dererseits die **intraoperative Radiotherapie (IORT)**, die während des chirurgischen Eingriffs, als alleinige Therapieform oder in Kombination mit Teletherapie, eingesetzt wird. Die intraoperativ verabreichte Strahlentherapie, die seit Jahrzehnten wiederkehrend zum Einsatz gelangt, wird kontroversiell diskutiert.

Teletherapie: Die Teletherapie wird unter Hochvoltbedingungen (Linearbeschleuniger) im Zielvolumen (Pankreasregion und regionale Lymphknoten), nach erfolgter individueller 3D-Bestrahlungsplanung, über mehrere Bestrahlungsfelder im Sinne der kleinvolumigen Hochdosisbestrahlung verabreicht. Die Gesamtbestrahlungsdosis beträgt 50 bis 60 Gy. Sie wird in 25 bis 33 Bestrahlungsfraktionen mit einer täglichen Einzelfraktionsdosis von 1,7 bis 2 Gy appliziert.

Präoperative Bestrahlung: Die Zielsetzung einer präoperativen Bestrahlung liegt in der Tumorverkleinerung und in der dadurch bedingten Verbesserung der Operabilität. Durch die präoperative Strahlenbehandlung ist eine adäquate Gefäßversorgung mit einer höheren Sauerstoffkonzentration im Tumorgewebe, welche zu einer besseren Strahlensensibilität führt, gegeben. Auch die Konzentration von simultan verabreichter Chemotherapie, die als zusätzliche Strahlensensibilisierung eingesetzt wird, ist bei präoperativer Verabreichung im Tumorbereich höher. Ein weiterer Vorteil für einen präoperativen Therapieeinsatz liegt neben dem Down-Staging des Tumors in der Devitalisierung von Tumorzellen. Wie in künftigen Studien bewiesen werden müßte, könnte dadurch die lokoregionäre Rezidivrate bzw. die Metastasierung gesenkt werden.

Eine fortschreitende Tumorprogression oder einsetzende Generalisierung während präoperativer Radio-Chemotherapie erspart dem Patienten, bei fehlendem Ansprechen, eine geplante Operation.

Postoperative Bestrahlung: Der Vorteil der postoperativen Strahlentherapie liegt in der Kenntnis der genauen Tumorausdehnung und des Lymphknotenstatus. Mit oder ohne kombinierte intraoperative Radiotherapie sollen subklinische Tumorzellen im Operationsgebiet devitalisiert werden. Der Nachteil der postoperativen gegenüber der präoperativen Radiotherapie, liegt in der narbigen Fixierung von Dünndarmschlingen im Tumorbett. Dies führt oft zu frühzeitig eintretenden akuten Dünndarmveränderungen, die sehr häufig eine Limitierung der Teletherapie darstellen. In der Folge sind auch häufiger Spätreaktionen nach Strahlentherapie zu erwarten. Durch Vernarbungen im Tumorbett ist auch die strahlensensibilisierende Chemotherapie- und Sauerstoffversorgung für etwaige residuale Tumorzellen reduziert.

Primäre Bestrahlung: Eine alleinige Strahlentherapie in Kombination mit Chemotherapie wird nur in den seltensten Fällen vorgenommen. Durch die multimodale Vorgangsweise mit Optionen der intraoperativen Radiotherapie kann im kurativen Einsatz auf die Operation nicht verzichtet werden. Auch in höchst palliativen Situationen führt die intraoperative Strahlentherapie zu einer raschen Schmerzfähigkeit und Lebensqualitätsverbesserung.

Nur bei Lokalrezidiven, nach vorangegangener Operation, stellt die primäre Radiotherapie in Kombination mit der simultanen Chemotherapie die alleinige lokoregionäre Behandlungsmöglichkeit dar.

Intraoperative Bestrahlung: Bei der intraoperativen Radiotherapie (IORT) erfolgt während der durchgeführten Operation im Zielgebiet die Einzelapplikation von 13 bis 25 Gy mittels Linearbeschleuniger und hochenergetischer Elektronenstrahlung. 13 Gy Einzelapplikation entsprechen strahlen-biologisch in etwa 25 Gy perkutan fraktioniert verabreichter Tumordosis. Somit ist bei kurativer Zielsetzung eine Kombination mit 30 bis 50 Gy Teletherapie notwendig.

Der Vorteil dieser Bestrahlungsmethode liegt im direkten Einsatz des Bestrahlungstubus (Größenvariabel, 2 bis 11 cm Bestrahlungstubusdurchmesser) in der Tumorregion. Nach der vorgesehenen Strahlenapplikation von 2 bis 5 min wird der Bestrahlungstubus entfernt und die Operation fortgeführt.

Die intraoperative Radiotherapie ermöglicht eine sehr hohe Dosisapplikation direkt am Tumor oder Tumorbett während chirurgischer Abdrängung von strahlensensiblen normalen Nachbarorganen (Magen, Dünndarm, Kolon, Leber, Milz). Bei häufiger retroperitonealer Tumordinfiltration kann diese Region durch die spezielle Tiefendosisverteilung von Elektronenstrahlen (energieabhängige Eindringtiefe der Elektronenstrahlung ist wählbar), bei gleichzeitiger Schonung von Nieren und Myelon, belastet werden.

Die intraoperative Strahlentherapie erfolgt unter kurativem Intent nach chirurgischer Tumoresektion bei lokalisierter Tumorerkrankung. Bei Patienten mit Stadium II–III wird nicht nur eine Verlängerung der Lokalrezidivfreiheit, sondern auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die kombinierte Teletherapie und intraoperative Strahlentherapie diskutiert (3, 4).

Der palliative Einsatz ist bei fortgeschrittener Tumorerkrankung oder fehlender chirurgischer Resektabilität bzw. bei disseminierter Erkrankung als Schmerzbekämpfung indiziert. Keinen Benefit im Überleben zeigen Patienten nach kompletter chirurgischer Resektion bzw. Patienten im Erkrankungsstadium IV (5).

Schlussfolgerungen: Nur durch die gezielte multimodale Behandlungsstrategie mit enger Kooperation von medizinischer Onkologie, Chirurgie und Strahlentherapie kann die sehr schlechte Prognose des Pankreaskarzinoms verbessert werden. Der gezielte Einsatz der Strahlentherapie in einem abgestimmten perioperativen Vorgehen, mit Zuhilfenahme der modernen Bestrahlungstechnik, ermöglicht abhängig vom Erkrankungsstadium die Senkung des lokoregionären Rezidivs und dadurch möglicherweise eine Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Die Kombination von kleinvolumiger Hochdosisbestrahlung im Tumorzielgebiet und intraoperativer Strahlentherapie erlaubt durch die damit verbundene optimale Schonung von kritischen Nachbarorganen die simultane Radio-Chemotherapie ohne dosislimitierende Akutnebenwirkungen und längere Bestrahlungspausen. Nicht nur die akuten Bestrahlungsnebenwirkungen, sondern vor allem auch seltene Spätreaktionen können minimiert werden.

Literatur

- (1) Kornek G, Schratte-Sehn A, Hejna M, Zach M, Karner J, Schulz F, Budinsky A, Scheithauer W: Combined Radiochemotherapy in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer (PC). *Ann Oncol* 1996;7 (suppl 5).
- (2) Schiefeling DJ, Konski AA, Howard JM, Dobelbower RR Jr, Merrick HW, Skeel RT: Radiation Therapy (RT) and 5-Fluorouracil (5-FU) modulated by Leucovorin (LV) for Adenocarcinoma of the Pancreas (Meeting Abstract). *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 1992;11:A552.
- (3) Fossati V, Cattaneo GM, Zerbi A, Galli L, Bordogna G, Reni M, Parolini D, Carlucci M, Bissi A, Staudacher C, et al: The role of intraoperative therapy by electron beam and combination of adjuvant chemotherapy and external radiotherapy in carcinoma of the pancreas. *Tumori* 1995;81:23-31.
- (4) Ozaki H, Kinoshita T, Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Inoue K, Koyama Y, Mukai K: An aggressive therapeutic approach to carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Cancer* 1996;77:2240-2245.
- (5) Takahashi M, Shibamoto Y, Abe M: Intraoperative radiation therapy for carcinoma of the stomach and pancreas (Meeting Abstract). 2nd EORTC International Hong Kong Symposium on Current Trends in Cancer Care, February 13-15, 1995, Hong Kong, p 36.

Pankreaskarzinom – Chemotherapie

W. Scheithauer (Klinische Abteilung für Onkologie der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Wien)

Basierend auf der Vermutung eines radiosensibilisierenden Effektes von 5-Fluorouracil (FU) wurde erstmals 1965 das Konzept der simultanen Bestrahlung und Chemotherapie beim lokal-inoperablen Pankreaskarzinom überprüft. In dieser ersten prospektiv randomisierten Studie konnte für die Radiochemotherapie mit FU in Relation zu einer prognostisch vergleichbaren Placebo-/Radiotherapiegruppe ein signifikanter Überlebensvorteil festgestellt werden. Die Überlegenheit der multimodalen Therapie gegenüber einer ausschließlichen Bestrahlung oder aber alleinigen systemischen Chemotherapie wurde auch in nachfolgenden klinischen Prüfungen bestätigt, wobei 2-Jahres-Überlebensraten in 20 bis 40% der Fälle beschrieben werden.

Aufgrund der hohen Rezidivrate nach potentiell kurativer Resektion und der Tatsache, daß bei lokal fortgeschrittenen Tumoren mit modernen Chemotherapieregimina und simultaner Radiatio bei rund 50% aller Patienten objektive Remissionen erzielbar sind, gewinnt dieses Therapiekonzept zunehmend auch als präoperative Maßnahme an Bedeutung. Der Anteil potentiell kurativer Zweiteingriffe nach neoadjuvanter Radiochemotherapie des Pankreaskarzinoms im Stadium II und III beträgt nach Angabe in der Literatur 35 bis 60%. In keiner Studie wurde über eine etwaige Zunahme der perioperativen Morbidität oder Mortalität berichtet. Aufgrund der noch relativ geringen Fallzahlen sollte diese Art der Behandlung möglichst im Rahmen klinischer Studien erfolgen, wobei unter anderem durch den Einsatz der neuen Substanz Gemcitabine auf eine weitere Verbesserung der Therapieergebnisse zu hoffen ist.