

Chirurg 2020 · 91:743–754
<https://doi.org/10.1007/s00104-020-01179-7>
 Online publiziert: 29. April 2020
 © Der/die Autor(en) 2020



Katharina Joechle¹ · Eleni Gkika² · Anca-Ligia Grosu² · Sven A. Lang¹ · Stefan Fichtner-Feigl¹

¹ Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

² Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

Intraoperative Strahlentherapie – Indikationen und Optionen in der Viszeralchirurgie

Hintergrund

Chirurgie und Strahlentherapie werden in der Medizin schon sehr lange als ineinandergreifendes Therapiekonzept verstanden. Bereits 1969 wurde die Durchführung einer intraoperativen Strahlentherapie (IORT) von Abe aus Kyoto, Japan, erstmalig beschrieben [1, 2, 30] und bald weltweit als Ergänzung der bis zu diesem Zeitpunkt gängigen perioperativen Bestrahlung übernommen. Auch heute findet die IORT besonders in Kombination mit ausgeprägter Maximalchirurgie, perioperativer, perkutaner Bestrahlung und Chemotherapie als Teil eines multidisziplinären Therapiekonzeptes Anwendung [63]. Dabei wird durch die chirurgische Exposition des Tumors und des Tumorbetts eine hohe Präzision gewährleistet, welche es erlaubt, die Strahlendosis im Bereich des Tumors zu erhöhen (Dosisescalation) und gleichzeitig gesundes Gewebe als den dosislimitierenden Faktor vor Strahlung zu schützen. Somit wird im Sinne einer zielgerichteten Therapie ein hoher therapeutischer Index bei geringen Nebenwirkungen erreicht [59]. Aus diesem Grund bietet die IORT besonders dann einen Vorteil, wenn die lokale Tumorkontrolle das Langzeitüberleben und die Funktionalität entscheidend beeinflusst [18], diese jedoch nicht allein durch eine chirurgische Resektion zu erreichen ist oder eine Strahlendosis erfordert, welche die Strahlentoleranz gesunden Gewebes im Rahmen einer perkutanen Bestrahlung übertreffen würde [59].

Diese Übersichtsarbeit soll eine umfassende und strukturierte Zusammenfassung über die Hauptindikationen der IORT bei intraabdominellen und retroperitonealen Tumoren geben und dabei die aktuelle Studienlage beleuchten.

Techniken

Zur Durchführung einer IORT wird in der Regel ein einziges Strahlenfeld in einer festgelegten Distanz zwischen Strahlenquelle und Zielvolumen genutzt [35]. Die chirurgische Exposition des Zielvolumens (Tumor bzw. Tumorbett) ist der wichtigste Schritt, tumorfreies Gewebe und funktionell relevante Strukturen wie Dünn- und Dickdarm, Gefäße und Nerven vor Strahlung zu schützen. Dabei ist besonders die intraoperative Interaktion und Absprache von Chirurgen und Strahlentherapeuten notwendig, sodass entsprechende Strukturen aus dem Strahlenfeld mobilisiert und durch eine temporäre Tamponade vor der Bestrahlung geschützt werden. Als besonders klinisch relevant und dosislimitierend zu sehen ist die Toxizität an Nerven, insbesondere am Plexus lumbosacralis bei Bestrahlung pelviner Tumoren, am Ureter oder dem Ductus choledochus. Da sich u. a. diese Strukturen in nur sehr geringem Maße mobilisieren lassen, können spezielle Strahlenschutzplatten zwischen zu bestrahlendem und zu schützendem Gewebe eingebracht werden. Diese bestehen in der Regel aus metallabsorbierendem Material wie z. B. Bleib. Entsprechend wurden in experimentellen und klini-

schen Studien die Strahlentoleranz sowie die Strahlenbelastung gesunden Gewebes trotz Abschirmung beschrieben [27, 83]. Nach entsprechender Mobilisation, Tamponade und ggf. Schutz durch absorbierende Metallplatten können die mobilen Applikatoren so genau wie möglich platziert werden. Diesbezüglich kommen besonders Elektronen (IOERT), Hochdosisleistungbrachytherapie (HDR-IORT) und Röntgenstrahlen (kV-IORT) zum Einsatz.

Über mobile, lineare Beschleuniger (z. B. Novac7, Hitesys SPA, Aprillia, Italien; 7–10 MeV und Mobetron, IntraOp Medical Corporation, Sunnyvale, CA, USA; 4–12 MeV) lassen sich mittels der IOERT im Vergleich zur HDR-IORT oder kV-IORT höhere Eindringtiefen und homogenere Strahlendosen erreichen. Gleichzeitig sind diese Applikatoren jedoch sehr starr, sodass deren Anwendung z. B. im Becken oder in engen Körperhöhlen erschwert ist. Es wird typischerweise ein Energieniveau von 4–12 MeV verwendet. Standard-(Rund-)Applikatoren haben einen Durchmesser von 3–4 cm bis zu 15 cm und die Strahlenfelder sind (je nach Hersteller) auf einen maximalen Durchmesser von 10–15 cm begrenzt. Die Verschreibung erfolgt typischerweise auf die 90 %-Isodose, wobei 100 % der Dosis dem Dosismaximum entspricht [9, 35, 63].

Die HDR-IORT-Brachytherapie mit Afterloading-Systemen hat den Vorteil eines sehr steilen Gradienten. Die IORT wird mit einem flexiblen Applikator (z. B. Harrison-Anderson-Mick [HAM] oder Freiburger Flab, Elekta AB, Stockholm,

Tab. 1 Relevante Studien, welche die IORT bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen untersuchten

Autor, Jahr	Patienten (n)	T4 (%)	IORT-Dosis	Präoperative Radiotherapie (%)	Chemotherapie (%)	Postoperative Radiotherapie (%)	Resektionsränder	Follow-up (Monate)	5-Jahres-LRR	5-Jahres-GÜR
Dubois et al. [25], 2011	142 IORT: 73 No IORT: 69	7,1 IORT: 6,9 No IORT: 7,3	15–18 Gy	100	Adjuvant: 25	k. A.	R2: 4,4 %	60 (10–112) ^b	p = 0,602	p = 0,25
Masaki et al. [51], 2008	44 IORT: 19 No IORT: 25	0	18–20 Gy	0	Adjuvant: 37	k. A.	k. A.	34 ^b	p = k. A.	p = 0,344
Ratto et al. [65], 2003	43 IORT: 19 No IORT: 24	93	10–15 Gy	100	k. A.	k. A.	k. A.	74 (27–120) ^b	p = 0,035 pro IORT	p = k. A.
Valentini et al. [81], 2009	78 IORT: 29 No IORT: 49	100	10–15 Gy	100	100	0	R0	31 (4–136) ^b	p = 0,014 pro IORT	p = k. A.
Ferenschild et al. [28], 2006	123 IORT: 30 No IORT: 93	0	10 Gy	100	k. A.	0	R0/R1/R2	25 (1–136) ^b	R0: p = n. s. R1/2: p = 0,016 pro IORT	R0: p = n. s. R1/2: p = 0,026 pro IORT
Roeder et al. [72], 2007	243 (alle IORT)	20	10–15 Gy	50	36	0	R0/R1/R2	59 ^b	p = k. A.	p = k. A.
Holman et al. [39], 2016	417 (alle IORT)	100	10–12,5 Gy	97	Neoadjuvant: 78 Adjuvant: 17	6	R0/R1/R2	52 ^b	R0 vs. R1 vs. R2 p < 0,001	R0 vs. R1 vs. R2 p < 0,001
Kusters et al. [46], 2010	605 (alle IORT)	29	10–12,5 Gy	100	Neoadjuvant: 64 Adjuvant: 42	k. A.	R0/R1/R2	61 (10–164) ^c	R0 vs. R1/R2: p < 0,001	67 %
Sadahi et al. [73], 2004	167 IORT: 99 No IORT: 68	13 IORT: 12 No IORT: 13	15–25 Gy	100 (nur 20 Gy)	Neoadjuvant: 53	0	k. A.	67 ^b	p = 0,002 pro IORT	p = 0,002 pro IORT
Krempien et al. [45], 2006	210 (alle IORT)	22	8–18 Gy	100	93	42	R0/R1/R2	61 (4–177) ^b	R0: 7 % R1/2: 23 %	69 %
Mathis et al. [52], 2008 ^a	146 (alle IORT)	64	7,5–25 Gy	86	Neoadjuvant: 5 Adjuvant: 40	14	R0/R1/R2	44 ^b	14 %	52 %
Sole et al. [77], 2014	335 (alle IORT)	16	10–15 Gy	100	Adjuvant: 73	k. A.	R0/R1	73 (4–205) ^b	8 %	75 %
Zhang et al. [92], 2015	148 IORT: 71 No IORT: 76	42 IORT: 39 No IORT: 44	10–20 Gy	0	Adjuvant: 48	48	R0/R1	72 (10–116) ^b	p = 0,032 pro IORT	p = 0,189

GÜR Gesamtüberlebensrate, LRR Lokalrezidivrate, k. A. keine Angabe, n. s. nicht signifikant
^aStudienpopulation besteht aus lokal fortgeschrittenen Kolon- und Rektumkarzinomen

^bMedian

^cMean

Schweden) durchgeführt, was die Anpassung an verschiedenste Oberflächen erlaubt, sodass auch schwierige Lokalisationen gut therapiert werden können. Die Verschreibung erfolgt typischerweise in einer Gewebstiefe von 0,5 cm [18].

Als dritte Methode der IORT ist die kV-IORT (z. B. Intrabeam, Carl Zeiss AG, Deutschland; Papillon, Ariane Medical Systems Limited, Derby DE1 3BY UK; Axxent Electronic Brachytherapy System, Xoft Inc, Fremont, CA, USA) zu nennen. Mittels dieser lässt sich die Strahlendosis über steile Dosisgradienten besonders nahe an dem Zielvolumen applizieren. Zudem werden hauptsächlich sphärische Applikatoren verwendet, die z. B. in der Therapie von Mammakarzinomen Vorteile bringen [63].

Klinische Anwendung

Kolorektales Karzinom

Während die IORT breite klinische Anwendung zur Therapie lokal fortgeschrittener und insbesondere lokal rezidivierender Rektumkarzinome findet und die häufigste Indikation zur IORT in der Viszeralchirurgie darstellt, ist sie im Rahmen eines multidisziplinären Therapiekonzepts bei Kolonkarzinomen nicht etabliert.

Für lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome im mittleren und unteren Drittel besteht das gängige Therapiekonzept gemäß Leitlinie aus neoadjuvanter Radiochemotherapie, gefolgt von einer onkologischen Resektion und adjuvanter Chemotherapie. Hierbei nimmt der Resektionsstatus eine zentrale Rolle hinsichtlich lokaler Rezidivraten und Gesamtüberleben ein. In 10 % der Fälle mit tiefer anteriorer Rektumresektion kann jedoch keine R0-Situation erreicht werden [7], sodass besonders diese Patienten von der Durchführung einer IORT profitieren können. Bei primärer Multiviszeralresektion im Becken kann diese Rate noch höher sein.

Die IORT bei primären Rektumkarzinomresektionen wurde bislang nur in zwei randomisiert kontrollierten Studien untersucht [25, 51]. Beide konnten jedoch – auch aufgrund des Studiendesigns – keinen Vorteil hinsichtlich loka-

Chirurg 2020 · 91:743–754 <https://doi.org/10.1007/s00104-020-01179-7>
© Der/die Autor(en) 2020

K. Joechle · E. Gkika · A.-L. Grosu · S. A. Lang · S. Fichtner-Feigl

Intraoperative Strahlentherapie – Indikationen und Optionen in der Viszeralchirurgie

Zusammenfassung

Hintergrund. Die intraoperative Strahlentherapie (IORT) ermöglicht durch die chirurgische Exposition des Tumors und des Tumorbetts eine hohe Präzision, welche eine hohe Strahlendosis im Bereich des Tumors zulässt und gleichzeitig gesundes Gewebe als den dosislimitierenden Faktor vor Strahlung schützt. Aus diesem Grund bietet die IORT besonders dann einen Vorteil, wenn die lokale Tumorkontrolle das Langzeitüberleben entscheidend beeinflusst und Funktionserhalt ermöglicht.

Ziel der Arbeit. Die in dieser Übersichtsarbeit aufgearbeiteten Erkenntnisse aus der Literaturrecherche erlauben einen evidenzbasierten Umgang hinsichtlich Indikationen und Therapieoptionen der IORT für intraabdominelle Tumoren.

Ergebnisse und Schlussfolgerung. Die Effektivität der IORT kann anhand der

vorhandenen Evidenzlage nicht abschließend beurteilt werden, jedoch ist die IORT als Ergänzung der multimodalen Therapie bei (Rezidiv-)Rektumkarzinomen und Sarkomen aktiv im klinischen Alltag etabliert. Magen- und Pankreaskarzinome stellen weitere Indikationen dar; ergänzende Studien sind jedoch notwendig, um die Rolle der IORT hier klar zu definieren. Ein wesentlicher Faktor, damit für Patienten mit primärem Karzinom und insbesondere für Patienten mit lokalem Rezidiv verbesserte lokale Rezidiv- und Überlebensraten erreicht werden können, scheint die Patientenselektion zu sein.

Schlüsselwörter

IORT · Rektumkarzinom · Sarkom · Magenkarzinom · Pankreaskarzinom

Intraoperative radiotherapy—Indications and options in visceral surgery

Abstract

Background. Intraoperative radiotherapy (IORT) enables a high precision through surgical exposure of the tumor and the tumor bed, which leads to a maximum radiation dose to the tumor while simultaneously protecting normal tissue from radiation as the dose-limiting factor. Therefore, IORT can be particularly advantageous if local tumor control decisively impacts on long-term survival and enables functional preservation.

Objective. This review summarizes the knowledge gained from a literature search to enable an evidence-based approach with respect to indications and treatment options of IORT for intra-abdominal tumors.

Results and conclusion. Although the effectiveness of IORT cannot be finally

assessed due to limited evidence, IORT is established in the clinical practice as a supplement to the multimodal treatment of (recurrent) rectal cancer and sarcomas. Gastric and pancreatic carcinomas are further indications but additional studies are necessary to clearly define the role of IORT in these tumor entities. An important factor to achieve a benefit with IORT seems to be patient selection in order to obtain good local control of local recurrences as well as overall survival rates for patients with primary or recurrent cancer.

Keywords

IORT · Rectal carcinoma · Sarcoma · Gastric carcinoma · Pancreatic carcinoma

ler Rezidivraten und Gesamtüberleben durch die Ergänzung einer IORT zeigen. Neben einer geringen Studienpopulation ($n = 44$), mit Einschluss von T1- und T2-Tumoren in der Studie von Masaki et al. [51], erfolgte in beiden Untersuchungen keine Patientenstratifizierung anhand der MERCURY-Kriterien, sodass die Mehrzahl der eingeschlosse-

nen Patienten ein niedriges Risiko für eine R1-Situation und somit für ein Rezidiv hatte. Die fehlende Effektivität der IORT als Ergänzung zur präoperativen, perkutanen Radiotherapie und chirurgischen Resektion werten die Autoren als Folge hoher R0-Resektionsraten und der geringen Anzahl eingeschlossener T4-Tumoren ($n = 10$; 7%), sodass das lokale

Tab. 2 Relevante Studien, welche die IORT bei Lokalrezidiven eines Rektumkarzinoms untersuchten

Autor, Jahr	Patienten (n)	IORT-Dosis	Stattgehabte Radiotherapie (%)	Präoperative Radiotherapie (%)	Chemotherapie (%)	Postoperative Radiotherapie (%)	Resektionsränder	Follow-up (Monate)	5-Jahres-LRR	5-Jahres-GÜR
Calvo et al. [10], 2013	60 (alle IORT)	10–15 Gy	50	k. A.	k. A.	47	R0/R1	36 (2–189) ^b	R0 vs. R1: HR 2,09 p = 0,05	R0 vs. R1: HR 2,9 p = 0,05
Dresen et al. [23], 2008	147 (alle IORT)	10–17,5 Gy	53	84	59	k. A.	R0/R1/R2	34 (6–146) ^b	R0 vs. R1 vs. R2 p < 0,001 (3 Jahre)	R0 vs. R1 vs. R2 p < 0,001 (3 Jahre)
Roeder et al. [68], 2012	97 (alle IORT)	10–20 Gy	44	47	Neoadjuvant: 41 Adjuvant: 8	8	R0/R1/R2	33 ^b	R0 vs. R1 vs. R2 p < 0,001 (3 Jahre)	R0 vs. R1 vs. R2 p < 0,001 (3 Jahre)
Haddock et al. [34], 2011 ^a	607 (alle IORT)	7,5–30 Gy	45	91	Neoadjuvant: 81 Adjuvant: 18	7	R0/R1/R2	44 ^b	R0 vs. R1 vs. R2 p < 0,001	R0 vs. R1 vs. R2 p < 0,001
Valentini et al. [82], 1999	47 IORT: 11 No IORT: 36	10–15 Gy	28	100	Neoadjuvant: 100	100	k. A.	80 (18–120) ^b	p < 0,05 pro IORT	p = n. s.
Wrig et al. [88], 2002	107 IORT: 59 No IORT: 48	15–20 Gy	k. A.	100	k. A.	k. A.	R0/R1/R2	k. A.	p = n. s.	p = n. s.
Holman et al. [38], 2017	565 IORT: 553 No IORT: 12	10–20 Gy	k. A.	90	Neoadjuvant: 44 Adjuvant: 9	5	R0/R1/R2	40 (überlebende Patienten)	R0 vs. R1 vs. R2 p < 0,0001	R0 vs. R1 vs. R2 p < 0,0001
Lindel et al. [48], 2001	69 IORT: 49 No IORT: 20	10–20 Gy	k. A.	k. A.	50	0	R0/R1/R2	Range 4–150	p = k. A.	p = k. A.

GÜR Gesamtüberlebensrate, LRR Lokalrezidivrate, HR Hazard Ratio, k. A. keine Angabe, n. s. nicht signifikant

^a Lokal fortgeschrittene Kolon- und Rektumkarzinome

^b Median

Rezidivrisiko insgesamt als gering eingeschätzt werden müsse. Generell scheint es nach den Prinzipien der totalen mesorektalen Exzision (TME) nicht rational zu sein, unselektierte, R0-resezierte primäre Rektumkarzinome durch eine IORT hinsichtlich der Lokalrezidivrate positiv beeinflussen zu können. Vielmehr muss der Fokus auf Hochrisikopatienten gelegt werden.

Analysiert man nichtrandomisierte Studien, welche sich mit der IORT bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen beschäftigen, so ist die Datenlage im Falle kompletter Resektionen ebenfalls nicht eindeutig. Während einige Studien verbesserte Lokalrezidivraten durch IORT auch bei R0-Resektion nachwiesen [65, 81], konnten andere Untersuchungen diesen Vorteil nicht zeigen [28]. Eindeutiger zeigt sich die Studienlage im Falle eines positiven Resektionsrandes (R⁺-Resektion). Die Durchführung einer IORT verbesserte in dieser Situation nicht nur die Lokalrezidivraten, sondern auch das Gesamtüberleben [28, 39, 46, 72]. Die Ergebnisse selektierter Publikationen sind in **Tab. 1** zusammengefasst [25, 28, 39, 45, 46, 51, 52, 65, 72, 73, 77, 81, 92].

Ähnlich wie bei primären, lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen ist der Resektionsstatus auch bei Lokalrezidiven dieser Tumorentität entscheidend hinsichtlich der Rezidivraten und des Gesamtüberlebens der Patienten [10, 23, 34, 68]. Im Falle einer R0-Resektion und konsekutiv durchgeführter IORT können 3-Jahres-Lokalrezidivraten von 18 % und ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 80 % erreicht werden. Diese Ergebnisse verschlechtern sich jedoch beim Vorliegen einer R1-Situation mit Lokalrezidivraten von bis zu 59 % und Gesamtüberlebensraten von 37 % [68]. Als Herausforderung stellt sich bei diesen Patienten die im Regelfall vorhandene strahlentherapeutische Vorbehandlung dar, sodass die IORT mittels ihrer Präzision und Minimierung der Strahlenbelastung für gesundes Gewebe eine effektive Möglichkeit darstellt, diese Patienten erneut strahlentherapeutisch zu behandeln. Diesbezüglich konnte der Vorteil der IORT als Ergänzung des multimodalen Therapiekonzeptes durch einige Studien gezeigt werden [82, 88].

So betrug das lokalrezidivfreie 5-Jahres-Überleben nach R1-Resektion 50 % für Patienten mit IORT vs. 30 % für Patienten ohne IORT [88]. Zudem scheint eine erneute perkutane Bestrahlung der Lokalrezidive die Ergebnisse zu verbessern [10, 38, 68], insbesondere wenn eine R1-Resektion und geringe Wartezeit zwischen präoperativer perkutaner Bestrahlung und Resektion mit IORT vorliegt [38]. Denn durch Wartezeiten von weniger als 7 Wochen zwischen Beendigung der präoperativen perkutanen Bestrahlung und der IORT könne die Repopulation von Tumorzellen in das Strahlenfeld minimiert werden, womit die Autoren das signifikant reduzierte Lokalrezidivrisiko ($p = 0,007$), besonders für R1-resezierte Patienten, begründen. Die Festlegung der optimalen Zeitspanne zwischen präoperativer und intraoperativer Bestrahlung stellt jedoch eine Herausforderung für Chirurgen und Strahlentherapeuten dar, da in derselben Studie längere Wartezeiten wiederum mit höheren R0-Resektionsraten assoziiert waren [38]. Dies führen die Autoren auf ein nach dieser Zeit erreichtes effektiveres Downstaging des Tumors zurück, sodass eine radikale Resektion erleichtert sei [38, 85].

Studien, welche die Durchführung der IORT bei lokalen Rektumkarzinomrezidiven analysierten, sind in **Tab. 2** aufgeführt [10, 23, 34, 38, 48, 68, 82, 88]. Limitierend an diesen Publikationen ist, dass Lokalrezidive je nach Untersuchung unterschiedlich definiert und diagnostiziert wurden und keine Angaben hinsichtlich der Lokalisation der IORT und der daraus resultierenden Effektivität vorhanden sind.

Die Effektivität einer Therapie definiert sich nicht nur aus ihrem Nutzen, sondern auch durch relevante Komplikationen und Risiken. In einer Metaanalyse von Mirnezami et al. [55] konnte gezeigt werden, dass die Ergänzung der multimodalen Therapie des lokal fortgeschrittenen bzw. des lokal rezidivierenden Rektumkarzinoms um die IORT einen Vorteil hinsichtlich der 5-Jahres-Raten lokaler Rezidive, des rezidivfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens bringt. Zwar treten bei Patienten, welche eine IORT erhalten, mehr Wundkomplikationen auf,

dennoch ist die Rate an Gesamtkomplikationen, urologischen Komplikationen und Anastomosenstenosen/-insuffizienzen zwischen den Therapiearmen mit und ohne IORT vergleichbar.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die IORT eine effektive Ergänzung der multimodalen Therapie beim Rektumkarzinom darstellt. Patientenselektion ist jedoch ein entscheidender Faktor, sodass bei primären Rektumkarzinomen die Durchführung einer IORT nur bei Patienten mit R1-Resektion und fehlender Möglichkeit der Nachresektion zu empfehlen ist. Auch für Lokalrezidive gilt der Resektionsstatus als stärkster prognostischer Faktor für die Entwicklung eines lokalen Rezidivs und somit für die Indikation zur IORT.

Sarkome

Die IORT in der Sarkomtherapie findet sowohl bei Sarkomen der Extremitäten als auch bei intraabdominellen und retroperitonealen Sarkomen Anwendung. Aufgrund der Fokussierung dieses Artikels auf die Indikationen bei intraabdominellen Tumoren wird im Folgenden ausschließlich auf Sarkome in intraabdomineller und retroperitonealer Lokalisation eingegangen.

Aus chirurgisch-technischen und anatomischen Gründen ist bei retroperitonealen Sarkomen trotz radikaler Resektion eine R0-Resektion mit weiten Resektionsrändern manchmal nicht möglich [37, 61, 70]. Dennoch stellt diese einen, wenn nicht den wichtigsten prognostischen Faktor dar [14, 37, 47], sodass mittels IORT als additiver Therapie eine verbesserte lokale Rezidivkontrolle bei knappem Resektionsabstand erreicht werden kann [14, 37, 78].

Die Evidenz der IORT als Teil der multidisziplinären Therapie bei Sarkomen basiert größtenteils auf relativ kleinen retrospektiven Fallserien, welche jedoch hinsichtlich lokaler Rezidivraten und Gesamtüberleben nach IORT vielversprechende Ergebnisse zeigten. Während initiale Studien die IORT häufig kombiniert mit postoperativer, perkutaner Radiatio untersuchten [61], favorisieren aktuellere Studien nach Paradigmenwechsel die Kombination von IORT mit

präoperativer, perkutaner Bestrahlung [32, 60, 62, 79]. Der Grund hierfür liegt in der präoperativ präziseren Eingrenzung des Strahlenfeldes, was mit reduzierter Toxizität für die umliegenden Organe einhergeht [63]. In einer prospektiven, klinischen Studie [70], in der Patienten mit primären und rezidivierenden Sarkomen >5 cm zunächst präoperative perkutane Bestrahlung, gefolgt von Resektion mit IORT erhielten, konnte in einer Zwischenanalyse eine 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 28 % erreicht werden.

Relevante Studien sind in **Tab. 3** gelistet [6, 32, 40, 60–62, 67, 79, 84]. Häufig sind sowohl Patienten mit primären Sarkomen als auch Patienten mit Sarkomrezidiven eingeschlossen. Obwohl die lokale Kontrolle nach Resektion von Sarkomrezidiven häufig schwieriger gelingt [6], können auch diese Patienten mittels multidisziplinärer Therapie inklusive IORT erfolgreich therapiert werden, wie eine spanische Studie zeigt [12]. 103 Patienten mit lokalem Sarkomrezidiv (Sarkome der Extremitäten eingeschlossen) wiesen 5-Jahres-Lokalrezidivraten, rezidivfreie Überlebensraten und Gesamtüberlebensraten von 27 %, 43 % und 52 % auf.

Als häufigste Risiken nach IORT bei Sarkomen sind gastrointestinale Toxizität, Ureterstenose und Neuropathie beschrieben. Diese treten in ca. 10–35 % der Fälle auf, mit einem erhöhten Risiko bei zunehmender Strahlendosis. Besonders, um den Funktionserhalt wichtiger Nerven (z. B. Nervus femoralis) zu gewährleisten, wird empfohlen, überlappende Strahlenfelder zu vermeiden und die Strahlendosis auf maximal 12 Gy zu beschränken [54, 61, 69].

Magenkarzinom

Die Prognose des Magenkarzinoms ist besonders für Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien, regionalem Lymphknotenbefall oder Peritonealkarzinose eingeschränkt [3], kann jedoch durch perioperative Chemotherapie signifikant verbessert werden. Vielversprechende Ergebnisse zeigt besonders die Durchführung perioperativer Chemotherapie nach dem FLOT(Docetaxel,

Tab. 3 Relevante Studien, welche die IORT bei retroperitonealen Sarkomen untersuchten

Autor, Jahr	Patienten (n)	IORT-Dosis	Präoperative Radiotherapie (%)	Postoperative Radiotherapie (%)	Resektionsränder	Follow-up (Monate)	5-Jahres-LRR	5-Jahres-GÜR
Petersen et al. [61], 2002	87 (alle IORT) Rezidive: 50 %	8,75–30 Gy	75	28	R0/R1/R2	42 (6–138) ^a	R0 vs. R1 vs. R2 $p = 0,09$	R0/R1 vs. R2 $p = 0,008$
Pierie et al. [62], 2006	IORT: 14 No IORT: 27 Rezidive: 0 %	10–20 Gy	100	0	R0/R1/R2	27 ^a	$p = k. A.$	$p = 0,38$
Pawlik et al. [60], 2006	72 IORT: 22 No IORT: 50 Rezidive: 25 %	15 Gy	100	0	R0/R1/R2	40 ^a	$p = k. A.$	$p = k. A.$
Stucky et al. [79], 2014	63 IORT: 37 nur Chirurgie: 26 Rezidive: 36 %	10–20 Gy	59 (alle mit IORT)	0	R0/R1/R2	45 ^a	$p = 0,03$ pro IORT	$p = n. s.$
Gronchi et al. [32], 2014	83 IORT: 14 Rezidive: 24 %	10–12 Gy	88	0	R0/R1/R2	58 (36–73) ^a	$p = k. A.$	$p = k. A.$
Ballo et al. [6], 2007	83 IORT: 18 No IORT: 63 Rezidive: 28 %	10–15 Gy	60	40	R0/R1/R2	47 ^a	$p = 0,9$	$p = k. A.$
Roeder et al. [67], 2018	156 (alle IORT) Rezidive: 56 %	Median 15 Gy	100, nicht spezifiziert		R0/R1	38 ^a	$p = k. A.$	56 %
Wang et al. [84], 2017	908 (SEER Database) IORT: 65 No IORT: 843	k. A.	96, nicht spezifiziert		k. A.	k. A.	$p = k. A.$	$p = 0,31$
Hull et al. [40], 2017	46 IORT: 16 No IORT: 30 Rezidive: 15 %	Median 10 Gy	100	15	R0/R1	53 (IQR 30–77)	$p = k. A.$	81 %

GÜR Gesamtüberlebensrate, LRR Lokalrezidivrate, k. A. keine Angabe, IQR „interquartile range“, n. s. nicht signifikant

^aMedian

Oxaliplatin, Leucovorin und Fluoruracil)-Schema [3, 4], die auch den aktuellen Standard ergänzend zur Resektion eines Magenkarzinoms darstellt. Eine Therapiestrategie, welche besonders in den 1990er-Jahren untersucht und angewendet wurde, ist die IORT, mit dem Ziel lokale Rezidivraten zu minimieren. Nach Studienlage profitierten hierbei besonders Patienten mit Magenkarzinom im Stadium II/III und Lymphknotenbefall [24, 64, 76, 91], wie relevante Publikationen in **Tab. 4** zeigen [13, 24, 31, 64, 76, 91]. Eine Metaanalyse konnte die verbesserten Lokalrezidivraten durch die Ergänzung der multimodalen Therapie um die IORT beim Magenkarzinom validieren, zeigte jedoch auch, dass die IORT nur bei Patienten mit einem Magenkarzinom im Stadium III einen Einfluss auf das Überleben hatte [90]. Zudem

waren diese Ergebnisse mit dem Grad der durchgeführten Lymphadenektomie vergesellschaftet, sodass hauptsächlich Patienten, welche die IORT kombiniert mit limitierter Lymphadenektomie erhielten, verbesserte Überlebensraten zeigten [17, 64]. Diesbezüglich muss ausdrücklich erwähnt werden, dass die Durchführung einer IORT keine schlecht oder nur begrenzt durchgeführte chirurgische Resektion ersetzt. Auch das Komplikationsprofil nach IORT ist nicht eindeutig; während einige Studien ähnliche Komplikationsraten nach IORT verglichen zur alleinigen Resektion beschrieben [17, 29, 76], zeigten andere erhöhte Morbiditätsraten und Spätkomplikationen nach IORT [24, 91].

Obwohl in den aufgeführten Studien gute Ergebnisse hinsichtlich lokaler Rezidivkontrolle durch die IORT erzielt wur-

den, resultierte dies nicht in einem Überlebensvorteil für alle Patientengruppen. Dies lässt sich womöglich auf das Auftreten von Fernmetastasen zurückführen, sodass systemisch effektivere Therapiestrategien zur Behandlung des Magenkarzinoms notwendig sind und damit die IORT aktuell nicht zur Standardtherapie des Magenkarzinoms gehört.

Pankreaskarzinom

Trotz kurativer Resektion haben Patienten mit Pankreaskarzinom eine sehr eingeschränkte Prognose. Aktuell konnten verbesserte Resektions- und Überlebensraten durch neoadjuvante Therapie-regime mit FOLFIRINOX oder Nab-Paclitaxel (\pm Radiatio) erreicht werden [16, 33, 56]. Da häufig trotz intensiver Vorbehandlung keine R0-Resektion bei lo-

Tab. 4 Relevante Studien, welche die IORT bei Magenkarzinomen untersuchten

Autor, Jahr	Patienten (n)	IORT-Dosis	Präoperative Radiotherapie (%)	Chemotherapie (%)	Postoperative Radiotherapie (%)	LK-Resektion	Resektionsränder	Follow-up (Monate)	5-Jahres-LRR	5-Jahres-GÜR
Zhang et al. [91], 2012	97 IORT: 46 No IORT: 51	12–15 Gy	0	Adjuvant: 100	100	D2	R0/R1	37 (9–81) ^a	$p = 0,04$ pro IORT	$p = 0,4$
Drognitz et al. [24], 2007	122 IORT: 61 No IORT: 61	12–25 Gy	0	0	0	D2	R0	56 ^a	IORT: 10%	$p = 0,99$
Qin et al. [64], 2006	547 IORT: 106 No IORT: 441	10–30 Gy	0	0	0	D2/3	k. A.	k. A.	$p = \text{k. A.}$	Stadium III, D2: $p < 0,005$ pro IORT Stadium III, D3: $p > 0,05$
Skoropad et al. [76], 2000	78 IORT: 40 No IORT: 38	20 Gy	51 (alle in IORT Gruppe)	0	0	D1	k. A.	k. A.	$p = \text{k. A.}$	$p = 0,08$ pro IORT (media- nes Überleben)
Glehen et al. [31], 2003	42 (alle IORT)	12–15 Gy	0	Adjuvant: 33	86	k. A.	R0/R1	131 (0,5–190) ^a	22%	45% (10 Jahre)
Calvo et al. [13], 2013	32 (alle IORT)	10–15 Gy	0	Adjuvant: 31	47	D2	R0	40 (2–60) ^a	84%	55%

GÜR Gesamtüberlebensrate, LRR Lokalrezidivrate, LK Lymphknoten, k. A. keine Angabe

^aMedian

^bMean

kal fortgeschrittenen oder Borderline-resektablen Pankreaskarzinomen möglich ist, kann die IORT eine gute, additive Therapie darstellen, um trotzdem geringe Lokalrezidivraten zu erreichen. Diese vielversprechenden, neoadjuvanten Therapiestrategien in Verbindung mit der IORT wurden bisher nur durch eine Studie von Keane et al. [43] untersucht. Hierbei wurden 68 Patienten mit Borderline-resektablem oder lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom eingeschlossen, wovon 41 nach neoadjuvanter Vorbehandlung resektabel waren. Davon wiederum erhielten 22 Patienten aufgrund knapper oder positiver Resektionsränder an diesen und im Tumorbett eine IORT und zeigten mit 35,1 und 21 Monaten ein verbessertes medianes Gesamt- bzw. progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Patienten ohne IORT mit einem medianen Gesamt- bzw. progressionsfreiem Überleben von 24,5 und 16,3 Monaten. Jedoch erwies sich die IORT auch bei denjenigen Patienten, die irresektabel waren und nur eine IORT des Tumors sowie eine Gastrojejunostomie erhielten, mit einem medianen Gesamtüberleben von 24,8 Monaten und progressionsfreiem Überleben von 16,1 Monaten als effektiv. Diese beeindruckenden Daten trotz in situ belassenen Tumors bedürfen laut den Autoren weiterer Studien, da aufgrund des Paradigmenwechsels keine vergleichbaren Daten vorlägen. Im Gegensatz dazu stellten ältere Studien, welche die IORT bei lokal fortgeschrittenen und nichtresektablen Pankreaskarzinomen untersuchten, keinen Überlebensvorteil bei signifikant verbesserten Lokalrezidivraten fest [8, 15, 41, 50]. Diese sind in **Tab. 5** zusammengefasst [8, 15, 41, 43, 50].

Im Gegensatz zu den lokal irresektablen oder Borderline-resektablen Pankreaskarzinomen konnten für primär resektable Pankreaskarzinome nicht nur verminderte Lokalrezidivraten [5, 11, 75, 80], sondern durch einige Studien auch verbesserte Gesamtüberlebensraten bestätigt werden [5, 66, 80]. Jedoch wurde in nur einer dieser Studien bei 39% der Patienten eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt, diese hatte in der multivariaten Analyse keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben [66]. Es ließen sich ne-

Tab. 5 Relevante Studien, welche die IORT bei lokal fortgeschrittenen/nichtresektablen Pankreaskarzinomen untersuchten

Autor, Jahr	Patienten (n)	IORT-Dosis	Präoperative Radiotherapie (%)	Chemotherapie (%)	Postoperative Radiotherapie (%)	Resektionsränder	Follow-up (Monate)	5-Jahres-LRR	5-Jahres-GÜR
Keane et al. [43], 2018	41, alle reseziert IORT: 22 No IORT: 19	8–13 Gy	100	Neoadjuvant: 100	0	R0/R1/R2	21 ^a	p = k. A.	p = n. s. (medianes Überleben)
Cai et al. [8], 2013	194 (alle IORT, 0% reseziert)	10–25 Gy	97	29 (nicht spezifiziert)	22	k. A.	12 (1–126) ^a	62% (3 Jahre)	6% (3 Jahre)
Ma et al. [50], 2004	81 (0% reseziert) IORT: 18 IORT + perk. RT.: 25 perk. RT.: 16 palliativreseziert: 22	15–25 Gy	0	k. A.	80	k. A.	k. A.	p = k. A.	p = k. A.
Chen et al. [15], 2016	247 (alle IORT, 0% reseziert)	10–20 Gy	0	Adjuvant: 39	47	k. A.	10 ^a	65% (3 Jahre)	7,2% (3 Jahre)
Jingu et al. [41], 2012	192 (alle IORT) reseziert: 83 nicht reseziert: 109	20–30 Gy	0	Adjuvant: 55	29	R0/R1/R2	38 ^a	29% (2 Jahre)	16,9% (2 Jahre)

GÜR Gesamtüberlebensrate, LRR Lokalrezidivrate, k. A. keine Angabe, n. s. nicht signifikant, perk. RT perkutane Radiotherapie
^aMedian

ben der IORT das Tumorstadium [66], eine R0-Resektion [11] und die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie [80] als wichtige prognostische Faktoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens nachweisen. Relevante Studien sind in **Tab. 6** aufgeführt [5, 11, 53, 57, 66, 75, 80].

Eine bisher nicht gut untersuchte Indikation zur IORT beim Pankreaskarzinom stellt das isolierte Lokalrezidiv dar. In einer diesbezüglichen Studie [71] wurden 36 Patienten mit Lokalrezidiv mittels Resektion, IORT und adjuvanter Radiotherapie (86%) behandelt. Dabei konnten mit einer 2-Jahres-Lokalrezidivrate von 33% und 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 45% vielversprechende Ergebnisse verzeichnet werden.

Die vorgestellten Studien sind trotz guter Ergebnisse und geringem Toxizitätsprofil der durchgeführten IORT hauptsächlich durch ihr größtenteils retrospektives Design sowie unterschiedliche Einschlusskriterien (R⁺-Resektionen, neo-/adjuvante Therapieregime) limitiert. Deswegen wird von einigen Autoren eine Phase-III-Studie gefordert, um die Rolle der IORT zur Behandlung des Pankreaskarzinoms, insbesondere in Kombination mit neuen neoadjuvanten Therapiestrategien, genauer zu definieren [44].

Ausblick

Der Hauptmechanismus, welcher lange Zeit das Ansprechen solider Tumoren auf die Strahlentherapie erklärte, ist die irreparable Dann-Schädigung, welche wiederum durch den Prozess der Apoptose, Seneszenz oder Autophagie zum direkten Zelltod führt [26, 74]. Neben immunsuppressiver Effekte der Strahlentherapie wie z. B. der Induktion einer Lymphozytopenie [49] wurde in den vergangenen Jahren zunehmend auch eine immunstimulierende Komponente der Strahlentherapie untersucht und beschrieben. So werden durch den mittels Radiotherapie induzierten, immunogenen Zelltod inflammatorische Zytokine ausgeschüttet und Antigene freigesetzt, welche den T-Zellen durch dendritische Zellen zur Aktivierung der zytotoxischen Immunantwort cross-präsentiert werden [42]. Gleichzeitig wird

Tab. 6 Relevante Studien, welche die IORT bei (Borderline-)resektablen Pankreaskarzinomen untersuchten

Autor, Jahr	Patienten (n)	IORT Dosis	Präoperative Radiotherapie (%)	Chemotherapie (%)	Postoperative Radiotherapie (%)	Resektionsränder	Follow-up (Monate)	5-Jahres-LRR	5-Jahres-GÜR
Valentini et al. [80], 2009	270 (alle IORT, 91 % reseziert)	7,5–25 Gy	24	Neoadjuvant: 9 Adjuvant: 3	40	R0/R1/R2	96 (3–180) ^a	77 %	18 %
Calvo et al. [11], 2013	60 R/BR (83 % reseziert) IORT: 29 No IORT: 31	10–15 Gy	100	Neoadjuvant: 32 Adjuvant: 62	k. A.	R0/R1	16 (1–182) ^a	42 %	20 %
Alfieri et al. [5], 2001	46 R/BR (100 % reseziert) IORT: 21 No IORT: 25	10 Gy	0	0	57	Negativ/ positiv	82 ^a	p < 0,001 pro RT	p = 0,06 pro RT
Showalter et al. [75], 2009	83 R/BR ORT: 37 No IORT: 46	10–20 Gy	0	Adjuvant: 64	63	R0/R1/R2	21 ^o	p = 0,2	p = k. A.
Reni et al. [66], 2001	203 R/BR (82 % reseziert) IORT: 127 No IORT: 76	10–25 Gy	0	Adjuvant: 40	28	R0/R1/R2	21 (13–109) ^a	p = 0,02 pro IORT (medianes Überleben)	p = 0,07 (medianes Überleben)
Messick et al. [53], 2008	49 R/BR IORT: 22 No IORT: 27	10–12 Gy	0	Adjuvant: 63	59	Negativ/ positiv	IORT: 10 (1–36) ^a No IORT: 13 (3–36) ^a	p = n. s. (medianes Überleben)	p = n. s. (medianes Überleben)
Ogawa et al. [57], 2010	210 R/BR (alle IORT)	20–30 Gy	k. A.	Adjuvant: 50	30	R0/R1	26 ^a	16 % (2 Jahre)	42 % (2 Jahre)

GÜR Gesamtüberlebensrate, LRR Lokalrezidivrate, k. A. keine Angabe, n. s. nicht signifikant, RT Radiotherapie, R/BR resektabel/Borderline-resektabel
^aMedian

über die Freisetzung von Chemokinen eine vermehrte Infiltration zytotoxischer T-Zellen in den Tumor erreicht, die im Anschluss die Tumorzellen z. B. durch Hochregulation von MHC-1 erkennen und abtöten können. Dies führt nicht nur zur Unterdrückung des strahlentherapeutisch behandelten Tumors, sondern auch vorhandener Metastasen, was als abscopaler Effekt bezeichnet wird [19].

Da die Antitumorimmunität, welche durch Strahlentherapie allein erreicht wird, gewöhnlich hinsichtlich des abscopalen Effekts limitiert ist, kann diese durch die Kombination von Radiatio und Immuncheckpoint-Inhibitoren (Anti-CTLA-4- und/oder Anti-PD-1- oder PD-L1-monoklonale Antikörper) gesteigert werden [19]. Denn diese ermöglichen mittels Blockade von CTLA-4 eine verstärkte die T-Zell Aktivierung [89] bzw. über die Inhibition der PD-1/PD-L1-Achse eine gesteigerte T-Zell-Effektorfunktion [58]. Diese synergistischen Effekte konnten in präklinischen Studien mittels unterschiedlicher In-vivo-Modelle verifiziert werden [20–22]. Da sich mit höherer Strahlendosis auch eine erhöhte Immunmodulation nachweisen lässt [86, 87], könnte die Kombination der IORT mit Immuncheckpoint-Inhibitoren eine weitere vielversprechende Anwendung der IORT darstellen. Diese Rationale wurde in einem kürzlich veröffentlichten Review im Rahmen der Behandlung von Hirnmetastasen sehr gut dargestellt [36], muss jedoch durch weitere Studien noch genauer untersucht werden. Denn bisher ist aufgrund der aufgeführten Studien die Effektivität der IORT nicht gänzlich geklärt, sodass die Kombination dieser mit Checkpoint-Inhibitoren ein zukünftiges, aber bisher rein potenzielles Anwendungsgebiet darstellt.

Fazit für die Praxis

Die IORT dient der Ergänzung der multimodalen Therapiestrategie bei intraabdominellen und retroperitonealen Karzinomen und ist bei Rektumkarzinomen und Sarkomen aktiv im klinischen Alltag etabliert. Die Effektivität der IORT ist jedoch anhand der vorhandenen und aufgeführten Evidenzlage nicht

abschließend zu beurteilen. Ein häufig diskutierter Hinweis hinsichtlich der Wirksamkeit der IORT ist die erreichbare Dosiseskulation bei geringem Komplikationsprofil. Wichtig dabei scheint besonders die Patientenselektion, so dass mittels IORT nicht nur Patienten mit primärem Karzinom, sondern insbesondere bei Patienten mit lokalem Rezidiv verbesserte lokale Rezidiv- und Überlebensraten erreichen können.

Korrespondenzadresse

Stefan Fichtner-Feigl

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie,
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetterstraße 55, 79106 Freiburg,
Deutschland
stefan.fichtner@uniklinik-freiburg.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Joechle, E. Gkika, A.-L. Grosu, S.A. Lang und S. Fichtner-Feigl geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Abe M, Yamano K, Imura T et al (1969) Intraoperative radiotherapy of abdominal tumors. 1. Intraoperative irradiation of carcinoma of the pancreas head and biliary system. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 29:75–85
2. Abe M, Yamano K, Matsuda S (1970) Intraoperative radiotherapy of abdominal tumors. 3. Intraoperative irradiation to carcinoma of the colon and retroperitoneal tumors. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 29:1488–1493
3. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C et al (2016) Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 17:1697–1708
4. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al (2019) Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 393(10184):1948–1957
5. Alfieri S, Morganti AG, Di Giorgio A et al (2001) Improved survival and local control after intraoperative radiation therapy and postoperative radiotherapy: a multivariate analysis of 46 patients undergoing surgery for pancreatic head cancer. *Arch Surg* 136:343–347
6. Ballo MT, Zagars GK, Pollock RE et al (2007) Retroperitoneal soft tissue sarcoma: an analysis of radiation and surgical treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:158–163
7. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA et al (2015) A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 372:1324–1332
8. Cai S, Hong TS, Goldberg SI et al (2013) Updated long-term outcomes and prognostic factors for patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer treated with intraoperative radiotherapy at the Massachusetts General Hospital, 1978 to 2010. *Cancer* 119:4196–4204
9. Calvo F, Sole C, Herranz R et al (2013) Intraoperative radiotherapy with electrons: fundamentals, results, and innovation. *ecancermedicallscience* 7:339
10. Calvo FA, Sole CV, Alvarez De Sierra P et al (2013) Prognostic impact of external beam radiation therapy in patients treated with and without extended surgery and intraoperative electrons for locally recurrent rectal cancer: 16-year experience in a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:892–900
11. Calvo FA, Sole CV, Atahualpa F et al (2013) Chemoradiation for resected pancreatic adenocarcinoma with or without intraoperative radiation therapy boost: long-term outcomes. *Pancreatol* 13:576–582
12. Calvo FA, Sole CV, Cambeiro M et al (2014) Prognostic value of external beam radiation therapy in patients treated with surgical resection and intraoperative electron beam radiation therapy for locally recurrent soft tissue sarcoma: a multicentric long-term outcome analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88:143–150
13. Calvo FA, Sole CV, Obregon R et al (2013) Intraoperative radiotherapy for the treatment of resectable locally advanced gastric adenocarcinoma: topography of locoregional recurrences and long-term outcomes. *Clin Transl Oncol* 15:443–449
14. Catton CN, O'Sullivan B, Kotwall C et al (1994) Outcome and prognosis in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29:1005–1010
15. Chen Y, Che X, Zhang J et al (2016) Long-term results of intraoperative electron beam radiation therapy for nonmetastatic locally advanced pancreatic cancer: retrospective cohort study, 7-year experience with 247 patients at the National Cancer Center in China. *Medicine* 95:e4861
16. Conroy T, Bachet JB, Ayav A et al (2016) Current standards and new innovative approaches for treatment of pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 57:10–22
17. Coquard R, Ayzac L, Gilly FN et al (1997) Intraoperative radiation therapy combined with limited lymph node resection in gastric cancer: an alternative to extended dissection? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:1093–1098
18. Debenham BJ, Hu KS, Harrison LB (2013) Present status and future directions of intraoperative radiotherapy. *Lancet Oncol* 14:e457–e464
19. Demaria S, Golden EB, Formenti SC (2015) Role of local radiation therapy in cancer immunotherapy. *JAMA Oncol* 1:1325–1332
20. Deng L, Liang H, Burnette B et al (2014) Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest* 124:687–695
21. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N et al (2009) Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res* 15:5379–5388
22. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G et al (2014) Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res* 74:5458–5468
23. Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H et al (2008) Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 15:1937–1947
24. Drognitz O, Henne K, Weissenberger C et al (2008) Long-term results after intraoperative radiation therapy for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:715–721
25. Dubois JB, Bussières E, Richaud P et al (2011) Intraoperative radiotherapy of rectal cancer: results of the French multi-institutional randomized study. *Radiation Oncol* 98:298–303
26. Eriksson D, Stigbrand T (2010) Radiation-induced cell death mechanisms. *Tumour Biol* 31:363–372
27. Esposito A, Sakellaris T, Limes P et al (2016) Effects of shielding on pelvic and abdominal IORT dose distributions. *Phys Med* 32:1397–1404
28. Ferenschild FT, Vermaas M, Nuyttens JJ et al (2006) Value of intraoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 49:1257–1265
29. Fu S, Lu JJ, Zhang Q et al (2008) Intraoperative radiotherapy combined with adjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:1488–1494
30. Fukuda M, Abe M, Yamano K et al (1969) Intraoperative radiotherapy of abdominal tumors. 2. Intraoperative irradiation to carcinoma of the stomach. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 29:390–399
31. Glehen O, Peyrat P, Beaujard AC et al (2003) Pattern of failures in gastric cancer patients with lymph node involvement treated by surgery, intraoperative and external beam radiotherapy. *Radiation Oncol* 67:171–175

32. Gronchi A, De Paoli A, Dani C et al (2014) Preoperative chemo-radiation therapy for localised retroperitoneal sarcoma: a phase I-II study from the Italian Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 50:784–792
33. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U et al (2016) Locally advanced pancreatic cancer: neoadjuvant therapy with folfirinix results in resectability in 60% of the patients. *Ann Surg* 264:457–463
34. Haddock MG, Miller RC, Nelson H et al (2011) Combined modality therapy including intraoperative electron irradiation for locally recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:143–150
35. Hensley FW (2017) Present state and issues in IORT physics. *Radiat Oncol* 12:37
36. Herskind C, Wenz F, Giordano FA (2017) Immunotherapy combined with large fractions of radiotherapy: stereotactic radiosurgery for brain metastases-implications for intraoperative radiotherapy after resection. *Front Oncol* 7:147
37. Heslin MJ, Lewis JJ, Nadler E et al (1997) Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management. *J Clin Oncol* 15:2832–2839
38. Holman FA, Bosman SJ, Haddock MG et al (2017) Results of a pooled analysis of IORT containing multimodality treatment for locally recurrent rectal cancer: results of 565 patients of two major treatment centres. *Eur J Surg Oncol* 43:107–117
39. Holman FA, Haddock MG, Gunderson LL et al (2016) Results of intraoperative electron beam radiotherapy containing multimodality treatment for locally unresectable T4 rectal cancer: a pooled analysis of the Mayo Clinic Rochester and Catharina Hospital Eindhoven. *J Gastrointest Oncol* 7:903–916
40. Hull MA, Molina G, Niemierko A et al (2017) Improved local control with an aggressive strategy of preoperative (with or without intraoperative) radiation therapy combined with radical surgical resection for retroperitoneal sarcoma. *J Surg Oncol* 115:746–751
41. Jingu K, Tanabe T, Nemoto K et al (2012) Intraoperative radiotherapy for pancreatic cancer: 30-year experience in a single institution in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:e507–e511
42. Joyce JA, Fearon DT (2015) T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science* 348:74–80
43. Keane FK, Wo JY, Ferrone CR et al (2018) Intraoperative radiotherapy in the era of intensive neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 41:607–612
44. Krempien R, Roeder F (2017) Intraoperative radiation therapy (IORT) in pancreatic cancer. *Radiat Oncol* 12:8
45. Krempien R, Roeder F, Oertel S et al (2006) Long-term results of intraoperative presacral electron boost radiotherapy (IOERT) in combination with total mesorectal excision (TME) and chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:1143–1151
46. Kusters M, Valentini V, Calvo FA et al (2010) Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases. *Ann Oncol* 21:1279–1284
47. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM et al (1998) Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 228:355–365
48. Lindel K, Willett CG, Shellitt PC et al (2001) Intraoperative radiation therapy for locally advanced recurrent rectal or rectosigmoid cancer. *Radiat Oncol* 58:83–87
49. Liu Y, Dong Y, Kong L et al (2018) Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol* 11:104
50. Ma HB, Di ZL, Wang XJ et al (2004) Effect of intraoperative radiotherapy combined with external beam radiotherapy following internal drainage for advanced pancreatic carcinoma. *World J Gastroenterol* 10:1669–1771
51. Masaki T, Takayama M, Matsuoka H et al (2008) Intraoperative radiotherapy for oncological and function-preserving surgery in patients with advanced lower rectal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 393:173–180
52. Mathis KL, Nelson H, Pemberton JH et al (2008) Unresectable colorectal cancer can be cured with multimodality therapy. *Ann Surg* 248:592–598
53. Messick C, Hardacre JM, McGee MF et al (2008) Early experience with intraoperative radiotherapy in patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 195:308–311 (discussion 312)
54. Miller RC, Haddock MG, Petersen IA et al (2006) Intraoperative electron-beam radiotherapy and ureteral obstruction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:792–798
55. Mirnezami R, Chang GJ, Das P et al (2013) Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. *Surg Oncol* 22:22–35
56. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP et al (2018) Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX followed by individualized chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 4:963–969
57. Ogawa K, Karasawa K, Ito Y et al (2010) Intraoperative radiotherapy for resected pancreatic cancer: a multi-institutional retrospective analysis of 210 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:734–742
58. Pardoll DM (2012) The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 12:252–264
59. Paunesku T, Woloschak GE (2017) Future directions of intraoperative radiation therapy: a brief review. *Front Oncol* 7:300
60. Pawlik TM, Pisters PW, Mikula L et al (2006) Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate- or high-grade retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 13:508–517
61. Petersen IA, Haddock MG, Donohue JH et al (2002) Use of intraoperative electron beam radiotherapy in the management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:469–475
62. Pierie JP, Betensky RA, Choudry U et al (2006) Outcomes in a series of 103 retroperitoneal sarcomas. *Eur J Surg Oncol* 32:1235–1241
63. Pilar A, Gupta M, Ghosh Laskar S et al (2017) Intraoperative radiotherapy: review of techniques and results. *E Cancermediscience* 11:750
64. Qin HL, Lin CH, Zhang XL (2006) Evaluation of intraoperative radiotherapy for gastric carcinoma with D2 and D3 surgical resection. *World J Gastroenterol* 12:7033–7037
65. Ratto C, Valentini V, Morganti AG et al (2003) Combined-modality therapy in locally advanced primary rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 46:59–67
66. Reni M, Panucci MG, Ferreri AJ et al (2001) Effect on local control and survival of electron beam intraoperative irradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:651–658
67. Roeder F, Alldinger I, Uhl M et al (2018) Intraoperative electron radiation therapy in retroperitoneal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 100:516–527
68. Roeder F, Goetz JM, Habl G et al (2012) Intraoperative electron radiation therapy (IOERT) in the management of locally recurrent rectal cancer. *BMC Cancer* 12:592
69. Roeder F, Krempien R (2017) Intraoperative radiation therapy (IORT) in soft-tissue sarcoma. *Radiat Oncol* 12:20
70. Roeder F, Schulz-Ertner D, Nikoghosyan AV et al (2012) A clinical phase I/II trial to investigate preoperative dose-escalated intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and intraoperative radiation therapy (IORT) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma. *BMC Cancer* 12:287
71. Roeder F, Timke C, Uhl M et al (2012) Aggressive local treatment containing intraoperative radiation therapy (IORT) for patients with isolated local recurrences of pancreatic cancer: a retrospective analysis. *BMC Cancer* 12:295
72. Roeder F, Treiber M, Oertel S et al (2007) Patterns of failure and local control after intraoperative electron boost radiotherapy to the presacral space in combination with total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:1381–1388
73. Sadahiro S, Suzuki T, Ishikawa K et al (2004) Preoperative radio/chemo-radiotherapy in combination with intraoperative radiotherapy for T3-4Nx rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 30:750–758
74. Serre R, Benzekry S, Padovani L et al (2016) Mathematical modeling of cancer immunotherapy and its synergy with radiotherapy. *Cancer Res* 76:4931–4940
75. Showalter TN, Rao AS, Anne PR et al (2009) Does intraoperative radiation therapy improve local tumor control in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma? A propensity score analysis. *Ann Surg Oncol* 16:2116–2122
76. Skoropad VY, Berdov BA, Mardynski YS et al (2000) A prospective, randomized trial of pre-operative and intraoperative radiotherapy versus surgery alone in resectable gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 26:773–779
77. Sole CV, Calvo FA, Serrano J et al (2014) Post-chemoradiation intraoperative electron-beam radiation therapy boost in resected locally advanced rectal cancer: long-term results focused on topographic pattern of locoregional relapse. *Radiat Oncol* 11:52–58
78. Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S et al (2001) Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* 92:359–368
79. Stucky CC, Wasif N, Ashman JB et al (2014) Excellent local control with preoperative radiation therapy, surgical resection, and intra-operative electron radiation therapy for retroperitoneal sarcoma. *J Surg Oncol* 109:798–803
80. Valentini V, Calvo F, Reni M et al (2009) Intraoperative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: joint analysis of the ISORT-Europe experience. *Radiat Oncol* 9:154–59
81. Valentini V, Coco C, Rizzo G et al (2009) Outcomes of clinical T4M0 extra-peritoneal rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy and surgery: a prospective evaluation of a single institutional experience. *Surgery* 145:486–494
82. Valentini V, Morganti AG, De Franco A et al (1999) Chemoradiation with or without intraoperative radiation therapy in patients with locally recurrent

- rectal carcinoma: prognostic factors and long term outcome. *Cancer* 86:2612–2624
83. Vujaskovic Z, Willett CG, Tepper JE et al (2011) Normal-tissue tolerance to IOERT, EBRT, or both: animal and clinical studies. In: Gunderson LL, Willett CG, Calvo FA, Harrison LB (Hrsg) *Intraoperative Irradiation: Techniques and Results*. Humana, Totowa, S 119–138
84. Wang LB, McAneny D, Doherty G et al (2017) Effect of intraoperative radiotherapy in the treatment of retroperitoneal sarcoma. *Int J Clin Oncol* 22:563–568
85. Wasserberg N (2014) Interval to surgery after neoadjuvant treatment for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 20:4256–4262
86. Wattenberg MM, Fahim A, Ahmed MM et al (2014) Unlocking the combination: potentiation of radiation-induced antitumor responses with immunotherapy. *Radiat Res* 182:126–138
87. Wattenberg MM, Kwilas AR, Gameiro SR et al (2014) Expanding the use of monoclonal antibody therapy of cancer by using ionising radiation to upregulate antibody targets. *Br J Cancer* 110:1472–1480
88. Wiig JN, Tveit KM, Poulsen JP et al (2002) Preoperative irradiation and surgery for recurrent rectal cancer. Will intraoperative radiotherapy (IORT) be of additional benefit? A prospective study. *Radiother Oncol* 62:207–213
89. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P et al (2008) CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science* 322:271–275
90. Yu WW, Guo YM, Zhang Q et al (2015) Benefits from adjuvant intraoperative radiotherapy treatment for gastric cancer: a meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 3:185–189
91. Zhang Q, Tey J, Peng L et al (2012) Adjuvant chemoradiotherapy with or without intraoperative radiotherapy for the treatment of resectable locally advanced gastric adenocarcinoma. *Radiother Oncol* 102:51–55
92. Zhang Q, Tey J, Yang Z et al (2015) Adjuvant chemoradiation plus intraoperative radiotherapy versus adjuvant chemoradiation alone in patients with locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 38:11–16

Hier steht eine Anzeige.