

1 Grundlagen

N. Schleucher

1.1 Onkologische Therapieziele

Einer onkologischen Therapie können verschiedene Zielsetzungen zugrunde liegen, die vor Therapiebeginn definiert werden müssen.

Kurative Therapie

Eine kurative Therapie hat das Ziel, eine Heilung im Sinne einer dauerhaften Tumorfreiheit zu erreichen. Voraussetzung dafür ist bei einem operativen Vorgehen die vollständige Entfernung des Tumors mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand (R0-Resektion). Voraussetzung bei einer medikamentösen oder radioonkologischen Therapie ist eine vollständige Tumorrückbildung (siehe auch Remissionsdefinitionen auf Seite 11).

Adjuvante Therapie

Das Ziel einer adjuvanten Therapie ist die Reduktion des Rezidivrisikos durch Elimination bildgebend nicht darstellbarer Mikrometastasen. Dabei erfolgt eine medikamentös-zytostatische Behandlung, eine Strahlentherapie oder eine Kombination beider Verfahren im Anschluss an eine chirurgisch komplette Tumoresektion. Eine adjuvante Therapie wird in bildgebend und laborchemisch (= negative Tumormarker) vollständiger Tumorfreiheit durchgeführt. Sie ist erforderlich bei Tumoren, die ein hohes postoperatives Rezidivrisiko aufweisen, wie beispielsweise das Mammakarzinom, das kleinzellige Bronchialkarzinom oder das lokal fortgeschrittene Kolonkarzinom.

Neoadjuvante (= präoperative) Therapie

Eine neoadjuvante Therapie hat das Ziel, die zum Diagnosezeitpunkt bestehende Tumormasse zu minimieren und dadurch die Resultate der chirurgischen Tumoresektion zu verbessern bzw. einen fortgeschrittenen, inoperablen Tumor sekundär resektabel zu machen. Es kommen die zytostatische Chemotherapie, die Bestrahlung oder die kombinierte Chemostrahlentherapie zum Einsatz. Eine neoadjuvante Behandlung erfolgt bei fortgeschrittenen Tumoren, die technisch nicht resektabel sind, mit dem Ziel, diese Tumoren sekundär resektieren zu können. Weiter erfolgen neoadjuvante Chemotherapien bei Tumoren, die zwar technisch, nicht aber prognostisch resektabel sind, d. h. bei fortgeschrittenen Tumoren mit schlechter Prognose trotz kompletter Resektion. Eine neoadjuvante Behandlung sollte immer dann angestrebt werden, wenn adjuvante Therapiemodalitäten keine Prognoseverbesserung erreichen können. Als Beispiele gelten das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom oder die Malignome von Ösophagus und Magen. Die präoperative Reduktion der Tumormasse wird auch als Down-Staging bezeichnet, d. h. durch die neoadjuvante Therapie wird der Tumor in ein niedrigeres Stadium überführt.

Additive (= ergänzende) Therapie

Unter einer additiven Therapie versteht man alle medikamentösen oder radiotherapeutischen Maßnahmen nach einer inkompletten chirurgischen Resektion, d. h. bei Verbleib mikroskopischer (R1-Resektion) oder makroskopischer (R2-Resektion) Tumorreste nach einer Operation.

Palliative Therapie (palliative Chemo-/Strahlentherapie)

Das Ziel einer palliativen Therapie ist die Verlängerung der Überlebenszeit bei nicht heilbaren Patienten sowie die Linderung tumorbedingter Symptome bzw. der Erhalt der Lebensqualität. Die Basis der palliativen Behandlung bildet zumeist die Chemotherapie. Bei einer palliativen Chemotherapie ist die Therapieintensität zur Vermeidung von Nebenwirkungen geringer als bei adjuvanten oder neoadjuvanten kurativen Therapien. Bei palliativen Chemotherapien ist es von besonderer Bedeutung, die erwartete Wirkung in Relation zu den möglichen therapieassoziierten Nebenwirkungen zu setzen.

Es können jedoch auch Strahlentherapie und Chirurgie in ein palliatives Konzept integriert werden, z. B. palliative Bestrahlung einer schmerzhaften Knochenmetastase, Anlage einer Gastroenterostomie bei stenosierenden Darmtumoren oder operative Fixation frakturgefährdeter Wirbelkörper.

Neben diesen „spezifischen“ Therapien gehören beispielsweise auch Schmerz- und Ernährungstherapien in den Bereich der palliativen Therapie. Die begriffliche Abgrenzung zu supportiven und symptomatischen Therapien ist fließend.

Supportive (= unterstützende) Therapie

Als supportive Maßnahmen werden alle unspezifischen Maßnahmen – neben onkologisch spezifischer Chemotherapie, Strahlentherapie und Operation – zusammengefasst. Darunter fallen z. B. Begleitmaßnahmen gegen die Nebenwirkungen einer Chemo- oder Strahlentherapie, wie die Gabe von Antiemetika bei Übelkeit, Antibiotika bei Infektionen, Bluttransfusionen bei Anämie oder parenterale Ernährung bei Tumorkachexie. Die bestmögliche Supportivtherapie unter Ausschöpfung aller zur Verfügung stehenden Möglichkeiten wird als „best supportive care“ (BSC) bezeichnet.

Symptomatische Therapie

Die symptomatische Therapie ist ein Teilgebiet der Supportivtherapie. Eine symptomatische Behandlung soll tumorbedingte Beschwerden lindern, sie hat jedoch keinen Einfluss auf den Verlauf des Tumorleidens. Beispiele sind die Gabe von Schmerzmitteln, fiebersenkenden Medikamenten oder Hustenblockern.

Individualisierte Therapieansätze

Neue molekulare Therapiemöglichkeiten haben dazu geführt, die Systemtherapie für die Patienten individuell zu gestalten und auszuwählen. So kommt bei der Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms heute der histologischen Sub-Entität eine wichtige Bedeutung bei der Auswahl der Chemotherapie zu, z. B. kein Pemetrexed und kein Bevacizumab bei Plattenepithelkarzinomen zu applizieren. Darüber hinaus führen jedoch Überexpressionen bestimmter Wachstumsfaktorrezeptoren zu Therapiemöglichkeiten, die sich an den biologischen Gegebenheiten des Tumors orientieren. Beispiele sind die

Therapie des kolorektalen Karzinoms mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab bei EGFR-Überexpression des Tumors oder die hohen Ansprechraten von nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen bei Mutation des EGF-Rezeptors. Diese vor Therapiebeginn bestimmten molekularen Marker eines Tumors werden auch als Biomarker bezeichnet. Teilweise kann anhand solcher Biomarker auch die Wirkungslosigkeit einer entsprechenden Therapie vorausgesagt werden, z. B. kras-Mutation und fehlendes Ansprechen auf Cetuximab beim kolorektalen Karzinom oder fehlendes Ansprechen auf Erlotinib beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom. Für weitere Einzelheiten siehe Kapitel über Anti-EGFR-Strategien.

N. Schleucher

1.2 Behandlungsverfahren

Als grundlegende Pfeiler der onkologischen Therapie gelten die Operation, die Strahlentherapie und die medikamentöse Tumorthherapie. Diese Behandlungsmodalitäten finden entweder einzeln oder in Kombination Anwendung. Wird ein Patient im Rahmen des onkologischen Therapiekonzeptes mit mehreren dieser Behandlungsoptionen therapiert, so spricht man auch von multimodaler Therapie. Beispiele für multimodale Therapien sind die Behandlung lokal fortgeschrittener Bronchial-, Mamma- und Ösophaguskarzinome. Hier beginnt die onkologische Therapie zunächst mit einer zytostatischen Chemotherapie, gefolgt von einer kombinierten Chemostrahlentherapie und einer sekundären Tumorsektion.

Operative Therapie

Die operative Tumorthherapie beschreibt die chirurgische Resektion von Tumoren mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand. Die operative Therapie ist Grundlage vieler kurativer Therapiekonzepte. Bei den meisten Tumoren ist eine Kuration nur durch vollständige Entfernung des Tumors zu erzielen. Jedes entfernte Gewebe muss histopathologisch untersucht werden. Bei der Begutachtung durch den Pathologen ist insbesondere die Analyse der Schnittländer von entscheidender Bedeutung. Man unterscheidet allgemein drei verschiedene Resektionszustände:

R0-Resektion	Makroskopisch und mikroskopisch komplette Entfernung des Tumors mit Sicherheitsabstand.
R1-Resektion	Makroskopisch komplette Tumorsektion, jedoch mikroskopisch verbliebene Residuen. Bei einer R1-Resektion beschreibt der Pathologe Tumorzellverbände, die bis an den Resektionsrand heranreichen. Auch ein Abstand der Tumorzellen von nur wenigen Millimetern zum Resektionsrand kann unter funktionellen und prognostischen Gesichtspunkten nicht mehr als R0-Resektion betrachtet werden, sodass auch hier von R1-Resektion gesprochen wird.
R2-Resektion	Makroskopisch verbliebene Tumorteile im Operationsgebiet. Bei diesem Resektionsstatus beendet der Chirurg die Operation in dem Wissen, dass noch Tumorrreste verblieben sind. Bei manchen Tumoren wie Weichteilsarkomen werden R2-Resektionen zum Tumorbulking (Verminderung der bestehenden Tumormasse) angestrebt, um die Prognose einer späteren Strahlen- oder Chemotherapie zu verbessern.

Weitere onkologisch-chirurgische Prinzipien/Maßnahmen

No-touch-Technik: Ein weiteres Grundprinzip der onkologischen Chirurgie ist es, den Tumor während der Resektion nicht zu berühren oder einzuschneiden. Damit soll eine intraoperative Streuung des Tumormaterials vermieden werden. Dies wird durch einen weiträumigen Sicherheitsabstand gewährleistet.

Lymphonodektomie: Die Entfernung der regionären und in einigen Fällen auch weiter entfernten Lymphknoten wird als Lymphonodektomie oder Lymphknotendissektion bezeichnet. Der Entfernung der regionären Lymphknoten kommt bei allen großen internistisch-onkologischen Tumorentitäten – Mamma-, Bronchial-, Magen- und Kolonkarzinom – eine besondere Bedeutung zu. Hier entscheidet insbesondere der Lymphknotenstatus (Zahl und Größe der befallenen Lymphknoten) über die weitere Therapie und die Prognose des Patienten.

Sicherheitsabstand: Ein weiteres onkologisch-chirurgisches Prinzip ist die Einhaltung weiträumiger Sicherheitsabstände, um insbesondere R1-Resektionen zu vermeiden. Dazu werden beispielsweise bei Resektionen von Darmtumoren Hemikolektomien durchgeführt, sodass mindestens ein Sicherheitsabstand von 5 cm oberhalb und unterhalb der Tumorgrenzen eingehalten werden kann. Bei der Resektion von Lebermetastasen gilt die Empfehlung, mindestens 1 cm im gesunden Gewebe zu reseziieren.

Metastasen Chirurgie: Die chirurgische Entfernung von Leber- oder Lungenmetastasen wird als Metastasektomie bezeichnet. Insbesondere bei Metastasen eines kolorektalen Karzinoms ist die Metastasen Chirurgie etablierter Bestandteil der onkologischen Therapiekonzepte. Auch bei malignen Melanomen und Weichteilsarkomen kommt der Metastasen Chirurgie prognostische Bedeutung zu.

Palliativoperationen: Manche chirurgischen Interventionen haben nicht zum Ziel, einen malignen Tumor vollständig zu entfernen. Diese Palliativoperationen dienen der Tumerverkleinerung (Debulking), um funktionell störende Einflüsse des Tumorkonglomerates zu minimieren.

Typische Beispiele für Palliativeingriffe sind die Anlage von Gastroenterostomien bei einem total stenosierenden Magen- oder Dünndarmkarzinom oder auch einer sogenannten Witzel-Fistel zu Ernährungszwecken bei total stenosierendem Ösophaguskarzinom. Gleiches gilt für die Anlage eines Anus praeter bei diffuser peritonealer Karzinose und Ileus-Zuständen.

Organtransplantation: Prinzipiell gilt ein vorhandenes, aktives Malignom als Kontraindikation zur Organtransplantation. Dem liegt zugrunde, dass maligne Zellen unter der erforderlichen Immunsuppression deutlich schneller proliferieren als bei nicht unterdrückter Körperabwehr. In seltenen Fällen können jedoch anderweitig nicht operable Lebertumoren, z. B. hepatozelluläre Karzinome oder cholangiozelluläre Karzinome, die keine Fernmetastasen gebildet haben, eine Indikation zur Lebertransplantation darstellen.

Portsysteme: Auch die Anlage von venösen Portsystemen zur zytostatischen Chemotherapie oder zur supportiven Therapie ist Aufgabe des chirurgischen Onkologen. Unter einem Portsystem versteht man ein „Metallkästchen“, das unterhalb des Schlüsselbeines auf die Muskulatur genäht wird. Dieses Metallkästchen ist über einen Polyurethan-Katheter mit der oberen Hohlvene verbunden. Über dieses Portsystem können sowohl Blutentnahmen durchgeführt als auch zytostatische Behandlungen verabreicht werden (siehe auch Kapitel 2.1 Applikation von Zytostatika). Auch supportive Maßnahmen, wie Ernährungstherapien, Rehydratationen und intravenöse Schmerztherapien mittels Schmerzpumpen sind über Portsysteme möglich. Die zwei wesentlichen Komplikationen eines implantierten Portsystems sind die portassoziierte Venenthrombose und die Portinfektion mit Bakterien.

Entlastende Punktionen: Entlastende Punktionen von Aszites (Bauchwassersucht, Bauchfelltranssudat), Pleuraerguss (Brustfellerguss) oder Perikarderguss (Herzbeutelerguss) sind in der Regel keine chirurgischen, sondern internistische Aufgaben. Diese Eingriffe sind von kleinerem Umfang und stellen somit keine chirurgischen Maßnahmen im engeren Sinne dar. Trotzdem müssen auch diese Punktionen unter sterilen Kautelen durchgeführt werden.

Die Anlage einer Aszites-, Pleura- oder Perikarddrainage erfolgt stets unter sonografischer Kontrolle zur Detektion des bestmöglichen Punktionsortes. Dabei muss durch die vorherige Ultraschalluntersuchung sichergestellt werden, dass keine Organe in der Nähe der Punktionsstelle verletzt werden können. Aszitesdrainagen werden nach Ablassen einer bestimmten Aszitesmenge am Punktionsstag entfernt. Ein permanent einliegender Katheter in der Bauchhöhle ist nicht erforderlich.

Die Anlage eines Katheters über mehrere Tage kann jedoch bei Perikard- oder Pleurapunktionen erforderlich werden. Dies ist insbesondere der Fall, wenn eine komplette Drainage der serösen Höhle erreicht werden muss, was durch Sogunterstützung erfolgen kann. Die komplette Drainage ist immer vor einer Pleurodese oder Perikardiodese erforderlich (siehe auch Abschnitt Pleurodese auf Seite 15).

Für Perikard- und Pleurapunktionen stehen zusammengestellte sterile Sets zur Verfügung. Unter Notfallbedingungen erfolgt die Punktion mit einer großlumigen Venenverweilkanüle. Im Gegensatz zu den fertigen Sets für Pleura- und Perikardpunktionen müssen die Materialien für eine Aszitespunktion, in seltenen Fällen auch für eine Pleurapunktion, einzeln zusammengestellt werden.

Materialien für eine Aszitespunktion: Desinfektionsmittel, sterile Tupfer, sterile Pflaster, sterile Venenverweilkanüle 1,4 mm Durchmesser, Ablaufbeutel mit sterilen Konnexionsüberleitungen, Drei-Wege-Hahn, fakultativ Lokalanästhetika wie Scandicain zur örtlichen Betäubung, Pflaster zum Fixieren der Ablaufleitungen, Unterlagen zur Schonung des Bettzeugs (Pleurapunktionen und Aszitesdrainagen erfolgen in der Regel unter Ultraschall im Krankenbett), sterile Handschuhe, Seitenlage, Sandsack, um ein Nachlaufen des Punktats zu verhindern. Sterile Kautelen sind wichtig, um eine sekundäre Infektion der serösen Höhle zu vermeiden.

Strahlentherapie

Physikalisches Prinzip

Unter einer Strahlentherapie versteht man die Behandlung des malignen Tumors mittels radioaktiver Strahlen. Aus physikalischer Sicht handelt es sich bei den radioaktiven Strahlen um beschleunigte Elektronen. Sie werden als Korpuskularstrahlen bezeichnet. Daneben können Strahlentherapien auch mit Photonenstrahlen (= elektromagnetische Wellen) erfolgen.

Die Erzeugung der radioaktiven Strahlen erfolgt in Linearbeschleunigern oder Kreisbeschleunigern. Dabei liegt bei der Entstehung der Strahlung das gleiche physikalische Prinzip zugrunde wie bei der Entstehung von Röntgenstrahlen. Es wird durch Erhitzen eines Glühwendels eine Elektronenwolke gebildet, die dann durch Anlegen einer Spannung vom negativen Pol (sogenannte Kathode) zum positiven Pol (sogenannte Anode) beschleunigt wird. Es entsteht ein hochenergetischer Elektronenstrahl. Dieser prallt auf die aus Wolfram bestehende Anode, sodass hier potenzielle Energie in Form von Röntgenstrahlung freigesetzt wird. Diese Strahlung wird gebündelt und somit auf ein definiertes Feld, das sogenannte Strahlenfeld, eingestrahlt.

Biologische Wirkungen

Die radioaktiven Strahlen üben durch Ionisation und Anregung von Atomen eine Energieübertragung auf die Zielzellen (= Tumorzellen) aus. Dabei wird die Eindringtiefe in das Gewebe durch die Strahlenart und die Energiedosis bestimmt. Im Gewebe selbst werden sowohl Radikale mit positiven und negativen Ladungen als auch freie Elektronen gebildet.

Dadurch werden chemische Reaktionen initiiert, die die Desoxyribonukleinsäure (DNS), die Proteine der Zelle und auch die Zellmembran schädigen. Durch die Einwirkung der radioaktiven Strahlen auf die DNS kommt es zu Strangbrüchen, sodass die Replikation der DNS und auch die Transkription zur RNS unterbrochen werden. An der DNS bewirkt die radioaktive Strahlung somit eine punktförmige Schädigung (sogenannte Treffertheorie).

Dabei ist der Schaden an der Zelle umso größer, je mehr „Treffer“ durch die radioaktive Strahlung gesetzt worden sind. Das gleichzeitige Eintreten mehrerer Treffer wird als Konzentrationseffekt bezeichnet. Dies ist ein biologisches Ereignis mit ausgeprägter zellschädigender Wirkung, sodass sogar Chromosomenbrüche induziert werden können. Neben dieser direkten Wirkung an der DNS ist die radioaktive Strahlung auch über indirekte Wirkungen aktiv. Diese indirekten Wirkungen beruhen auf der Aktivierung von Atomen in der Umgebung einer Zelle, sodass die Zellschädigung nicht direkt durch die Strahlung, sondern über gebildete reaktive Verbindungen „in der Nachbarschaft“ ausgelöst wird.

Unter strahlenbiologischen Aspekten gilt grundsätzlich, dass schnell proliferierende Zellen durch eine Bestrahlung stärker geschädigt werden als ruhende Zellen.

Zellen in der Mitosephase des Zellzyklus sind besonders strahlenempfindlich und eine intrazelluläre Reparatur solcher Schäden ist in dieser Zellzyklusphase kaum möglich. In der sogenannten G1-Phase sind die Zellen relativ strahlensensibel. Im weiteren Verlauf der Synthesephase steigt die Strahlenresistenz der Zellen an, weil in diesen Phasen die Reparaturvorgänge besonders ausgeprägt sind.

Nach Abschluss der DNS-Synthese und der DNS-Replikation sind die Zellen erneut so strahlenempfindlich wie in der Mitosephase. Die biologischen Wirkungen einer radioaktiven Bestrahlung sind dabei von der Strahlendosis abhängig. So wird bei einer niedrigen Strahlendosis zunächst die DNS-Synthese von Zellen herabgesetzt. Mit zunehmender Strahlendosis werden weitere irreversible Schäden in der Zelle gesetzt, die zu untypischen Teilungsprozessen und zur Zytolyse führen.

Strahlensensibilität der Tumoren

Die biologische Strahlenempfindlichkeit von Malignomen ist sehr unterschiedlich. Als *hochgradig strahlensensibel* gelten Leukämien, hochmaligne Lymphome, das Chorionkarzinom, das Seminom, die Embryontumoren und das kleinzellige Bronchiolalkarzinom. Als *mäßiggradig strahlensensibel* werden Plattenepithelkarzinome, das Osteosarkom, Glioblastome, die Adenokarzinome und die Teratokarzinome angesehen. Demgegenüber sind ausgereifte Sarkome und alle benignen Tumoren *strahlenresistent*. Auch das maligne Melanom gilt trotz schnellen Wachstums als strahlenresistenter Tumor.

Die Strahlenwirkung auf den malignen Tumor hängt von der verabreichten Strahlendosis ab; die applizierbare Strahlendosis wiederum ist insbesondere von den an den Tumor grenzenden Nachbargeweben „abhängig“. Bei jeder Strahlentherapie wird auch gesundes Gewebe im Sinne eines Sicherheitsabstandes durch die Bestrahlung geschädigt. Dabei kann grundsätzlich keine höhere Strahlendosis verabreicht werden, als im umgebenden Gewebe tolerabel ist. Weiterhin ist strahlenbiologisch bedeutsam, dass nicht die gesamte erforderliche tumorizide Dosis in einer Fraktion (= als Einmalgabe) verabreicht werden kann. Die Gesamtdosis muss zeitlich verteilt werden, was als Fraktionierung bezeichnet wird.

Bestrahlungsformen

Als grundlegende Bestrahlungsform gilt bei malignen Tumoren die *perkutane Bestrahlung*, das heißt die Bestrahlung des Tumors von extern durch die Haut. Dabei muss vor jeder Radiatio eine Strahlenplanung erfolgen, wobei das bestrahlte Feld unter computertomografischer Kontrolle berechnet und mit wasserfester Farbe auf der Körperhaut markiert wird. Dann erst erfolgt die Abgabe der radioaktiven Strahlung von einer feststehenden Röntgenröhre aus. Dieses Vorgehen wird als Stehfeldbestrahlung bezeichnet.

Bei oberflächlich gelegenen Tumoren ist es meist ausreichend, den Tumor aus einer Richtung bzw. über ein Feld zu bestrahlen, als Einfeldbestrahlung bezeichnet.

Bei tiefer gelegenen Tumoren erfolgt die Bestrahlung über verschiedene Felder, um Toxizität im gesunden Gewebe einzusparen. Man spricht hier von Mehrfeldbestrahlung. Handelt es sich dabei um zwei Strahlenfelder, die einander genau gegenüber liegen (opponierende Stehfelder), wird auch von einer Gegenfeldbestrahlung gesprochen. Erfolgt die Bestrahlung aus mehr als zwei Feldern, wird der Terminus Kreuzfeuerbestrahlung