome (T4)	präoperativ zur Tumorverkleinerung mit dem Ziel der späteren kurativen Operation	grundsätzlich Rektumresektion/-exstirpation nach Radiochemotherapie	50Gy/ 5-FU
Lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome pT3-4 oder pN1-3 nach kurativer Operation	Überlebensverbesserung und bessere lokale Tumorkontrolle durch postoperative RCT	Zusätzliche Chemotherapie mit 5-FU vor/nach RCT	54Gy/ 5-FU
Inoperable Harnblasenkarzinome T3-T4	Überlebensraten wie bei radikaler Operation, Blasenerhalt in zirka 70%	Radikale Zystektomie bei Resttumor oder Rezidiv erforderlich	54-60Gy/ Cisplatin
Inoperable Pankreaskarzinome	Effektivste Therapie bei Inoperabilität	fraglich	45-50Gy/ 5-FU

zent. Dies ist im Vergleich zum Letalitätsrisiko anderer kurativer Therapien bei dem entsprechenden Patientenkollektiv eine günstige Frequenz.

Ein wesentliches Risiko der simultanen RCT ergibt sich unter anderem aus ihrer hohen Wirksamkeit, weil der Therapieeffekt und die daraus resultierende Tumorschrumpfung gelegentlich so rasch eintreten, daß es zu Perforationen oder Blutungen kommt. Deshalb kann die simultane RCT in Einzelfällen, zum Beispiel Ösophaguskarzinomen mit Trachealinfiltration, kontraindiziert sein, weil sonst bei erfolgreicher Therapie eine lebensbedrohliche Komplikation, zum Beispiel eine ösophago-tracheale

kungen hinterläßt, ist eine wesentliche Risikoerhöhung für Spätfolgen auch theoretisch wenig wahrscheinlich.

Nach den bisherigen klinischen Daten besteht zumindest bei den etablierten Indikationen (Tabelle 3) kein erhöhtes Risiko für Spätfolgen (7, 20), allerdings sind weitere Langzeitbeobachtungen erforderlich.

Resümee

Insgesamt zeigen die bisherigen klinischen Ergebnisse, daß bei manchen Tumorerkrankungen Fortschritte erzielt werden können, wenn

die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit im onkologischen Team eine entscheidende Rolle.

Zitierweise dieses Beitrags:

Dt Ärztebl 1997; 94: A-3277-3280 [Heft 48]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck und über die Internetseiten (unter <http://www.aerzteblatt.de>) erhältlich ist.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Jürgen Dunst
Klinik für Strahlentherapie
Martin-Luther-Universität
06097 Halle/Saale