

Kombinierte, simultane Strahlen- und Chemotherapie

Konsensus-Bericht über den ersten gemeinsamen Workshop der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und der Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) der Deutschen Krebsgesellschaft e. V., September 1988, Hamburg

Dieter Kurt Hossfeld,
Horst Sack,
Hermann Frommhold,
Richard Herrmann
und Rainhardt Osieka

In Anbetracht der sich ausbreitenden Praxis einer kombinierten, simultanen Strahlen- und Chemotherapie organisierten die Arbeitsgemeinschaften für Internistische Onkologie und Radioonkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. zwischen dem 15. und 17. September 1988 in Hamburg ein Expertengespräch. Zur Teilnahme eingeladen waren je zehn internistische und radiologische Onkologen sowie fünf Strahlenbiologen, die im Anhang namentlich aufgeführt sind. Die Auswahl der Experten lag in der Verantwortung der jeweiligen Vorstände der Arbeitsgemeinschaften, die sich ihrerseits an der klinischen oder experimentellen Erfahrung der vorgeschlagenen Kollegen orientierten.

Die Organisatoren sind sich bewußt, daß eine gewisse Willkür bei der Auswahl der Kollegen nicht auszuschließen war. Dies relativiert die nachfolgenden Stellungnahmen, die zum Abschluß der Tagung von den Teilnehmern gemeinsam erarbeitet und formuliert wurden.

Der simultanen Radio- und Chemotherapie liegt die Vorstellung zugrunde, daß die gleichzeitige (synchrone) Radio- und Chemotherapie eine wirksamere Tumorkontrolle bewirkt als Radio- oder Chemothera-

pie allein. Die simultane Radio- und Chemotherapie ist eine lokale Therapiemodalität. Ein systemischer, gegen die Metastasierung gerichteter Effekt ist nicht das eigentliche Ziel dieser Modalität; wenn es erreicht wird, ist dies ein Bonus.

Im Experiment gibt es keine Hinweise dafür, daß der Chemotherapie eine generelle radiosensibilisierende Wirkung im Sinne eines überadditiven Effekts zukommt beziehungsweise daß ionisierende Strahlen chemosensibilisierend wirken. Eine Radio-/Chemosensibilisierung wird durch die simultane Radio- und Chemotherapie nicht überwunden. Man muß bei der simultanen Radio- und Chemotherapie von einer additiven Wirkung ausgehen.

Weil keine Sensibilisierung gewährleistet ist, sollte zumindest die Radiotherapie bei der simultanen Radio- und Chemotherapie in voller therapeutischer Dosis verabreicht werden, wobei die Chemotherapie entsprechend den additiven Nebenwirkungen dosiert wird. Sowohl im Normal- als auch im Tumorgewebe muß mit einer verstärkten Reaktion auf die simultane Radio- und Chemotherapie gerechnet werden. Hinsichtlich der Spättoxizität sind die bisherigen Kenntnisse unzureichend.

Derzeit können keine allgemeinen Standardempfehlungen bezüglich der Art der optimalen Radio- und Chemotherapie gegeben werden. Es ist nicht zu erwarten, daß eine bei einem bestimmten Tumor empirisch gefundene wirksame Modalität auf andere Tumorentitäten übertragbar ist.

Weil es derzeit keine optimale experimentelle Basis für die simulta-

ne Radio- und Chemotherapie gibt, müssen die klinischen Studien von Grundlagenstudien eng begleitet werden. Von kontrollierten Studien (Radiotherapie allein versus Radio- und Chemotherapie) kann keine Aussage über den Wirkmechanismus erwartet werden.

Die bisherigen klinischen Studien zur simultanen Radio- und Chemotherapie lassen folgende Schlußfolgerungen zu:

Analkarzinom

Nach allen vorliegenden Literaturberichten ist die kombinierte, simultane Radio-/Chemotherapie der operativen Behandlung im Hinblick auf die Heilungsrate wahrscheinlich überlegen, zumindest jedoch ebenbürtig. Da jedoch mit einer kombinierten Radio-/Chemotherapie in bis zu 80 Prozent der Patienten die Kontinenz erhalten werden kann, wird dieses Verfahren als Standard angesehen. Kleine (T_1 und T_2 , N_0) Analkarzinome können allein kontinenz-erhaltend operiert werden.

In beinahe allen bisher publizierten klinischen Studien wurden 5-Fluorouracil und Mitomycin C eingesetzt. Die Strahlendosis variiert zwischen 30 und 50 Gy. Kontrollierte Studien zur Bestimmung der Wertigkeit der eingesetzten Medikamente oder der optimalen Strahlendosis liegen bisher nicht vor.

Im Falle eines nach dieser Behandlung noch bestehenden histologisch verifizierten Resttumors kann vor der abdominoperinealen Rektumamputation noch die Proctytherapie versucht werden.

Rektumkarzinom

Die primäre simultane Radio-/Chemotherapie des Rektumkarzinoms ist bislang keine Standardtherapie. Als prüfenswert erscheint die kombinierte, simultane Radio-/Chemotherapie beim inoperablen oder lokoregionär rezidierten Rektumkarzinom.

Kolonkarzinom

Bei diesem Tumor ergibt sich zur Zeit keine Indikation für die kombinierte, simultane Radio-/Chemotherapie. ▷

Lebermetastasen von Kolon-, beziehungsweise Rektumkarzinom

Der Einsatz der kombinierten, simultanen Radio-/Chemotherapie beschränkt sich auf experimentelle Therapieansätze. Das Therapieverfahren wird begrenzt durch die Empfindlichkeit des gesunden Lebergewebes gegenüber der Strahlentherapie.

Pankreaskarzinom

Auch bei dem lokoregionär begrenzten Pankreaskarzinom kann die kombinierte, simultane Radio-/Chemotherapie nicht als Standardverfahren bezeichnet werden. Zu dieser Erkrankung sollten jedoch experimentelle, kontrollierte Therapieansätze durchgeführt werden.

Magenkarzinom

Das Magenkarzinom bietet ebenfalls bislang keine Standardindikation für die kombinierte, simultane Radio-/Chemotherapie.

Ösophaguskarzinom

Bei lokaler Inoperabilität kann mit einer kombinierten, simultanen Radio-/Chemotherapie in einem hohen Prozentsatz eine Tumorrückbildung erreicht werden, in einzelnen Fällen auch langanhaltende Vollremissionen. Solche Ergebnisse werden mit alleiniger Radio- beziehungsweise Chemotherapie nicht erzielt; kontrollierte Studien gibt es hierzu jedoch nicht.

Wegen der guten Ergebnisse der kombinierten, simultanen Radio-/Chemotherapie auf der einen Seite und der schlechten Ergebnisse der Operation auf der anderen Seite sollte in klinischen Studien geprüft werden, ob nicht auch bei primär operablem Ösophaguskarzinom die simultane Radio-/Chemotherapie eingesetzt werden kann.

Kleinzelliges Bronchialkarzinom im limitierten Stadium

Die Kombinationschemotherapie bewirkt in der Regel keine vollständige Zellabtötung, weshalb bei kurativer Behandlungsabsicht die Strahlentherapie integriert werden

muß. Die Herddosis sollte 40 bis 50 Gy nicht unterschreiten. Von entscheidender Bedeutung ist die Wahl der Feldgröße, sowohl hinsichtlich des Rezidivrisikos als auch der Nebenwirkungen.

Die Radiotherapie kann im Anschluß an die Chemotherapie (konsolidierend), im Wechsel (alternierend) oder simultan mit der Chemotherapie eingesetzt werden. Der frühzeitige Einsatz der Radiotherapie scheint die kurative Wirkung zu verbessern; dabei steigt aber auch die Nebenwirkungsrate. Es wird vorgeschlagen, nach Sammlung entsprechender Erfahrung mit dem alternierenden Konzept die Möglichkeiten einer simultanen Radio-/Chemotherapie zu überprüfen.

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

In frühen Stadien ist eine Radiotherapie in kurativer Absicht möglich. Die Herddosis sollte auf keinen Fall 60 Gy unterschreiten. Die Chemotherapie darf wegen ihrer mäßigen Wirksamkeit die Aufnahme der Radiotherapie nicht verzögern. Trotz einer möglicherweise hohen Nebenwirkungsrate gibt es Vorschläge für die simultane Radio-/Chemotherapie. Hierbei sollte die Chemotherapie keine Anthrazykline enthalten, da diese die Nebenwirkungsrate der Radiotherapie noch verstärken. Um die grundsätzliche Vertretbarkeit dieses Vorgehens aufzuzeigen, bedarf es weiterer Pilot-Studien.

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß weder für das kleinzellige noch für das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom derzeit die simultane Radio-/Chemotherapie als Standardtherapie betrachtet werden kann.

Harnblasenkarzinom

Unter den Teilnehmern der Arbeitstagung konnte keine Einigung darüber erzielt werden, ob oder ob nicht die simultane Radio-/Chemotherapie bereits als Standardtherapie des lokal fortgeschrittenen (T₂, T₃), undifferenzierten (G₃) Harnblasenkarzinoms zu bezeichnen ist.

Als unabdingbare Voraussetzung für den Verzicht auf die radika-

le Zystektomie zugunsten der alleinigen Radiotherapie oder der simultanen Radio-/Chemotherapie gilt die exakte Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des Blasen-Mappings, des Gradings, der Ergebnisse der TUR und der bildgebenden Verfahren.

Wenn man sich für die simultane Radio-/Chemotherapie entscheidet, sollte Cis-Platin als alleinige Substanz eingesetzt werden. Die Strahlentherapie sollte in Vier-Felder-Technik verabreicht werden. Zur Vermeidung einer Spättoxizität sollte nicht die gesamte Blase voll bestrahlt werden.

Als Vorteil der simultanen Radio-/Chemotherapie gilt einerseits die Funktionserhaltung und andererseits das Erreichen einer kompletten histologischen Remission bei einem hohen Anteil der Patienten. Es fehlen prospektiv randomisierte Studien, in denen die alleinige Radiotherapie versus simultane Radio-/Chemotherapie verglichen wurden.

Die HNO- und Hirntumoren wurden anlässlich dieses Workshops nicht behandelt, was nicht bedeutet, daß die simultane Radio- und Chemotherapie auf diesen Gebieten nicht sinnvoll wäre.

Teilnehmer:

M. R. Arriagada (Villejuif), P. Drings (Heidelberg), J. Dunst (Erlangen), H. Frommhold (Innsbruck), J. Hartlapp (Bonn), H. P. Heilmann (Hamburg), R. Herrmann (Berlin), D. K. Hossfeld (Hamburg), K. H. Hübener (Hamburg), H. J. Illiger (Oldenburg), J. H. Karstens (Aachen), H. O. Klein (Köln), R. Osieka (Aachen), W. Queißer (Mannheim), H. Sack (Essen), B. Sartorelli (Zürich), H. Sauer (München), R. Sauer (Erlangen), W. Sauerwein (Essen), S. Seeber (Leverkusen), C. Streffer (Essen), M. Wannenmacher (Heidelberg), T. Wendt (München), M. Westerhausen (Duisburg), W. Ziegler (München)

Wir danken Herrn H.-R. Qweitzsch und Frau S. Ermisch von der Firma Lilly Deutschland für die großzügige organisatorische und finanzielle Hilfe bei der Vorbereitung und Durchführung des Workshops.

Anschriften für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Dieter Kurt Hossfeld
Medizinische Universitätsklinik
Abteilung Onkologie/Hämatologie
Martinistraße 52
2000 Hamburg 20