

Aus dem Institut/der Klinik für Strahlentherapie der Medizinischen
Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Dosiseskalierte Radiochemotherapie beim lokal
fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom mittels
helikaler Tomotherapie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Bibiana Blümke

aus Freiburg im Breisgau

Datum der Promotion: 16.06.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1. Abstrakt	5
1.1. Englisch	5
1.1. Deutsch	6
2. Einleitung	8
2.1 Das Pankreaskarzinom	8
2.1.1 Epidemiologie, Ätiologie, Klinik	8
2.1.2 Diagnostik, Stadieneinteilung	9
2.1.3 Therapie	12
2.2 Die Rolle der Radiotherapie/Radiochemotherapie	13
2.2.1 Unterschiedliche Methoden, Radiochemotherapie, dosiseskalierte Radiotherapie	13
2.2.2 Technik und Zeitpunkt der Bestrahlung	15
2.3 Fragestellung und Zielsetzung	19
3. Methoden	20
3.1 Patientencharakteristika, Studienart, Ein- und Ausschlusskriterien	20
3.2 Datenerfassung	21
3.3 Radiochemotherapieplanung und –durchführung	22
3.4 Toxizitäten und Verlauf der Tumormarker	24
3.5 Analyse der Dosis-Volumen-Histogramme	26
3.6 Remissions- und Rezidivmusteranalyse	27
3.7 Statistische Analyse	28
4. Ergebnisse	29
4.1 Beschreibung der Untersuchungsgruppen	29
4.2 Therapieansprechen und onkologische Behandlungsergebnisse	31
4.3 Toxizitäten und Dosis-Volumen-Histogramm-Analyse	33
4.4 Tumormarker im Verlauf der Therapie	38
5. Diskussion	40
Literaturverzeichnis	47

Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	Dreidimensionale konformale Radiotherapie
4D-PET	Vierdimensionale Positronenemissionstomographie
4D-CT	Vierdimensionale Computertomographie
ACS-NSQIP	American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CR	Complete Response
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume = Klinisches Zielvolumen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
ESPAC	European Study Group for Pancreatic Cancer
EUS	Endosonographischer Ultraschall
5-FU	5-Fluoruracil
FDG-PET	¹⁸ F-Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie
FOLFIRINOX	Folinsäure, 5-Fluoruracil, Irinotecan, Oxaliplatin
GITSG	Gastrointestinal Tumor Study Group
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
GTV	Gross Tumor Volume

Abkürzungsverzeichnis

Gy	Gray
IGRT	Image-Guided Radiotherapy
IMRT	Intensity-Modulated Radiotherapy
ITV	Internal Target Volume = Internes Zielvolumen
LAPC	Locally Advanced Pancreatic Cancer
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
n.a.	nicht angegeben
ng	Nanogramm
OAR	Organs At Risk = Risikoorgane
OR	Origin of Recurrence
p	p-Wert zur Signifikanzbeurteilung
PD	Progressive Disease
PTV	Planning Target Volume = Planungszielvolumen
QUANTEC	Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic
R0/R1/R2	Beurteilung des Resektionsrandes nach chirurgischer Tumorresektion
R	Regressionskoeffizient
RCT	Radiochemotherapie
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RT	Radiotherapie
SBRT	Stereotactic Body Radiotherapy
SAP	Systemanalyse und Programmentwicklung
SC-19	National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group
SCOLAP	Selective Chemoradiation in Advanced Localized Pancreatic Cancer
SD	Stable Disease
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results

Abkürzungsverzeichnis

SIB	Simultaneous Integrated Boost = Simultan Integrierter Boost
SRT	Stereotactic Radiotherapy = Stereotaktische Radiotherapie
TNM-Klassifikation	Klassifikation zur Beurteilung des Tumors, Nodus (Lymphknotenstatus) und der Metastasen
VMAT	Volumetric Arc Radiotherapy

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: PLoS One/12.10.2017

“Dose-escalated radiotherapy for unresectable or locally recurrent pancreatic cancer: Dose volume analysis, toxicity and outcome of 28 consecutive patients.”
Zschaeck S¹, Blümke B¹, Wust P¹, Kaul D¹, Bahra M², Riess H³, Klein F², Sinn M³, Pelzer U³, Budach V¹, Ghadjar P¹, PLoS One. 2017 Oct 12;12(10):e0186341

1 Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Radiation Oncology, Berlin, Germany

2 Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of General, Visceral, and Transplantation Surgery

3 Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Hematology/Oncology/Tumorimmunology

1. Abstrakt

1.1. Englisch

Introduction: Pancreatic cancer often shows no early symptoms and is only diagnosed at an advanced stage. Patients with a locally advanced, inoperable pancreatic cancer (LAPC) could be treated with chemotherapy or radiotherapy but the role of radiotherapy remains controversial. Dose-escalated radiotherapy seems to be possible through the introduction of image-guided and intensity-modulated radiotherapy and may improve response rates and outcome. **Methods:** This retrospective study included 28 patients with LAPC who were treated by helical tomotherapy with daily CT imaging and concomitant chemotherapy, mainly capecitabine. Therapy included 30 fractions with 1.7 Gray (Gy) up to a total dose of 51 Gy in the planning target volume. On the macroscopically visible tumor tissue, the dose was applied by a simultaneous integrated boost with single fractions of 2.2 Gy up to a median cumulative dose of 66 Gy (60-66 Gy). Local recurrence-free and distant metastasis-free, progression-free and overall survival as well as detected toxicities were analyzed, moreover the course of the tumor markers was noted and a dose-volume analysis was performed. **Results:** The median follow-up was 14 months. In 24 patients radiotherapeutic response was assessed within three months after treatment. There was a stable situation in 14 patients, 9 patients had partial remission and in only one patient, progress was observed. Median local recurrence-free survival was 13 months and median distant metastasis-free survival was 9 months. Median progression-free survival after radiochemotherapy was 6 months and median overall survival was 19 months. In a total of 10 patients toxicities > grade 2 were observed, especially weight loss, fatigue or pain. One patient died of gastrointestinal bleeding within 14 days after radiotherapy. The analysis of the dose-volume histograms of the spleen significantly correlated with the onset of: vomiting, diarrhea, weight loss, dehydration, fatigue and hemorrhagic toxicities with R-values between 0.392 and 0.561 (all p-values > 0.05). The univariate analysis showed significant correlation only between Δ CA 19-9 and improved local recurrence (p=0.029) as well as overall survival (p=0.049). **Conclusion:** Dose-escalated radiochemotherapy in LAPC appears to be a feasible and tolerable treatment option with prolonged local recurrence-free and improved overall survival. However, the short progression-free

survival and the occurrence of toxicities are limiting factors and require further investigation. The tumormarker CA 19-9 and the dose-volume relationships of the spleen are predictive of the oncological treatment results and the occurrence of side effects and should be evaluated more precisely.

1.1 Deutsch

Einleitung: Das Pankreaskarzinom zeigt häufig keine Frühsymptome und wird erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Pankreastumor (LAPC) besteht die Möglichkeit einer Chemotherapie oder Radiochemotherapie (RCT), aber die Rolle der RCT bleibt ein kontrovers diskutiertes Thema. Eine dosiseskalierte RCT scheint durch die Einführung der bildgesteuerten und intensitätsmodulierten Radiotherapie ermöglicht zu sein und die Ansprechraten und onkologischen Behandlungsergebnisse möglicherweise zu verbessern. **Methoden:** Die retrospektive Studie umfasst 28 Patienten mit LAPC, die mittels helikaler Tomotherapie unter täglicher computertomographischer Lagekontrolle und einer begleitenden Chemotherapie, hauptsächlich Capecitabine, behandelt wurden. Die Therapie beinhaltete 30 Fraktionen mit 1,7 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 51 Gy im Planungszielvolumen. Am makroskopisch sichtbaren Tumorgewebe wurde die Dosis mittels simultan integriertem Boost mit Einzelfraktionen von 2,2 Gy bis zu einer Kumulativdosis von 66 Gy (60-66 Gy) appliziert. Es erfolgte die Analyse des Auftretens eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastase, des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens sowie der erfassten Toxizitäten, des Verlaufs der Tumormarker und eine Dosis-Volumen-Analyse. **Ergebnisse:** Die mediane Nachsorgezeit betrug 14 Monate. Bei 24 Patienten wurde innerhalb von drei Monaten nach Behandlungsende das radiotherapeutische Ansprechen ausgewertet. Bei 14 Patienten zeigte sich eine stabile Situation, bei 9 Patienten kam es zu einer partiellen Remission, bei einem Patienten wurde ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs nach RCT betrug 13 Monate und bis zum Auftreten von Fernmetastasen 9 Monate. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6 Monate und das mediane Gesamtüberleben 19 Monate. Bei insgesamt 10 Patienten konnten Toxizitäten > Grad 2 festgestellt werden, vor allem Gewichtsverlust, Müdigkeit oder Schmerzen. Ein Patient verstarb innerhalb von 14 Tagen nach RCT an einer

Abstrakt

gastrointestinalen Blutung. Die Analyse der Dosis-Volumen-Histogramme der Milz korrelierten signifikant mit dem Auftreten von: Erbrechen, Diarrhoe, Gewichtsverlust, Dehydratation, Fatigue und hämorrhagischen Toxizitäten mit R-Werten zwischen 0.392 und 0.561 (alle p-Werte > 0.05). Die univariate Analyse des Verlaufs des Tumormarkers CA 19-9 zeigte eine signifikante Korrelation zwischen dem deutlichen Abfall des Tumormarkers und einem verlängerten Zeitraum bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs ($p=0.029$) sowie einem verbesserten Gesamtüberleben ($p=0.049$). **Schlussfolgerung:** Die dosiseskalierte RCT beim LAPC scheint eine durchführbare und tolerable Therapieoption mit verlängertem Zeitraum bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs und verbessertem Gesamtüberleben zu sein. Das kurze progressionsfreie Überleben und das Auftreten von Toxizitäten stellen jedoch limitierende Faktoren dar und bedürfen weiterer Untersuchungen. Der Tumormarker CA 19-9 und die Dosis-Volumen-Beziehungen der Milz erscheinen prädiktiv für die onkologischen Behandlungsergebnisse beziehungsweise das Auftreten von Nebenwirkungen und sollten genauer evaluiert werden.

2. Einleitung

2.1 Das Pankreaskarzinom

2.1.1 Epidemiologie, Ätiologie, Klinik

Das Pankreaskarzinom ist weltweit die zwölft häufigste Tumorerkrankung und die siebthäufigste Krebstodesursache.(1) Bei einer Inzidenz von ca. 380.000 Neuerkrankungen pro Jahr weltweit besteht mit 310.000 Todesfällen pro Jahr weltweit demnach eine doch erhebliche Mortalität, die an dem aggressiven Wachstum des Pankreaskarzinoms liegt. Die Inzidenz ist höher in entwickelten Ländern und bei Männern. In Europa liegt die altersstandardisierte Rate pro 100.000 Personenjahre (Europastandard) bei 6,9. Diese Werte sind seit über 25 Jahren konstant, obwohl die absoluten Zahlen seit Jahren stetig ansteigen, was aber vor allem an dem demographischen Wandel der Bevölkerungsstruktur liegt. 2012 lag die altersstandardisierte jährliche Neuerkrankungsrate in Europa bei 8,3 für Männer und 5,5 für Frauen pro 100.000 Personenjahre.(2) Da das Pankreaskarzinom häufig keine Frühsymptome zeigt, wird es meistens erst in einem fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei circa 5 % und nur 15 % sind primär operabel. Die chirurgische Resektion des Tumors stellt die einzige Heilungsmöglichkeit dar.(3) Das Pankreaskarzinom hat somit die niedrigste Überlebensrate unter allen Krebserkrankungen. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei 70 Jahren, unter 55 Jahren ist das Erkrankungsrisiko sehr gering.(4)

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist unbekannt. Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom sind Tabakkonsum, Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, sowie eine langjährige chronische Pankreatitis. Auch genetische Faktoren, wie ein diagnostiziertes Pankreaskarzinom bei einem Verwandten 1. Grades oder ein hereditäres Syndrom (Peutz-Jeghers-Syndrom oder hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom), erhöhen das statistische Risiko für eine Erkrankung an einem Pankreaskarzinom.(5)

Am häufigsten ist das duktales Adenokarzinom des Pankreas, welches von epithelialen Zellen des Pankreasganges ausgeht. Im Rahmen des „Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) program of the National Cancer Institute“ wurde die anatomische

Einleitung

Verteilung des Pankreaskarzinoms bei insgesamt 33.000 Patienten analysiert. Der Tumor befindet sich meistens im Pankreaskopf (56 %), gefolgt von Pankreaskörper und Pankreasschwanz (18 %). Bei den restlichen 26 Prozent der Patienten war das Karzinom im Pankreasgang, einer Langerhans-Insel oder einer nicht näher bestimmten Stelle lokalisiert. Karzinome in Pankreaskörper und -schwanz gehen zudem mit einer geringeren Resektabilitätsrate und schlechterem Gesamtüberleben einher.(6)

Die Symptomatik hängt von der Lokalisation des Karzinoms ab. Beim Pankreaskopfkarzinom können epigastrische Schmerzen, Ikterus durch Verschluss des Ductus pancreaticus mit einer Dunkelfärbung des Urins, Gelbfärbung der Haut und Skleren, Pruritus und dem sogenannten Couvoisier-Zeichen, einer tastbar vergrößerten, schmerzlosen Gallenblase, auftreten. Außerdem ist ein Gewichtsverlust charakteristisch. Auch bei einer Tumorlokalisierung im Pankreaskörper und -schwanz kann es zu Oberbauchschmerzen und Gewichtsverlust kommen. Im weiter fortgeschrittenen Stadium ist die Entwicklung von Aszites, einer peripheren Lymphadenopathie oder einer Hepatomegalie möglich. Des Weiteren können Symptome wie eine Glukoseintoleranz, Diarrhoe und Steatorrhoe durch die Pankeasinsuffizienz, sowie paraneoplastische Syndrome mit einer Thrombophlebitis migrans oder einer Panniculitis nodularis entstehen.(7)

2.1.2 Diagnostik, Stadieneinteilung

Bisher gibt es keine Möglichkeit zu einer standardisierten Früherkennung des Pankreaskarzinoms mittels Screening-Untersuchungen.(5) Der abdominelle Ultraschall wird häufig als primäres diagnostisches Mittel eingesetzt, um nach der Ätiologie von Oberbauchbeschwerden oder eines Ikterus zu suchen. Es ist eine kostengünstige und schnell verfügbare Methode. Verschiedene benigne Differenzialdiagnosen einer Raumforderung im Pankreas, wie eine Pankreatitis oder das exokrine und endokrine Pankreaskarzinom, können nur mittels farbkodierter Doppler-Sonographie detektiert werden. Laut einer Studie von Rickes et al. liegt die Sensitivität bei 87 % und Spezifität bei 94 %, um mit dieser Methode ein Pankreaskarzinom zu diagnostizieren.(8) Die Sensitivität des Ultraschalls zur Diagnose und Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms wird jedoch beispielsweise durch gasgefüllte Darmabschnitte oder

Einleitung

die unterschiedlichen Kompetenzen der Untersucher limitiert. Deshalb wird die Sonographie meist als initiales Screening-Instrument eingesetzt, gefolgt von einer Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) zur genaueren Diagnostik. CT und MRT bieten eine gute Möglichkeit zur genauen Tumorlokalisation im Pankreas und zur Umgebungsdiagnostik inklusive der Suche nach Fernmetastasen oder regionären Lymphknotenmetastasen. Das MRT ist eine Alternative zur CT, stellt keine Strahlenbelastung für den Patienten dar und hat einen besseren Weichteilkontrast, auch ohne die Applikation von Kontrastmittel.(9)

Die diagnostische endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) ist eine Methode zur Detektion, wenn der klinische Verdacht auf ein Pankreaskarzinom besteht, die Resultate aus CT und Ultraschall aber negativ ausfallen.(10)

Der endosonographische Ultraschall (EUS) eignet sich zur Detektion von kleinen Tumoren sowie zur Abschätzung der Tiefenausdehnung und möglichen Gefäßinfiltration des Pankreastumors. Laut einer Studie von Muller et al. ist diese diagnostische Methode sensitiver als Ultraschall, CT oder MRT. Allerdings ist der EUS, genau wie der konventionelle Ultraschall, sehr untersucherabhängig und bietet zudem keine Möglichkeit der Suche nach Fernmetastasen.(11)

Eine weitere mögliche verwendete Technik zur Diagnostik des Pankreaskarzinoms und zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen Läsionen des Pankreas' ist die 18F-Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET). Maligne Tumoren haben in der Regel einen erhöhten Glukosebedarf und reichern dadurch vermehrt FDG an.

Tumormarker wie Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) oder Carcinoembryonales Antigen (CEA) sind zur Diagnosefindung des Pankreaskarzinoms ungeeignet, da sie nicht spezifisch für diesen Tumor sind und beispielsweise ebenfalls bei Cholestase mit Ikterus erhöht sein können. Allerdings können sie als Marker für den Behandlungserfolg und zum Follow-Up verwendet werden.(12)

Die Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms erfolgt nach der TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (7. Edition, 2009) und erfolgt in vier Stadien je nach Tumorausdehnung, Lymphknotenstatus und Nachweis von Fernmetastasen.(13)

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach dem American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0	Tis (Tumor in situ)	N0 (kein Lymphknotenbefall)	M0 (keine Fernmetastasen)
IA	T1 (auf Pankreas begrenzt, < 2cm)	N0	M0
IB	T2 (auf Pankreas begrenzt, > 2cm)	N0	M0
IIA	T3 (Infiltration des umliegenden Gewebes)	N0	M0
IIB	T1-3	N1 (regionäre Lymphknoten befallen)	M0
III	T4 (Infiltration des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior)	Alle N	M0
IV	Alle T	Alle N	M1 (Fernmetastasen)

Anhand dessen erfolgt die Einteilung der Patienten als resektabel, grenzwertig resektabel, lokal fortgeschritten (nicht resektabel, nicht metastasiert) und metastasiert. Bei den meisten Patienten (ca. 80 %) liegt eine nicht-resektable Erkrankung zum Diagnosezeitpunkt vor.(12)

Um die Resektabilität/Irresektabilität festzustellen, können die Guidelines der National Comprehensive Cancer Network hilfreich sein.(14) Ein lokal fortgeschrittener Pankreastumor, der möglicherweise noch als resektabel beurteilt wird, liegt vor bei einem ausgeprägten peripankreatischen Lymphknotenbefall, bei einer Infiltration der Vena mesenterica superior bzw. der Pfortader durch einen direkten Kontakt des Tumors mit oder ohne Stenosierung des Gefäßlumens in der Bildgebung, einer Ummauerung der Vena mesenterica superior beziehungsweise der Pfortader ohne gleichzeitige Ummauerung der nahegelegenen Arterien, einem kurzstreckigen, venösen Gefäßverschluss durch einen Tumorthrombus oder einer Ummauerung des Tumors, wenn geeignete Gefäße proximal und distal des Gefäßverschlusses vorhanden sind, die eine sichere Resektion und Rekonstruktion erlauben. Nicht resektabel ist ein Pankreaskarzinom, wenn Fernmetastasen vorliegen oder der Tumor die Arteria mesenterica superior um mehr als 180 Grad ummauert oder eine Ummauerung von der Arteria gastroduodenalis bis zur Arteria hepatica reicht mit entweder kurzstreckiger Ummauerung oder direktem Kontakt zur Arteria hepatica und die Ausdehnung bis zum Truncus coeliacus reicht.(15) In diesen Fällen oder wenn nach der Bildgebung ein unklarer Befund vorliegt kann eine Tumorbiopsie, vorrangig EUS-gestützt, erfolgen.(12)

2.1.3 Therapie

Die chirurgische Resektion stellt die einzige kurative Therapiemethode dar. Dabei ist eine R0-Resektion, also eine vollständige Entfernung des Tumorgewebes, anzustreben. Es gibt verschiedene Operationsmöglichkeiten je nach Größe und Sitz des Tumors. Befindet der Tumor sich im Pankreaskopf, kann eine pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie nach Tranverso-Longmire oder eine partielle Duodenopankreatektomie (Whipple-Operation) durchgeführt werden. Bei Tumorsitz im Pankreaskörper oder -schwanz erfolgt meist eine distale Pankreasresektion. In einigen Fällen ist auch eine totale Pankreatektomie nötig. Nach erfolgreicher Operation haben die Patienten ein medianes Gesamtüberleben von etwa 17 bis 20 Monaten mit 5-Jahres-Überlebensraten von 9-14 %.(16) Es gibt keine Evidenz zur Überlegenheit einer Lymphadenektomie. Standard ist dennoch die Dissektion der Lymphknoten des Ligamentum hepatoduodenale, der Arteria hepatica communis, der Portalvene, des Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica superior. Außerdem ist eine unvollständige Lymphknotenresektion ein negativer prognostischer Faktor.(17)

Liegen zum Diagnosezeitpunkt bereits Fernmetastasen vor, ist von einer Operation abzusehen und eine palliative Chemotherapie anzustreben. Bisher war Gemcitabine mono das Standardchemotherapeutikum zur Erstlinientherapie.(12, 15) In einer randomisierten Studie von Goldstein et al. aus dem Jahr 2015 konnte gezeigt werden, dass eine Kombination von Gemcitabine und nab-Paclitaxel das Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom von 6,6 Monaten auf 8,7 Monate verlängert im Vergleich zur Gemcitabine-Monotherapie.(18) Eine Therapie nach dem Chemotherapieschema FOLFIRINOX bestehend aus Folinsäure, 5-Fluoruracil, Irinotecan und Oxaliplatin stellt in Bezug auf das Gesamtüberleben mit 11,1 Monaten versus 6,8 Monate bei alleiniger Gemcitabine-Gabe einen deutlichen Vorteil dar.(19) Da eine Behandlung nach dem FOLFIRINOX-Schema jedoch deutlich toxischer ist als eine Therapie mit Gemcitabine oder der Kombinationstherapie Gemcitabine/nab-Paclitaxel, kann diese nur bei Patienten in gutem Allgemeinzustand eingesetzt werden.

Bei Patienten mit primär nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ohne Fernmetastasen kann eine Induktionschemotherapie mit Gemcitabine, der

Kombination von nab-Paclitaxel/Gemcitabine oder nach dem FOLFIRINOX-Schema indiziert sein mit dem Ziel einen resektablen Zustand zu erreichen. Bleibt jedoch der nicht resektable Lokalbefund weiter bestehen, ohne dass sich Fernmetastasen gebildet haben, kann eine Radiochemotherapie (RCT) erfolgen.(15)

2.2 Die Rolle der Radiotherapie/Radiochemotherapie

2.2.1 Unterschiedliche Methoden, Radiochemotherapie, dosiseskalierte Radiotherapie

Die RCT als Option zur Behandlung des Pankreaskarzinoms bleibt ein kontrovers diskutiertes Thema. Auch für das lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinom wurde bisher kein Therapiestandard entwickelt, allerdings stellt dort die Radiotherapie (RT), vor allem in Kombination mit einer Chemotherapie, eine häufig genutzte Therapieoption dar.(20) (21) Zum Diagnosezeitpunkt haben circa 30 % der Patienten ein lokal fortgeschrittenes, nicht resektables Pankreaskarzinom im Stadium 3 nach AJCC.(22, 23) Die Bestrahlung des Pankreaskarzinoms stellt allein schon aufgrund der anatomischen Lagebeziehungen zur Wirbelsäule, zum Magen, zum Duodenum und zu den Gefäßen eine Herausforderung dar. Seit einiger Zeit gibt es verbesserte Bestrahlungstechnologien wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie (Intensity-Modulated Radiotherapy = IMRT) und die Image-Guided Radiotherapie (IGRT). Dadurch kann die Dosisverteilung und -intensität erheblich besser an das Zielvolumen angepasst werden und umliegende Organe des Oberbauches geschont werden. Zusätzlich ist eine Dosisescalation mit akzeptablen Nebenwirkungen möglich. Die Toleranz der RT durch den Patienten ist infolgedessen erheblich gestiegen. Hurt et al. haben im Rahmen der SCALOP-Studie (Selective Chemoradiation in Advanced Localized Pancreatic Cancer) herausgefunden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit der RT für einen bestimmten Zeitraum von etwa 3 Wochen etwas schlechter wird, sich anschließend allerdings wieder vollständig auf dem Niveau vor RT befindet. Außerdem wird eine Reduktion des benötigten gesamten Bestrahlungsvolumens und ein reduziertes Risiko der unzureichenden Bestrahlung des Tumorrandbereichs, sowie eine verbesserte Reproduzierbarkeit des Bestrahlungszyklus mit der Verwendung der IGRT beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom

beschrieben.(24) Mit der IMRT scheint sich zudem die Rate an akuten und späten Nebenwirkungen und Toxizitäten zu verringern.(25)

Das Konzept der Induktionschemotherapie mit Prüfung des Therapieansprechens und Durchführung einer zusätzlichen Lokaltherapie nur bei Metastasenfreiheit für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ermöglicht eine frühe Identifikation und Selektion der Patienten ohne Fernmetastasen, welche für eine lokale Therapie mittels RT oder RCT in Frage kommen.(26, 27) Die Kombination einer Induktionschemotherapie mit einer anschließenden RCT ergibt eine deutlich verminderte kumulative Inzidenz der Progression und ein verbessertes Gesamtüberleben als eine alleinige RCT oder eine alleinige Chemotherapie. Allerdings wurde bisher keine Definition zu einer klinischen Routine festgelegt, mit wie vielen Zyklen und welchem Chemotherapieschema die Induktionschemotherapie durchgeführt werden sollte.(28) Ebenfalls im Rahmen der oben erwähnten SCOLAP-Studie analysierten Mukherjee et al. eine RCT mit Gemcitabine im Vergleich zu einer mit Capecitabine nach einer Induktionschemotherapie und es zeigte sich ein besseres Outcome und weniger Toxizitäten bei der Wahl von Capecitabine.(29)

In den bisher durchgeführten Studien variieren sowohl die angewendeten Dosen, Zeiträume und parallel verabreichten Chemotherapiemedikamente, als auch die verwendeten Bestrahlungstechniken, wodurch die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar sind.(30) Eine Phase-III-Studie von Chauffert et al. aus dem Jahr 2004 und eine Studie von Neoptolemos et al. aus dem Jahr 2008 stellen eine schlechtere Effektivität und vermehrtes Auftreten von Toxizitäten bei der Kombination von Chemo- und RCT verglichen mit der alleinigen Gabe eines Chemotherapeutikums fest.(31, 32) Andere Studien zeigen vergleichbare onkologische Behandlungsergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben zwischen den verschiedenen Therapieprinzipien mit Chemotherapie allein versus Induktionschemotherapie plus RCT.(33, 34) Die kürzlich veröffentlichte LAP07 Studie zeigte, dass nach einer Induktionschemotherapie bei Patienten mit nicht-resektablem Pankreaskarzinom eine RCT mit 54 Gray (Gy) Gesamtdosis und Capecitabine einer alleinigen Chemotherapie im Bezug auf das Gesamtüberleben nicht überlegen war. Allerdings zeigt sich eine signifikant bessere Lokalkontrolle sowie ein signifikant überlegenes therapiefreies Intervall in der Gruppe mit RCT.(35) Eine Studie von Krishnan et al. zeigt, dass eine RT mit Dosisescalation mittels simultan integriertem

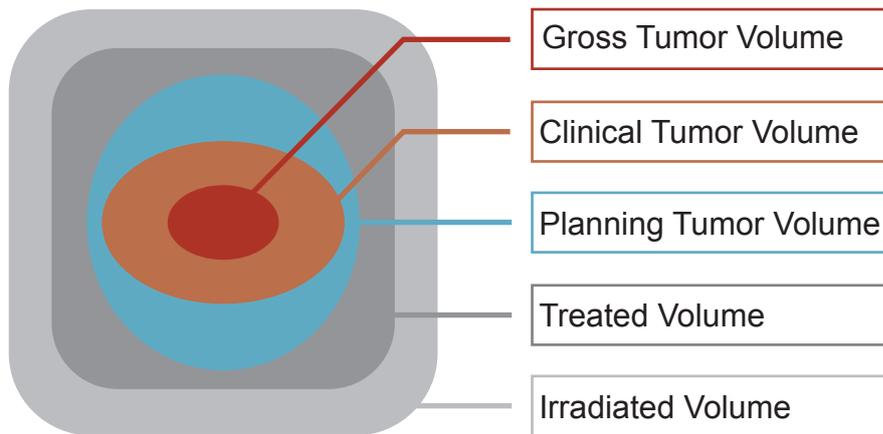
Boost (SIB) zu einem verbesserten Gesamtüberleben führt, verglichen mit einer Patientengruppe, die ohne Dosisescalation bestrahlt wurde.(36) Ähnliche Ergebnisse zeigt die Studie von Loehrer et al., die eine alleinige Chemotherapie mit Gemcitabine mit einer Kombination von Gemcitabine und RT vergleicht und ebenfalls ein verbessertes Gesamtüberleben der Patienten mit RCT zeigt.(37)

Aufgrund dieser Unsicherheiten erscheinen beide Behandlungsarten (Chemotherapie und RCT) vertretbar in der aktuellen klinischen Praxis. Es ist jedoch in jedem Fall sinnvoll, nur Patienten ohne Fernmetastasierung einer intensivierten Lokalthherapie im Sinne einer RCT zuzuführen.(21, 26)

2.2.2 Technik und Zeitpunkt der Bestrahlung

Es gibt verschiedene Bestrahlungstechniken für das nicht operable, lokal fortgeschrittene oder rezidierte Pankreaskarzinom. Technische Fortschritte der bildgebenden Verfahren wie CT, MRT oder die PET machen es möglich, das sogenannte Gross Tumor Volume (GTV), das Planning Target Volume (PTV), wie auch das normale Gewebe zu identifizieren und die Bestrahlung so zu planen, dass Risikoorgane (Organs At Risk, OAR) geschont werden. In der Vergangenheit wurde diese Form der RT anhand einer dreidimensionalen (3D-basierten) CT durchgeführt (3D-konformale RT, 3D-CRT). Dabei werden auf jedem „3D-Würfel“ die OAR eingezeichnet und danach die Bestrahlungsbreite festgelegt, die möglichst einen großen Bereich des GTVs einschließt. Das GTV wird beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom vom Clinical Target Volume (CTV), einschließlich den Lymphabflusswegen und der Regionen, in welche der Tumor typischerweise streut, umgeben. Diese Technik ist begrenzt verwendbar, wenn es sich um eine komplexere anatomische Lage des Tumors handelt, wie es zum Beispiel auch beim Pankreaskarzinom der Fall ist, und eine Dosisescalation ist demnach nicht möglich.

Abbildung 1: Bestrahlungsvolumina gemäß IRCU-50



Die stereotaktische RT (Stereotactic Radiotherapy, SRT) wurde vorrangig durch Lars Laxell in Schweden für die radiologisch unterstützte chirurgische Therapie des Gehirntumors entwickelt.(38) Durch technische Weiterentwicklungen konnte diese Methode bald auch an anderen Organen des Körpers Anwendung finden (Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT). Damit ist eine feine Dosisanpassung der Bestrahlung von Tumorgewebe und normalem Gewebe möglich geworden. Es können höhere Einzeldosen verabreicht und so die Anzahl der Behandlungstage reduziert werden. Heutzutage ist diese Technik beim Lungen- und Leberkarzinom etabliert und bewährt, allerdings vor allem bei einer kleinen Tumorgroße, um Nebenwirkungen an umliegenden Organen und Strukturen zu vermeiden.(39, 40) Auch beim Pankreaskarzinom wurde im Rahmen einiger Studien eine SBRT durchgeführt, die eine gute Toleranz, einen verkürzten Behandlungszeitraum und somit eine sich ohne zeitliche Verzögerung anschließende Chemotherapie aufwies.(41-44)

Mit Einführung der IMRT wurde es möglich, die Intensität der Bestrahlung im einzelnen Bestrahlungsfeld genauer zu modulieren. Dadurch kann auch in Regionen mit komplexerer Anatomie eine Dosisescalation im Sinne eines SIB durchgeführt und trotzdem gesundes Gewebe geschont werden. Im Rahmen einer Studie von Combs et al. wurde jedoch herausgefunden, dass die Nebenwirkungen beim Vergleich von 3D-CRT- und IMRT-Behandlungen bei vergleichbaren Bestrahlungsdosen nicht signifikant gesenkt werden konnten.(45) In einem groß angelegten Review von Bittner et al. konnte wiederum gezeigt werden, dass akute und späte Nebenwirkungen (vor allem gastrointestinalen Ursprungs, wie Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe) deutlich seltener

auftraten, wenn mit IMRT-Technik im Vergleich zu 3D-CRT bestrahlt wurde. Bezüglich des klinischen Outcomes unterschieden sich die beiden Bestrahlungsmethoden laut des Reviews nicht.(46)

Die RCT kann, je nach Ausgangssituation des Patienten, neoadjuvant, adjuvant oder palliativ durchgeführt werden. In einer Multi-Center Phase 2 Studie von Kim et al. wurde die neoadjuvante Kombinationstherapie bestehend aus Oxaliplatin, Gemcitabine und einer RT untersucht und die Ergebnisse zeigten akzeptable Toxizitäten sowie ein hohe Rate an R0-Resektionen, allerdings war der Großteil der Pankreaskarzinome zuvor als borderline-resektabel, und nicht als lokal fortgeschritten, nicht resektabel eingestuft worden.(47) Das American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP) hat eine große Studie zum Vergleich einer neoadjuvanten RCT mit einer Kontrollgruppe ohne neoadjuvante Therapie bei Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom durchgeführt. In der Studiengruppe kam es häufiger zu Gewichtsverlust, die Operationszeiten waren länger und es musste häufiger eine Gefäßrekonstruktion vorgenommen werden als in der Kontrollgruppe. Trotzdem war die Aufenthaltsdauer in der Studiengruppe kürzer und Morbidität und Mortalität nicht eingeschränkt durch eine neoadjuvante RCT.(48) Die Studie von Cassinotto et al. zeigte eine erhöhte Rate an möglichen R0-Resektionen nach einer neoadjuvanten RT.(49)

Auch die Studienlage bezüglich der adjuvanten RT beim Pankreaskarzinom im Anschluss an eine chirurgische Tumorresektion ist nicht besonders kongruent. Die erste prospektive klinische Studie wurde 1985 initiiert durch die Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG). Es wurden Patienten mit Pankreaskarzinom nach R0-Resektion eingeschlossen und in zwei Studienarme unterteilt. Die erste Gruppe wurde ausschließlich klinisch beobachtet und die zweite Gruppe erhielt eine RCT mittels RT mit einer Gesamtdosis von 40 Gy und überlappend 5-Fluoruracil (5-FU) intravenös, sowie 5-FU im Anschluss an die Bestrahlung für 2 Jahre oder bis zur Krankheitsprogression. Die Studie wurde wegen mangelhafter Patientenrekrutierung in der vorgesehenen Studienlaufzeit (43 Patienten innerhalb von 8 Jahren) vorzeitig beendet, kam jedoch trotzdem zu dem Schluss, dass sich in der Patientengruppe mit Therapie ein signifikanter Überlebensvorteil mit einem längeren medianen Überleben im Vergleich zur Gruppe mit klinischer Beobachtung zeigte. Daraufhin etablierte sich die adjuvante RCT in den Vereinigten Staaten von Amerika.(50) In einer groß angelegten

Einleitung

klinischen Studie der Mayo Clinic und des John-Hopkins-Hospitals konnten einige Jahre später die gleichen Ergebnisse festgestellt werden.(51)

In zwei Studien, die in Europa von der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und der European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC) durchgeführt wurde, zeigten sich keine positiven Ergebnisse für eine adjuvante RCT im Vergleich zu einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie, weshalb diese zweite Behandlungsmethode seitdem in Europa als postoperativer Standard beim Pankreaskarzinom angesehen wird.(52, 53)

Die Studien zur RCT beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom und in palliativen Situationen sind teilweise widersprüchlich, was wahrscheinlich auch als Grund dafür gesehen werden kann, dass sich diese Therapieform bei der genannten Tumorausdehnung bisher nicht als Standardtherapie etablieren konnte. In zwei Studien der GITSG aus den 1980er Jahren wurde gezeigt, dass eine Kombination aus Chemotherapie und RT sowohl einer alleinigen Chemotherapie als auch einer alleinigen RT überlegen ist. In der einen Studie wurde die alleinige RT mit der Kombination aus einer RT und 5-FU verglichen und es konnte ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (5,5 versus 10 Monate) in der Patientengruppe mit Kombinationstherapie festgestellt werden.(54) In der angeschlossenen Studie wurde eine Kombinationschemotherapie aus 3 verschiedenen Chemotherapeutika (Streptozocin, Mitomycin und 5-FU) mit einer RT in Kombination mit 5-FU und anschließender Chemotherapie mit den gleichen 3 Substanzen verglichen. Hier zeigte sich ebenfalls ein verbessertes Gesamtüberleben in der Gruppe mit multimodaler Therapie.(55) Auch Studien, die die Technik der SBRT als Grundlage hatten, kamen zu ähnlichen Ergebnissen mit verbessertem Ansprechen auf die RT und erhöhter lokaler Kontrolle.(56-63) Einige Studien zur IMRT beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zeigen, dass die Toleranz der Therapie durch den Patienten gut und der Grad der aufgetretenen Toxizitäten gering war. Außerdem zeigten einige dieser Studien zusätzlich ein verbessertes onkologisches Behandlungsergebnis mit verlängertem Gesamtüberleben.(64-68) In anderen Studien wird eine schlechtere Effektivität der Kombination aus RT und Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Applikation eines Chemotherapeutikums dargestellt.(31)

2.3 Fragestellung und Zielsetzung

Das Pankreaskarzinom wird häufig erst in fortgeschrittenem, nicht mehr resektablem Stadium entdeckt. Die Therapie stellt deshalb eine Herausforderung dar und besteht meistens aus einer Chemotherapie mit einer Kombination mehrerer Chemotherapeutika. Dank verbesserter technischer Möglichkeiten ist heutzutage allerdings auch eine Bestrahlung des Pankreaskarzinoms ohne zu hohe Strahlenbelastung der umliegenden Organe möglich geworden. In der hier vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, wie sich das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastase bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resektablem Pankreaskarzinom verhält, die im Zeitraum November 2012 – August 2016 in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité, Campus Virchow Klinikum, eine RCT am Tomotherapiegerät mit einer Dosisescalation erhalten haben.

Außerdem sollen verschiedene andere Faktoren untersucht werden. Zum einen werden akute und chronische Toxizitäten und der Verlauf der Tumormarker CA 19-9 und CEA über die Zeit der Therapie erfasst. Zum anderen sollen Faktoren wie Alter, Tumorlokalisierung und -stadium, vorherige Chemotherapien und das Vorliegen von Fernmetastasen analysiert werden. Bei Patienten, die primär resektabel waren und bei Bestrahlung ein Lokalrezidiv hatten, soll der Einfluss einer stattgehabten R0-Resektion betrachtet und ausgewertet werden. Im Anschluss an die RCT soll im Rahmen der Nachsorge die Remissionsrate und Rate an Lokalrezidiven und das Auftreten von Fernmetastasen sowie das progressionsfreie und das Gesamtüberleben evaluiert werden.

Primäres Zielkriterium:

- Gesamtüberlebenszeit

Sekundäre Zielkriterien:

- Remissionsraten nach RCT
- Progressionsfreie Überlebenszeit
- Rate an Lokalrezidiven
- Rate an Fernmetastasen
- Akute und chronische Toxizität
- Verlauf des Tumormarkers CA 19-9

3. Methoden

3.1 Patientencharakteristika, Studienart, Ein- und Ausschlusskriterien

Im Rahmen der retrospektiven Studie wurden 28 Patienten im Zeitraum von November 2012 bis August 2016 mit einem primär nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom (n=15) oder mit einem Lokalrezidiv eines Pankreaskarzinoms nach primärer Tumoresektion (n=13) in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, behandelt. Ein zusätzlicher Patient, der als einziger eine neoadjuvante hochdosierte RCT erhielt, wurde in die Analyse der Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) und der Korrelationsanalyse der akuten Toxizitäten mit eingeschlossen. Die Erlaubnis zur Durchführung der Studie wurde durch die lokal ansässige Ethikkommission gegeben. Die Studienpatienten waren alle bereits mehrfach vorbehandelt, alle Patienten hatten im Vorfeld eine adjuvante oder palliative Chemotherapie erhalten. Alle eingeschlossenen Patienten wurden primär im Bereich des Pankreas bestrahlt. Sieben der 28 Patienten hatten vor der Bestrahlung Fernmetastasen. Diese Fernmetastasen wurden entweder als oligometastatisch eingestuft und mittels hochdosierter RT (n=3) behandelt oder es bestand nach palliativer Chemotherapie eine komplette Remission der Metastasen (n=4).

Einschlusskriterien:

- Alter > 18 Jahre
- bioptisch gesichertes Adenokarzinom des Pankreas
- lokal fortgeschrittener nicht resektabler Tumor oder Lokalrezidiv eines resezierten Pankreaskarzinoms
- keine Peritonealkarzinose
- im CT des Abdomens und des Thorax kein Hinweis auf Fernmetastasen oder bei Nachweis von Fernmetastasen: Möglichkeit der hochdosierten RT

Methoden

- ECOG \leq 2, was einem Karnofsky-Index \geq 60 % entspricht (ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group)
- bei vorliegender Metastasierung: komplette Remission nach Induktionschemotherapie oder Oligometastasierung mit $<$ 2 Läsionen

Ausschlusskriterien:

- Schwangere oder stillende Frauen
- Gebär- bzw. zeugungsfähige Patienten, die nicht zu konsequenten Verhütungsmaßnahmen während der Therapie willens oder in der Lage sind
- Synchroner Zweitmalignom

3.2 Datenerfassung

Die patientenrelevanten Basisdaten wurden durch Bearbeitung der Patientenakten und der klinikinternen Online-Akten in dem Computerprogramm SAP (Systemanalyse und Programmentwicklung) erfasst. Dort befanden sich allgemeine Angaben zur Anamnese und zu Vorbefunden wie auch spezifische Daten zur Bestrahlung und der Nachbeobachtungszeit. Als Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurden neben der Strahlendosis das Alter bei Therapiebeginn, der Karnofsky-Index, die Tumorlokalisation, der Differenzierungsgrad des Tumors, die Tumormarker CA 19-9 und CEA und das eventuelle Vorliegen von Fernmetastasen vor der RT erfasst. Außerdem wurde unterschieden, ob die Patienten ein lokal fortgeschrittenes, nicht resektables Pankreaskarzinom oder ein Lokalrezidiv eines primär resezierten Tumors des Pankreas hatten.

Der Karnofsky-Index wurde zur Bestimmung des Aktivitätsgrades und der damit verbundenen Fähigkeiten und Selbstständigkeit im alltäglichen Leben ermittelt. Es handelt sich dabei um einen prozentualen Wert, der sich in verschiedene Stufen von 0 % (Tod) bis 100 % (keine Einschränkungen) unterteilt. (69, 70)

Die primäre Zielgröße Gesamtüberleben sowie die anderen untersuchten Outcome-Parameter, wie Zeit bis zum Auftreten einer Lokalrezidivs oder einer Fernmetastase und progressionsfreies Überleben, wurde anhand von Arztbriefen, Einträgen in das

Krebsregister GTDS (Gießener Tumordokumentationssystem) oder in das ambulante interne Kliniksystem M1 ermittelt.

3.3 Radiochemotherapieplanung und –durchführung

Alle Patienten wurden mittels helikaler Tomotherapie unter täglicher Bildgebung behandelt. Dieses Gerät beinhaltet einen rotierenden Linearbeschleuniger, durch den eine 360°-Bestrahlung mit Photonen möglich wird, da er alle Einstrahlrichtungen einer vorgegebenen Schicht abfährt. Außerdem kann das Dosisprofil für jede Schicht und jeden Bestrahlungswinkel individuell eingestellt werden. Durch die Verschiebung des Patiententisches wird das Volumen abgetastet und es entsteht das Bild einer Spirale. Da das Tomotherapiegerät über die Möglichkeit verfügt, eine CT zu erstellen, kann die Lage des Patienten und der Organe vor jeder Bestrahlung erneut mit dem Planungs-CT in Relation gesetzt werden.

Die Bestrahlung am Tomotherapiegerät wird in mehreren Schritten durchgeführt. Zunächst wird der Patient in die richtige Lage gebracht mit Hilfe von Hautmarkierungen aus der Planungs-CT, welche vor jeder Fraktion mit projizierten Laserkreuzen abgeglichen werden. Im nächsten Schritt erfolgt eine CT des Zielbereichs der Bestrahlung. Diese neue Bildserie wird nun mit der Planungs-CT abgeglichen, um eine möglichst exakte Übereinstimmung der aktuellen Patienten- und Organlage im Vergleich zum Planungs-CT zu erzielen. Die Fusion der beiden Datensätze erfolgt anhand von Hilfsstrukturen wie umliegenden Organen oder knöchernen Strukturen. Der Tisch, auf welchem der Patient liegt, kann in den drei Ebenen des Raumes (horizontal, vertikal, longitudinal) verschoben werden. Im Anschluss an diese Vorbereitungsmaßnahmen kann dann die eigentliche Bestrahlung durchgeführt werden.

Abbildung 2: Ausschnitt einer Planungs-CT der Tomotherapie



Die Detektion der OAR und die Bestrahlungsplanung erfolgte anhand der Kontrastmittel-unterstützten CT und, wenn verfügbar, einer FDG-PET-Untersuchung. Die übliche Verordnung erfolgte basierend auf einer vorangegangenen Pilotstudie von Sinn et al., welche eine gute Behandlungstoleranz zeigte.(71) Diese beinhaltete 30 Fraktionen mit 1,7 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 51 Gy im PTV, welches den erweiterten Tumorbereich und die regionären Lymphknoten mit einschloss (definiert als klinisches Zielvolumen, CTV, mit einem Sicherheitsabstand von 5mm). Am makroskopisch sichtbaren Tumorgewebe wurde die Dosis mittels SIB mit Einzelfractionen von 2,2 Gy bis zu einer Kumulativdosis von 66 Gy appliziert. Als OAR konturiert wurden der Magen, der Dünndarm, die Nieren, die Milz, die Leber und der Spinalkanal mit dem Rückenmark. Bei zwei Patienten wurde der SIB wegen ungünstiger Tumorumlage in unmittelbarer Nähe zu einem OAR auf 60 beziehungsweise 64,5 Gy reduziert. Die Bestrahlungsplanung und Bestimmung der Bestrahlungsgrenzen

basierten auf der Anatomie der Peritonealhöhle. Dünndarm und Milz wurden retrospektiv detektiert und analysiert. Bei einem Patienten konnten nur die ersten 15 Fraktionen an der Tomotherapie durchgeführt werden, da das Tomotherapie-Gerät zwischenzeitlich defekt war. Die verbliebenen Fraktionen wurden am Gerät Volumetric Arc Radiotherapy (VMAT) appliziert. Alle anderen Patienten erhielten die Fraktionen planmäßig am Tomotherapie-Gerät.

24 Patienten erhielten parallel zur RT eine Chemotherapie mit Capecitabine (n=23) in der Dosierung $1000\text{mg}/\text{m}^2$ beziehungsweise $1500\text{mg}/\text{m}^2$ KOF 2x pro Tag oder Gemcitabine (n=1) in der Dosierung $1000\text{mg}/\text{m}^2$ KOF 1x pro Woche. Bei vier Patienten wurde die RT ohne parallele Chemotherapie durchgeführt, da entweder die Chemotherapie zu deutlichen Nebenwirkungen geführt hatte oder der Allgemeinzustand des Patienten zum Zeitpunkt der Bestrahlung keine simultane Chemotherapie zuließ.

3.4 Toxizitäten und Verlauf der Tumormarker

Die Toxizität wurde wöchentlich anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4, bestimmt. Damit können unerwünschte Wirkungen der Bestrahlung in Bezug auf beispielsweise verschiedene Symptome, Entitäten und Laborveränderungen in fünf Grade eingeteilt und bewertet werden. Diese Gradeinteilung reicht von milden Nebenwirkungen bis zu Nebenwirkungen, die zum Tode führen. Es werden dabei akute (in den ersten drei Monaten ab Bestrahlung) und späte (über 90 Tage nach Bestrahlung) Nebenwirkungen unterteilt. In der hier vorliegenden Arbeit wird primär auf die akuten Toxizitäten eingegangen, da die späten Toxizitäten nicht homogen erfasst werden konnten. Als akute Toxizität erfasst wurden Nausea, Emesis, Diarrhoe, Obstipation, Anorexie, Dehydratation, abdominelle Schmerzen, gastrointestinale Blutung, Dyspepsie, gastrointestinale Refluxerkrankung, hämatologische Toxizität (Anämie, Leukozytose/-penie, Thrombozytose/-penie), Fatigue und Gewichtsverlust.

Tabelle 2: Einteilung der Toxizitätsgrade

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Nausea	Appetitverlust ohne Veränderungen in der Nahrungsaufnahme	Verminderte Nahrungsaufnahme ohne Gewichtsverlust, Dehydratation oder Mangelernährung; Nahrungsergänzung indiziert	Inadäquate orale Kalorien- oder Flüssigkeitsaufnahme; künstliche Ernährung und/oder Hospitalisierung nötig	-	-
Emesis	1 - 2 Episoden (mindestens 5 Minuten dazwischen) in 24 Stunden	3 - 5 Episoden (mindestens 5 Minuten dazwischen) in 24 Stunden	> 6 Episoden (mindestens 5 Minuten dazwischen) in 24 Stunden; künstliche Ernährung und/oder Hospitalisierung nötig	Lebensbedrohlicher Zustand; dringende Indikation zur Intervention	Tod
Diarrhoe	Anstieg der Stuhlfrequenz um < 4 Stühle pro Tag; leichter Anstieg des Stuhlvolumens	Anstieg der Stuhlfrequenz um 4-6 Stühle pro Tag; moderater Anstieg des Stuhlvolumens	Anstieg der Stuhlfrequenz um > 7 Stühle pro Tag; Inkontinenz; Indikation zur Hospitalisierung; starker Anstieg des Stuhlvolumens; Einschränkung der Selbstständigkeit im Alltag	Lebensbedrohlicher Zustand; dringende Indikation zur Intervention	Tod
Obstipation	Gelegentliche oder intermittierende Symptome; gelegentlicher Einsatz von Laxantien oder Ernährungsumstellung	Persistierende Symptome mit regelmäßigem Einsatz von Laxantien oder Einläufen;	Obstipation mit Indikation zur manuellen Evakuierung; Einschränkung der Selbstständigkeit im Alltag	Lebensbedrohlicher Zustand; dringende Indikation zur Intervention	Tod
Anorexie	Appetitverlust ohne Veränderungen in der Nahrungsaufnahme	Verminderte Nahrungsaufnahme ohne Gewichtsverlust, Dehydratation oder Mangelernährung; Nahrungsergänzung indiziert	Inadäquate orale Kalorien- oder Flüssigkeitsaufnahme; künstliche Ernährung und/oder Hospitalisierung nötig	Lebensbedrohlicher Zustand; dringende Indikation zur Intervention	Tod
Dehydratation	Indikation zur vermehrten oralen Flüssigkeitsaufnahme; trockene Schleimhäute; reduzierter Hautturgor	Indikation zur intravenösen Flüssigkeitszufuhr für < 24 Stunden	Indikation zur intravenösen Flüssigkeitszufuhr oder Hospitalisierung	Lebensbedrohlicher Zustand; dringende Indikation zur Intervention	Tod
Abdominalschmerzen	Mild	Moderat	Schwer; Einschränkung der Selbstständigkeit im Alltag	-	-
Gastrointestinale Blutung	Mild; keine Intervention indiziert	Moderate Symptome; medizinische Intervention indiziert	Schwer; Transfusion, radiologische, endoskopische oder elektive operative Intervention indiziert	Lebensbedrohlicher Zustand; dringende Indikation zur Intervention	Tod
Dyspepsie	Mild; keine Intervention indiziert	Moderate Symptome; medizinische Intervention indiziert	Schwer; chirurgische Intervention indiziert	-	-
Gastrointestinale Refluxerkrankung	Mild; keine Intervention indiziert	Moderate Symptome; medizinische Intervention indiziert	Schwer; chirurgische Intervention indiziert	-	-
Anämie	Hämoglobin (Hb) < 10.0g/dL; < 6.2mmol/L; < 100g/L	Hb < 10.0 - 8.0g/dL; < 6.2 - 4.9mmol/L; < 100 - 80g/L	Hb < 8.0g/dL; < 4.9mmol/L; < 80g/L; Indikation zur Transfusion	Lebensbedrohlicher Zustand; dringende Indikation zur Intervention	Tod

Methoden

Leukozytose			> 100.000/mm ³	Klinische Manifestationen einer Leukostase; dringende Indikation zur Intervention	Tod
Fatigue	Vermindert durch Ausruhen	Keine Verbesserung durch Ausruhen	Keine Verbesserung durch Ausruhen, Einschränkung der Selbstständigkeit im Alltag	-	-
Gewichtsverlust	5 bis < 10 % des Gewichts; keine Intervention indiziert	10 - < 20 % des Gewichts; Indikation zur Nahrungsergänzung	≥ 20 % des Gewichts; Indikation zur künstlichen Ernährung	-	-

analog der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010), U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health, National Cancer Institute(72)

Das Level der serologischen Tumormarker CEA und CA 19-9 sowie ein Differentialblutbild wurden innerhalb von vier Wochen vor und nach der RT bestimmt (CA 19-9 preRT und CA 19-9 postRT). Daraus wurde die prozentuale Veränderung der Tumormarker während der Therapie bestimmt. (Δ CA 19-9)

$$\Delta CA 19 - 9 = \frac{CA 19 - 9_{preRT}}{CA 19 - 9_{postRT}} - 1$$

3.5 Analyse der Dosis-Volumen-Histogramme

Die Bestrahlungspläne der Tomotherapie wurden in ein Therapieplanungsprogramm (ARIA® Varian, Palo alto, CA, USA) importiert und die DVH für die Zielvolumina und die OAR berechnet. Das DVH ist eine Kenngröße, um die räumliche Dosisverteilung in Organen und im Zielvolumen zu bestimmen. Graphisch kann es dargestellt werden, indem auf der x-Achse die Dosis und auf der y-Achse das von der Dosis überschrittene Volumen aufgetragen wird. Es kann daran abgelesen werden, mit wie viel Strahlendosis welches Volumen einer bestimmten Struktur/eines Organs belegt wurde. Die Dosis wird entweder als absolute Dosis in Gy oder als relative Dosis in Prozent bezogen auf die Referenzdosis angegeben. Auch das Volumen kann als absoluter Wert in Millilitern oder als relatives Volumen in Prozent bezogen auf das Gesamtvolumen des Risikoorgans angegeben werden. Es wurde die maximale, mediane und mittlere Dosis für einige Risikoorgane berechnet. Organvolumina, die mehr als 5 bis 60 Gy Bestrahlungsdosis erhielten, wurden in 5 Gy-Schritten berechnet (Magen: Prozent des Gesamtvolumens, Dünndarm: Volumen in ml, Milz: Prozent des Gesamtvolumens).

Tabelle 3: Darstellung erfasster Kenngrößen des DVH für die untersuchten Organe bei interfraktioneller Analyse

Organ	erfasste Werte
Magen (in % des Gesamtvolumens)	Stomach Average Dose, Stomach Median Dose, Stomach V10 %, Stomach V20 %, Stomach V30 %, Stomach V40 %
Darm (Volumen in ml)	Intestine Maximum Dose, Intestine Average Dose, Intestine Median Dose, Intestine V10ml, Intestine V20ml, Intestine V30ml, Intestine V40ml, Intestine V50ml
Milz (in % des Gesamtvolumens)	DMax, DMean, DMedian, V10, V20, V30, V40

Abkürzungen: V10 – V40 = Milzvolumina (in % des gesamten Organs), die 10 bis 40 Gy Strahlendosis erhielten, DMax = Maximale Milzdosis, DMean = Mittlere Milzdosis, DMedian = Mediane Milzdosis

Vx % ist die Strahlendosis, der x Prozent des angegebenen Organs ausgesetzt waren.

Vxml ist die Strahlendosis, die x ml eines Organs erhalten haben.

3.6 Remissions- und Rezidivmusteranalyse

Im Rahmen der Nachsorge erfolgte 6 bis 12 Wochen nach Abschluss der Bestrahlung eine CT des Oberbauchs und der Lunge und/oder eine Abdomensonographie und anhand dessen eine Einteilung nach den RECIST-Kriterien (response evaluation criteria in solid tumors), Version 1.1. In Einzelfällen oder bei klinischen Unsicherheiten wurde auch eine Ganzkörper-FDG-PET-CT durchgeführt. Das Gesamtansprechen auf die RT wurde demnach unterteilt in komplette Remission (Complete Response = CR), inkomplette Remission/Stable Disease (SD) und Progression (Progressive Disease, PD).(73)

Das progressionsfreie Überleben wird nach onkologischen Therapien jeweils als der Zeitraum beschrieben, in welchem es weder zu einem Lokalrezidiv, noch zur Bildung von Fernmetastasen gekommen ist, definiert ab dem jeweiligen Beginn der Behandlung. In der hier vorliegenden Studie wurde das progressionsfreie und das Gesamtüberleben, sowie die Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastase ab dem Beginn der RT bestimmt.

Im Falle eines Lokalrezidivs wurde evaluiert, in welchem Zusammenhang die angewendete Dosis mit dem Volumen stand und zwischen einem Rezidiv im Bestrahlungsfeld, am Rand und außerhalb des Bestrahlungsfeldes unterschieden. Da

sich die Größe des Lokalrezidivs deutlich zwischen den Patienten unterschied, wurde sie isovolumetrisch auf ein Volumen von 4 bis 5ml reduziert.

3.7 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit IBM® SPSS®, Version 24 (IBM Corporation, USA) und Excel 2013 (Microsoft, Redmond, USA). Die univariate Analyse zur Untersuchung der verschiedenen erfassten Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die lokale Kontrolle und die Entwicklung von Fernmetastasen erfolgte mittels des Cox-Regression-Modells. Zur Beurteilung der Rezidivfreiheit und des Gesamtüberlebens wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Zusammenhänge zwischen den DVH und den akuten und späten Toxizitäten wurden mittels des Korrelationskoeffizienten nach Spearman untersucht. Die akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinaler Reflux, Obstipation, Anorexie, Dehydratation, Abdominalschmerzen, gastrointestinale Blutung, Dyspepsie) wurden zusätzlich als kombinierte gastrointestinale Nebenwirkung zusammengefasst.

4. Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Untersuchungsgruppen

Das mediane Patientenalter betrug 66 Jahre (Schwankungsbreite: 39 bis 79 Jahre) und das Patientenkollektiv umfasste 19 männliche und 9 weibliche Patienten. Die wichtigsten Patientencharakteristika wurden in Tabelle 4 zusammengefasst. Bei 19 Patienten bestand zum Zeitpunkt der Diagnose ein Karzinom im Pankreaskopf, bei sieben im Pankreaskörper und bei zwei Patienten im Pankreasschwanz. Die Stadieneinteilung nach AJCC erfolgte klinisch anhand der letzten Bildgebung vor der RT. Ein primär inoperables, lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom lag bei 12 Patienten vor, ebenfalls 12 Patienten waren primär operabel und befanden sich zum Zeitpunkt der RT im Zustand des Lokalrezidivs, welches chirurgisch nicht mehr therapierbar war. Ein Patient wurde im Rahmen eines individuellen Therapiekonzepts adjuvant bestrahlt und drei Patienten erhielten initial eine Chemotherapie und bei lokoregionärem Rezidiv eine RCT. Dadurch entstand ein sehr heterogenes Patientenkollektiv, was bei der Auswertung zu deutlichen Divergenzen mit kleinen Fallzahlen geführt hat. Bei primär operablen Patienten (n=13) wurde das Vorliegen eines möglichen Residualtumors (R) dokumentiert. Diese pathologische Unterteilung erfolgt in drei Grade bestehend aus mikroskopisch vollständige Resektion (R0), mikroskopisch sichtbarer Resttumor (R1) und makroskopisch sichtbarer Resttumor (R2). Bei 7 Patienten wurde der Tumor vollständig (R0) reseziert, bei 5 Patienten bestand nach der Operation ein mikroskopischer Tumorrest und bei einem Patienten ein makroskopisch sichtbarer Resttumor. Alle Patienten waren multipel chirurgisch oder konservativ chemotherapeutisch vorbehandelt. 10 Patienten erhielten das FOLFIRINOX-Schema, 15 Patienten Gemcitabine als Kombinationstherapie entweder mit nab-Paclitaxel (n=5) oder Erlotinib (n=2) oder auch als Monotherapie (n=8). Die mediane Zeit in Monaten zwischen dem letzten Zyklus der Chemotherapie und dem Beginn der RT/RCT betrug 22 Monate (Range 0 bis 44 Monate). Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv wurde der Karnofsky-Index unmittelbar zu Beginn und direkt nach der RT bestimmt und war nach der RT etwas schlechter als vorher (mittlerer Wert 85 % vor RT versus 75 % nach RT). Bei sechs Patienten hat sich der Karnofsky-Index nach der Therapie verbessert, bei 16 Patienten ist er gleich geblieben und bei sechs Patienten ist

Ergebnisse

er um bis zu 30 % gefallen, was an der unter RT fortschreitenden Krankheit, an den doch erheblichen Toxizitäten oder an der schon vor RT bestehenden palliativen Situation gelegen haben kann.

Tabelle 4: Patientencharakteristika

Alter (Jahre)	
Median (Schwankungsbreite)	66 (39 bis 79)
Geschlecht	
Männlich	19
Weiblich	9
Einteilung der Patienten	
Primär inoperabel	12
Primär operabel mit Lokalrezidiv	12
Adjuvante RT	1
Primär inoperabel mit Lokalrezidiv	3
Stadium	
I	0
IIA	6
IIB	6
III	9
IV	7
Karnofsky-Index in Prozent (Median und Schwankungsbreite)	
vor RT	85 (50 – 100)
nach RT	75 (50 – 90)
Vorangegangene Chemotherapie	
Keine	3
FOLFIRINOX	10
Gemcitabine/ Nab-Paclitaxel	5
Gemcitabine mono	8
Gemcitabine/Erlotinib	2
Chiurgische Resektion	
R0 Resektion	7
R1 Resektion	5
R2 Resektion	1
Keine	15

Abkürzungen: RT = Radiotherapie

FOLFIRINOX = Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan, Oxaliplatin

R0-R2 = pathologische Beurteilung des chirurgischen Resektionsrandes auf Tumorfreiheit

Um die verschiedenen Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben zu analysieren, wurde eine univariate Cox-Regressions-Analyse durchgeführt. Dabei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem

Ergebnisse

Verlauf beziehungsweise dem Ansprechen des Tumormarkers CA 19-9 während der RCT und den onkologischen Behandlungsergebnissen (Gesamtüberleben, $p=0.049$; progressionsfreies Überleben, $p=0.029$). Bei den anderen analysierten Größen wie Alter, Karnofsky-Index, Tumorlokalisierung, Bestrahlung im Lokalrezidiv versus Bestrahlung bei LAPC, Fernmetastasen vor RT und die Höhe der Tumormarker initial hatten keinen relevanten Einfluss auf das Outcome.

Tabelle 5: Cox-Regressionsanalyse zu den Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben

		Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben
Verlauf der CA 19-9-Werte während der RCT in %	p	0.049	0.029
	n	17	14
Initialer CA 19-9-Wert	p	0.191	0.641
	n	20	16
Initialer CEA-Wert	p	0.520	0.355
	n	14	16
Karnofsky-Index	p	0.86	0.735
	n	23	20
Alter	p	0.968	0.511
	n	23	20
Lokalrezidiv versus LAPC	p	0.415	0.106
	n	23	20
Lokalisation (des Tumors im Pankreas)	p	0.603	0.132
	n	23	20
Fernmetastasen vor der Radiotherapie	p	0.679	0.741
	n	23	20

Abkürzungen: p = p-Wert, n = für Analyse verfügbare Fälle

4.2 Therapieansprechen und onkologische Behandlungsergebnisse

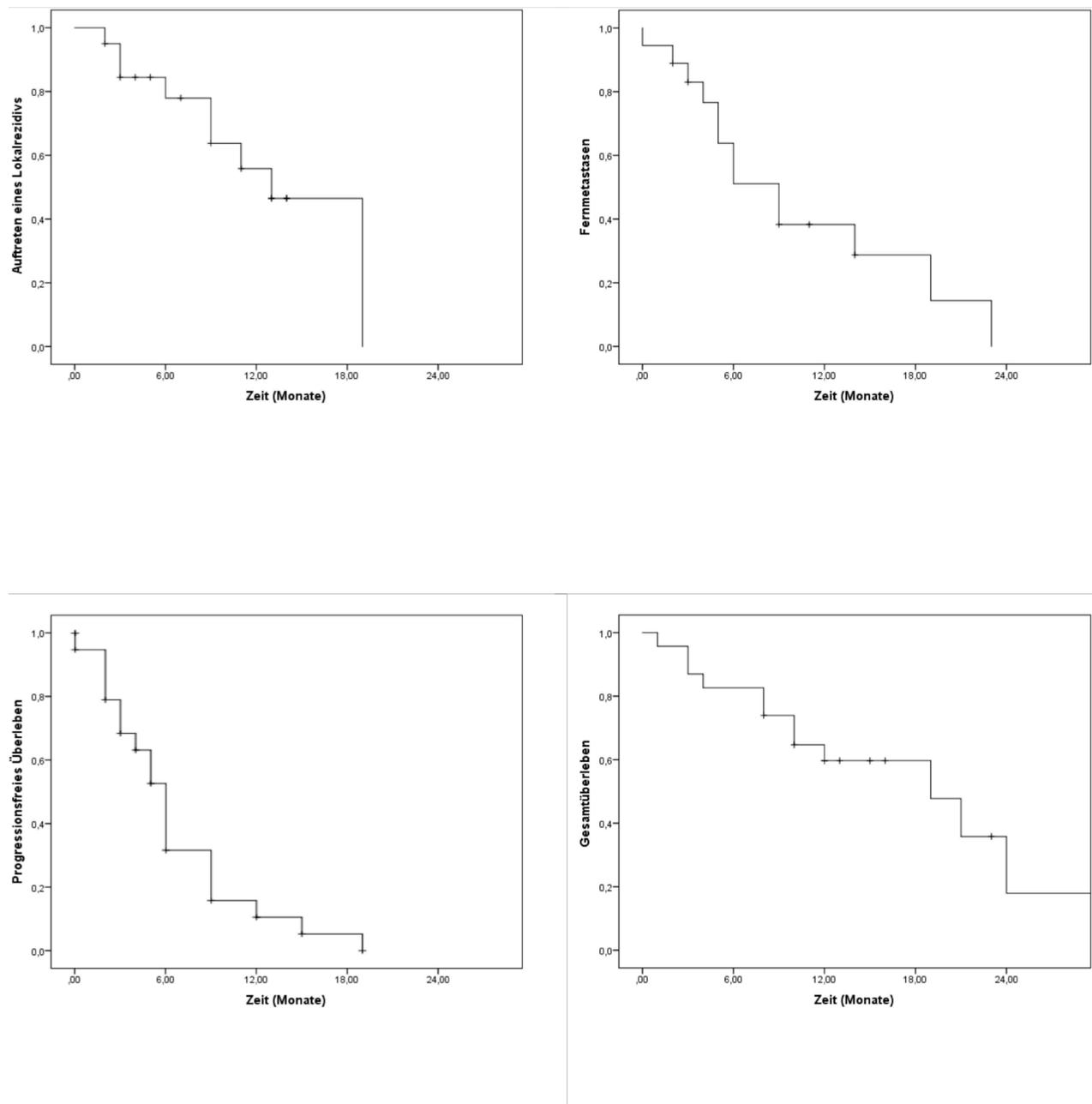
Der mediane Nachsorgezeitraum betrug 14 Monate bei den überlebenden Patienten. Die lokale Ansprechrage wurde anhand der RECIST-Kriterien bestimmt und konnte bei 24 Patienten innerhalb von drei Monaten nach Behandlungsende der RT mittels Bildgebung definiert werden. Bei 14 Patienten zeigte sich eine stabile Situation, bei 9 Patienten kam es zu einer partiellen Remission, bei nur einem Patienten wurde ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt.

In Abbildung 5 sind die graphischen Analysen für das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, das Auftreten eines Lokalrezidivs oder von

Ergebnisse

Fernmetastasen dargestellt. Bei 8 Patienten traten nach der RT und bis zum Abschluss der Studie ein Lokalrezidiv und bei 11 Patienten Fernmetastasen auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs nach RT betrug 13 Monate und bis zum Auftreten von Fernmetastasen 9 Monate. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 6 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben betrug 19 Monate.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analysen für Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, das Auftreten eines Lokalrezidivs oder von Fernmetastasen, gemessen über die Zeit in Monaten



Ergebnisse

Bei den 8 Patienten, die ein Lokalrezidiv entwickelten, lag eine Bildgebung zur Rezidivanalyse vor. Fünf Patienten hatten eine Rezidiv im Bestrahlungsfeld, 2 Patienten am Rand des Bestrahlungsfeldes und ein Patient eine Lymphknotenmetastase außerhalb des Bestrahlungsfeldes entwickelt. Tabelle 6 zeigt die Dosis des Tumorzvolumens mit entsprechenden Werten des GTV.

Tabelle 6: Rezidivanalyse

GTV Volumen	Mediane Dosis (Gy) recurrence	Mediane Dosis (Gy) OOR	Minimale Dosis (Gy) OOR	Rezidivlokalisierung
31.4	43.6	44.2	30.0	marginal
123.3	65.0	65.8	39.1	in field
45.3	6.3	8.3	1.6	out of field
350.0	64.9	66.4	64.0	in field
33.5	65.2	66.7	61.6	in field
40.5	58.8	65.8	39.9	in field
57.1	36.1	38.0	26.5	marginal
65.2	57.0	57.5	51.6	In field

Abkürzungen: GTV volume = bestrahltes gross tumor volume. OOR = origin of recurrence (isovolumetrisches Tumorzvolumen des Rezidivs), marginal=randständig, in/out of field=im/außerhalb vom Bestrahlungsfeld

4.3 Toxizitäten und Dosis-Volumen-Histogramm-Analyse

Die meisten Patienten tolerierten die RCT sehr gut. Bei vielen Patienten bestand schon vor Beginn der RT eine erhebliche abdominelle Schmerzsymptomatik verbunden mit Nausea, weshalb sie medikamentös vorbehandelt waren. Es wurden verschiedene Parameter erfasst wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Anorexie, Dehydratation, Abdominalschmerzen, gastrointestinale Blutung, Dyspepsie, gastrointestinaler Reflux, Fatigue und hämatologische Toxizitäten. In Tabelle 8 sind die unterschiedlichen akuten Toxizitäten mit den Ausprägungsgraden aufgeführt.

Ergebnisse

Tabelle 7: erfasste akute Toxizitäten

Nausea	Patientenzahl		Abdominalschmerzen	Patientenzahl
Grad 0	7		Grad 0	14
Grad 1	15		Grad 1	5
Grad 2	5		Grad 2	7
≥ Grad 3	1		≥ Grad 3	2
Emesis	Patientenzahl		Gastrointestinale Blutung	Patientenzahl
Grad 0	24		Grad 0	26
Grad 1	4		≥ Grad 3	2
Diarrhoe	Patientenzahl		Dyspepsie	Patientenzahl
Grad 0	12		Grad 0	26
Grad 1	12		Grad 1	1
Grad 2	4		Grad 2	1
Obstipation	Patientenzahl		Gastroösophagealer Reflux	Patientenzahl
Grad 0	26		Grad 0	26
Grad 1	1		Grad 2	2
Grad 2	1		Fatigue	Patientenzahl
Anorexie	Patientenzahl		Grad 0	8
Grad 0	7		Grad 1	6
Grad 1	7		Grad 2	10
Grad 2	6		≥ Grad 3	3
≥ Grad 3	8		n.a.	1
Dehydratation	Patientenzahl		Hämatologische Toxizität	Patientenzahl
Grad 0	24		Grad 0	24
Grad 1	1		Grad 1	3
Grad 2	3		n.a.	1

analog der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010), U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health, National Cancer Institute(72)

Abkürzungen: n.a. = nicht angegeben

Bei 10 Patienten wurden akute Nebenwirkungen > Grad 2 festgestellt, welche sich am häufigsten als Gewichtsverlust manifestierten. Einige Patienten klagten über zunehmende Müdigkeit und abdominelle Schmerzen, die sich aber meist medikamentös gut behandeln ließen. Ein Patient erlitt eine leichte gastrointestinale Blutung, etwa nach der Hälfte der applizierten Fraktionen der RT, welche schnell gestillt werden konnte und am ehesten dem Tumorwachstum geschuldet war. Ein anderer Patient verstarb innerhalb von 14 Tagen nach Ende der RCT an einer gastrointestinalen Blutung. Bei diesem Patienten bestand schon vor der RCT eine ausgeprägte Fatigue und eine Anämie. Es zeigte sich bei der Analyse der DVH bei diesem Patienten, dass die maximale Dosis (Dmax) am Dünndarm 59,2 Gy (achtniedrigster Wert unter allen 28 Patienten) und das Volumen, an welchem 50 Gy appliziert wurden, 4,1ml betrug (13. Platz bei V50ml unter allen 28 Patienten).

Ergebnisse

Es bestand eine schwache Korrelation der DVHs des Darmvolumens mit > 50 Gy Bestrahlungsvolumen und dem Auftreten von Übelkeit ($R=0,403$, $p=0,034$). Außerdem konnte eine signifikante Korrelation zwischen verschiedenen DVH-Parametern des Magens (mittlere Dosis, mediane Dosis, V10 %, V20 %, V30 %, V40 %) und dem Auftreten einer Anämie festgestellt werden (Regressionskoeffizient zwischen 0.398 und 0.434; p-Werte zwischen 0.024 und 0.040). Auch eine Obstipation steht in Zusammenhang mit den Dosis-Volumen-Beziehungen am Magen bei V30 % und V40 % ($R=-0.453/-0.454$ und $p=0.018/0.017$). Die Korrelation zwischen den DVH-Parametern der Milz und den akuten Toxizitäten war im Vergleich zu den DVH-Parametern der anderen untersuchten Organe und den damit verbundenen Toxizitäten am stärksten ausgeprägt. Sowohl Erbrechen, Diarrhoe, Gewichtsverlust, Dehydratation, Fatigue, hämatologische Ereignisse (Thrombozytopenie/-zytose, Leukozytopenie/-zytose, Hämoglobin-Wert) als auch die kombinierte gastrointestinale Toxizität (inklusive Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Inappetenz/Gewichtsverlust, Dehydratation, Abdominalschmerzen, Dyspepsie, gastrointestinaler Reflux) waren dabei signifikant mit R-Werten zwischen 0.392 und 0.561 und p-Werten zwischen 0.004 und 0.042. Die genauen Werte sind in Tabelle 9 und 10 zusammengefasst.

Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen den patientenbezogenen Charakteristika, den klinischen Parametern oder den Planungszielvolumina und der Toxizität.

Tabelle 8: DVH-Parameter der Milz und die Korrelation mit den akuten Toxizitäten

		Milz Dmax	Milz DMean	Milz DMedian	Milz V10	Milz V20	Milz V30	Milz V40
Nausea	R	0.139	0.062	0.032	0.147	-0.070	0.017	0.355
	p	0.506	0.769	0.880	0.482	0.733	0.935	0.081
	n	25	25	25	25	26	25	25
Emesis	R	0.242	0.061	0.000	0.166	0.076	0.219	0.45
	p	0.244	0.774	1.000	0.427	0.712	0.292	0.024
	n	25	25	25	25	26	25	25
Diarrhoe	R	0.344	.440	.419	.445	0.270	.430	0.338
	p	0.100	0.031	0.042	0.029	0.192	0.036	0.106
	n	24	24	24	24	25	24	24
Obstipation	R	0.194	0.187	0.162	0.251	0.284	0.096	-0.134
	p	0.364	0.382	0.449	0.237	0.169	0.656	0.532
	n	24	24	24	24	25	24	24
Anorexie/Appetitverlust	R	0.561	0.387	0.326	0.437	0.447	0.299	0.312
	p	0.004	0.056	0.112	0.029	0.022	0.147	0.129
	n	25	25	25	25	26	25	25
Dehydratation	R	0.209	0.182	0.171	0.196	0.094	0.239	0.474

Ergebnisse

	p	0.316	0.383	0.413	0.349	0.649	0.250	0.017
	n	25	25	25	25	26	25	25
Abdominalschmerzen	R	0.202	0.234	0.213	0.205	0.229	0.108	0.068
	p	0.332	0.260	0.307	0.326	0.261	0.607	0.747
	n	25	25	25	25	26	25	25
Gastrointestinale Blutung	R	0.046	0.109	0.067	0.010	0.108	0.182	0.241
	p	0.828	0.602	0.750	0.963	0.599	0.385	0.247
	n	25	25	25	25	26	25	25
Dyspepsie	R	0.276	0.364	0.387	0.349	0.323	0.200	0.235
	p	0.192	0.080	0.062	0.095	0.116	0.349	0.269
	n	24	24	24	24	25	24	24
Gastroösophagealer Reflux	R	-0.152	0.000	0.109	-0.022	-0.066	-0.190	-0.134
	p	0.477	1.000	0.613	0.920	0.753	0.374	0.532
	n	24	24	24	24	25	24	24
Hämatologische Toxizitäten	R	0.173	0.446	0.446	0.391	0.258	0.351	0.154
	p	0.419	0.029	0.029	0.059	0.214	0.092	0.472
	n	24	24	24	24	25	24	24
Anämie	R	0.102	0.334	0.313	0.222	0.148	0.234	0.267
	p	0.634	0.111	0.137	0.297	0.480	0.272	0.207
	n	24	24	24	24	25	24	24
kombinierte gastrointestinale Toxizitäten	R	0.498	0.437	0.379	0.458	0.392	0.331	0.526
	p	0.011	0.029	0.062	0.021	0.048	0.106	0.007
	n	25	25	25	25	26	25	25
Fatigue	R	0.152	-0.025	-0.043	-0.073	0.146	0.259	0.408
	p	0.478	0.906	0.843	0.735	0.487	0.221	0.048
	n	24	24	24	24	25	24	24

Abkürzungen: DMax = Maximale Milzdosis, DMean = Mittlere Milzdosis, DMedian = Mediane Milzdosis. V₁₀ – V₄₀ = Milzvolumina (in % des gesamten Organs), die 10 bis 40 Gy Strahlendosis erhielten
R = Korrelationskoeffizient, p = p-Wert, signifikante p-Wert < 0.05 fett gedruckt, n = Patientenzahl für Analyse

Tabelle 9: Repräsentative DVH-Parameter des Magens und des Dünndarms und die Korrelation mit den akuten Toxizitäten

		Magen Average Dose	Magen median Dose	Magen V10 %	Magen V20 %	Magen V30 %	Magen V40 %
Nausea	R	0,164	0,167	0,176	0,205	0,116	0,069
	p	0,405	0,394	0,371	0,296	0,556	0,726
	n	28	28	28	28	28	28
Emesis	R	0,088	0,114	0,139	0,152	-0,025	-0,088
	p	0,654	0,565	0,481	0,441	0,898	0,654
	n	28	28	28	28	28	28
Diarrhoe	R	-0,077	0,056	0,103	-0,082	-0,149	0,032
	p	0,702	0,782	0,609	0,685	0,458	0,874
	n	27	27	27	27	27	27
Obstipation	R	-0,253	-0,148	-0,180	-0,323	-0,453	-0,454
	p	0,204	0,462	0,369	0,101	0,018	0,017
	n	27	27	27	27	27	27
Anorexie/Appetitverlust	R	0,069	0,189	0,100	0,039	-0,076	-0,029
	p	0,727	0,336	0,612	0,845	0,700	0,885
	n	28	28	28	28	28	28
Dehydratation	R	0,201	0,214	0,245	0,186	0,063	0,000

Ergebnisse

	p	0,306	0,274	0,208	0,343	0,752	0,998		
	n	28	28	28	28	28	28		
Abdominalschmerzen	R	0,248	0,243	0,179	0,205	0,182	0,115		
	p	0,204	0,213	0,361	0,296	0,355	0,558		
	n	28	28	28	28	28	28		
Gastrointestinale Blutung	R	-0,033	0,002	-0,047	-0,083	-0,014	0,004		
	p	0,867	0,990	0,812	0,676	0,943	0,985		
	n	28	28	28	28	28	28		
Dyspepsie	R	0,285	0,266	0,231	0,231	0,192	0,211		
	p	0,150	0,180	0,246	0,246	0,337	0,291		
	n	27	27	27	27	27	27		
Gastroösophagealer Reflux	R	-0,018	-0,109	-0,109	-0,036	0,054	0,145		
	p	0,928	0,589	0,589	0,857	0,787	0,470		
	n	27	27	27	27	27	27		
Hämatologische Toxizitäten	R	0,227	0,318	0,242	0,151	0,151	0,182		
	p	0,255	0,106	0,224	0,451	0,451	0,365		
	n	27	27	27	27	27	27		
Anämie	R	0,418	0,418	0,398	0,398	0,417	0,434		
	p	0,030	0,030	0,040	0,040	0,031	0,024		
	n	27	27	27	27	27	27		
kombinierte gastrointestinale Toxizitäten	R	0,057	0,146	0,093	0,008	-0,103	-0,060		
	p	0,774	0,459	0,637	0,968	0,600	0,763		
	n	28	28	28	28	28	28		
Fatigue	R	0,099	0,146	0,024	0,142	0,232	0,169		
	p	0,622	0,468	0,906	0,481	0,245	0,399		
	n	27	27	27	27	27	27		
		Darm Maximum Dose	Darm Average Dose	Darm Median Dose	Darm V10ml	Darm V20ml	Darm V30ml	Darm V40ml	Darm V50ml
Nausea	R	0,308	0,045	-0,033	0,094	0,086	0,136	0,304	0,403
	p	0,111	0,822	0,867	0,634	0,665	0,492	0,116	0,034
	n	28	28	28	28	28	28	28	28
Emesis	R	0,101	0,126	0,076	-0,088	0,152	0,215	0,215	0,152
	p	0,609	0,522	0,701	0,654	0,441	0,272	0,272	0,441
	n	28	28	28	28	28	28	28	28
Diarrhoe	R	-0,106	0,155	0,100	0,071	0,236	0,324	0,149	-0,064
	p	0,598	0,441	0,618	0,724	0,236	0,100	0,457	0,753
	n	27	27	27	27	27	27	27	27
Obstipation	R	0,069	0,122	0,103	-0,134	-0,042	-0,003	0,035	0,035
	p	0,734	0,543	0,607	0,504	0,837	0,989	0,863	0,863
	n	27	27	27	27	27	27	27	27
Anorexie/Appetitverlust	R	0,365	0,129	0,107	0,032	0,043	0,081	0,060	0,088
	p	0,056	0,512	0,589	0,873	0,827	0,682	0,763	0,655
	n	28	28	28	28	28	28	28	28
Dehydratation	R	0,003	0,077	-0,034	-0,026	0,064	0,196	0,144	0,047
	p	0,989	0,695	0,863	0,897	0,747	0,317	0,464	0,811
	n	28	28	28	28	28	28	28	28
Abdominalschmerzen	R	-0,091	-0,028	0,016	0,024	0,159	0,023	-0,051	-0,071
	p	0,643	0,888	0,937	0,904	0,418	0,907	0,798	0,718
	n	28	28	28	28	28	28	28	28
Gastrointestinale Blutung	R	0,108	0,127	0,214	0,214	0,343	0,145	-0,027	-0,018
	p	0,585	0,520	0,273	0,275	0,074	0,463	0,892	0,926
	n	28	28	28	28	28	28	28	28
Dyspepsie	R	0,321	-0,035	0,039	0,001	0,024	0,003	-0,085	-0,132
	p	0,102	0,863	0,847	0,995	0,905	0,989	0,675	0,513
	n	27	27	27	27	27	27	27	27
Gastroösophagealer Reflux	R	0,272	-0,254	-0,236	-0,036	-0,327	-0,309	-0,254	-0,091
	p	0,169	0,201	0,236	0,857	0,096	0,117	0,201	0,652
	n	27	27	27	27	27	27	27	27

Ergebnisse

Hämatologische Toxizitäten	R	0,166	0,227	0,197	-0,091	-0,015	0,045	0,015	-0,045
	p	0,407	0,255	0,325	0,652	0,940	0,822	0,940	0,822
	n	27	27	27	27	27	27	27	27
Anämie	R	0,367	0,4	0,367	0,103	0,188	0,278	0,237	0,157
	p	0,060	0,038	0,060	0,607	0,347	0,160	0,235	0,433
	n	27	27	27	27	27	27	27	27
kombinierte gastrointestinale Toxizitäten	R	0,330	0,154	0,141	0,194	0,306	0,231	0,114	0,117
	p	0,087	0,434	0,474	0,323	0,113	0,238	0,562	0,554
	n	28	28	28	28	28	28	28	28
Fatigue	R	-0,038	0,141	0,130	-0,015	0,231	0,227	0,146	0,066
	p	0,851	0,482	0,517	0,942	0,246	0,255	0,468	0,742
	n	27	27	27	27	27	27	27	27

Abkürzungen: **R = Korrelationskoeffizient, p = p-Wert, signifikante p-Wert < 0.05 fett gedruckt, n = Patientenzahl für Analyse**

4.4 Tumormarker im Verlauf der Therapie

Die Tumormarker CA 19-9 und CEA wurden laborchemisch analysiert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie innerhalb eines Zeitraumes von vier Wochen vor und nach der RT. Normwerte für CA 19-9 sind < 37 U/ml und für CEA < 10 ng/ml (Standartwerte Labor Berlin). Es zeigte sich bei beiden Markern ein Abfall im Laufe der Therapie, obwohl dazu gesagt werden sollte, dass der CA 19-9 Wert bereits vor RT im Vergleich zum initialen Wert abgefallen war, wahrscheinlich aufgrund der voran gegangenen Chemotherapie. In Tabelle 5 sind jeweils die medianen Werte und die Spanne der Tumormarker über den zeitlichen Verlauf der Therapie angegeben.

Tabelle 10: Tumormarker im Verlauf der Therapie

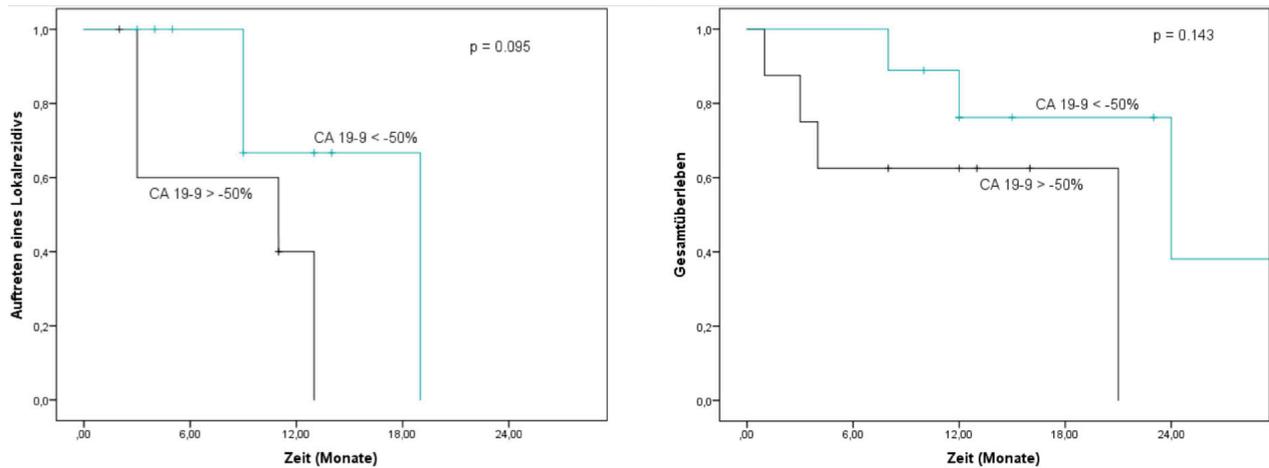
Tumormarker (Median und Schwankungsbreite)	
Initiales CA 19-9 (U/ml)	215 (0.5 – 4926)
Initiales CEA (ng/ml)	2.85 (1.1 – 12.9)
CA 19-9 (U/ml) vor Chemotherapie	263 (5 – 4926)
CEA (ng/ml) vor Chemotherapie	2.9 (0.8 – 17.3)
CA 19-9 (U/ml) nach Chemotherapie	61.2 (0.5 – 3250)
CEA (ng/ml) nach Chemotherapie	4.2 (1.7 – 21.1)
CA 19-9 (U/ml) vor Radiotherapie	122.7 (9.4 – 3474)
CEA (ng/ml) vor Radiotherapie	4.1 (0.9 – 57.2)
CA 19-9 (U/ml) nach Radiotherapie	85 (0.5 – 5146)
CEA (ng/ml) nach Radiotherapie	3.85 (1.1 – 49.5)

Abkürzungen: **U/ml = Units pro Milliliter
ng/ml = Nanogramm pro Milliliter**

Ergebnisse

In Abbildung 4 ist die Dichotomisierung von Δ CA 19-9 (Abfall von $\geq 50\%$ oder Abfall von $< 50\%$ oder einem Anstieg) graphisch dargestellt, jeweils für das Gesamtüberleben und das Auftreten eines Lokalrezidivs. Es zeigte sich ein Trend für eine bessere lokale Kontrolle bei Patienten mit deutlicherem Abfall der CA 19-9-Werte ($p=0,095$).

Abbildung 4: Dichotomisierung von Δ CA 19-9 (Abfall von $\geq 50\%$ oder Abfall von $< 50\%$ oder einem Anstieg) im Verhältnis zu Gesamtüberleben und Auftreten eines Lokalrezidivs gemessen über die Zeit in Monate



5. Diskussion

In den vorangegangenen Ausführungen wurde über die ersten Erfahrungen der dosisesskalierten RT mittels helikaler Tomotherapie beim primär inoperablen oder rezidierten, lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité Berlin, Campus Virchow Klinikum, berichtet.

Das mediane Gesamtüberleben lag mit 19 Monaten etwas über oder nahe den vorliegenden Ergebnissen aus anderen Studien. Das progressionsfreie Überleben ist noch nicht zufriedenstellend, was unter anderem an der intrafraktionellen Lageänderung durch Atemverschieblichkeit der Organe liegen kann. Die Bestrahlungsplanung wurde, wenn möglich, anhand einer FDG-PET durchgeführt. Aber auch diese Möglichkeit der 3D-Analyse unterschätzt die respiratorische Bewegung der Organe, wie eine Studie zur Evaluation von 4D-PET-Untersuchungen beim Pankreaskarzinom zeigt.(74) Der unklare Zusammenhang zwischen den klassischen DVH-Parametern der OAR bei der RT des Pankreaskarzinoms und den aufgetretenen akuten Toxizitäten sowie die signifikante Korrelation der DVH-Parameter der Milz und den akuten Nebenwirkungen gibt Anlass zu weiteren Überlegungen. Außerdem lässt das klare Ansprechen des CA 19-9 während der RCT die Hypothese zu, dass dies ein potentieller neuer Biomarker zur Selektion von Patienten sein könnte, die von einer dosisesskalierten RT profitieren könnten.

Das mediane Gesamtüberleben stellt eine leichte Verbesserung der Ergebnisse im Vergleich zur Studie von Krishnan et al. dar (17.8 versus 19 Monate), obwohl die Ausgangssituation dieser Studie mit Fernmetastasen bei 25 % der Patienten (7 von 28 Patienten) deutlich schlechter anmuten lässt.(36) Auch eine Phase-II-Studie von Ben-Josef et al. konnte ein deutlich verbessertes Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben zeigen (2-Jahres progressionsfreies und Gesamtüberleben um 59 % und 30 % verbessert) bei Patienten mit dosisesskalierter RCT bis 55 Gy.(75) Und eine Studie von Chang et al., in welcher ähnlich wie in dieser Studie eine RCT (mit ≥ 61 Gy) mit helikaler Tomotherapie und eine Chemotherapie mit Gemcitabine durchgeführt wurde, zeigte ebenfalls ein sehr gutes Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben von 22.5 und 14 Monaten sowie keine gastrointestinalen Toxizitäten > Grad 3.(76) In einer anderen Phase-II-Studie wurde bei Patienten mit nicht-resektablem Pankreaskarzinom

eine Induktionschemotherapie gefolgt von einer RCT (mit $\leq 59,4$ Gy) durchgeführt und es konnte ein medianes Gesamtüberleben von 14 Monaten festgestellt werden.(77)

Obwohl sich das Gesamtüberleben verbessert hat, sind die Regressionsraten und das progressionsfreie Überleben in unserer Studie noch nicht zufriedenstellend. Dies ist möglicherweise intrafraktionellen Unterschieden bezüglich der Lage der Oberbauchorgane aufgrund atemabhängiger Veränderungen und einer zu geringen Bestrahlungsdosis geschuldet. Eine Studie an gesunden Probanden, die den Atem anhalten sollten und anschließend eine MRT des Oberbauches erhalten haben, zeigte, dass selbst in Atemruhelage eine erhebliche Bewegung der Oberbauchorgane durch die passive Bewegung des Diaphragmas stattfindet.(78) Auch in anderen Studien wurde eine atemabhängige Bewegung der Organe mittels verschiedener bildgebender Verfahren wie dem Ultraschall, der MRT oder der 4D-CT festgestellt.(79-82) Das 4D-CT ist ein Verfahren, bei welchem dem statischen CT-Datensatz Informationen über Zeit und Bewegung hinzugefügt werden und so dynamische Prozesse im Inneren des Körpers visualisiert und analysiert werden können. Es kommt trotzdem noch zu erheblichen Verschiebungen zwischen den erstellten Bestrahlungsplänen und dem tatsächlichen Bestrahlungsfeld. Dies erschwert in einigen Fällen die genaue Bestimmung des Zielvolumens. In der vorliegenden Arbeit wurde, wenn möglich und verfügbar, ein FDG-PET zur Strahlentherapieplanung und GTV-Berechnung durchgeführt. Durch die lange Dauer der Untersuchung und die Anreicherung des FDG in bestimmten Geweben, können in einigen Fällen bereits Informationen über atemabhängige Organbewegungen erhoben werden, allerdings ist die Technik der 3D-PET-CT ebenfalls nicht ausreichend. In einer aktuellen Studie von Kishi et al. konnte herausgefunden werden, dass ein 4D-PET-CT verglichen mit einer konventionellen 3D-PET-CT zu einem größeren GTV und einem kleineren ITV (Internal Target Volume = Erweiterung des CTV bei „internen Bewegungen“ wie z. B. Organverschiebungen durch Atmung) führt.(74) Mit einer noch genaueren Lagebestimmung der OAR wäre eine RCT mit höheren Bestrahlungsdosen bei gleichzeitiger verbesserter Schonung der umliegenden Organe möglich. Verschiedene Studien zum dosimetrischen Vergleich und den Unterschieden hinsichtlich der Toxizität bei der Nutzung von verschiedenen Bestrahlungsgeräten (3D-CRT, IMRT, RapidArc/VMAT) zeigten, dass jeweils IMRT, RAPIDArc bzw. VMAT der 3D-CRT überlegen waren. Zum einen wurden die OAR besser geschont, somit traten in der RapidArc/IMRT Technik verglichen mit der 3D-CRT

weniger hochgradige Toxizitäten auf, zum anderen war die Bestrahlungsdauer in der VMAT deutlich kürzer, was die Verabreichung höherer Strahlendosen bis 59.5 Gy ermöglichte.(83-85)

Häufig ist eine Dosisescalation bei der Bestrahlung des Oberbauchs durch die Nähe zum Magen und Duodenum eingeschränkt. Die Datenlage zur Strahlendosis an OAR und die Korrelation mit dem Auftreten von Toxizitäten ist widersprüchlich. Eine fehlende Korrelation der DVH-Parameter des Dünndarms und akuten Toxizitäten > Grad 2 nach einer intensitätsmodulierten RT beschreibt eine klinische Studie von Xu et al., die die präoperative RCT beim Rektumkarzinom untersucht hat.(86) Eine aktuelle Studie von Verma et al. aus dem Jahr 2017 zu radiologischen Auswirkungen auf das Duodenum bei RCT des Pankreaskarzinoms zeigt ebenfalls keine Korrelation der klinischen Toxizitäten mit den DVH-Parametern oder den histopathologischen Schäden des Duodenums. Es konnte aber die duodenale, morphologische Defektgröße mit der Höhe der mittleren Bestrahlungsdosis am Duodenum korreliert werden.(87) Toxizitäten > Grad 2 treten am Duodenum vor allem ab einer Dosis-Volumen-Verteilung von $V(55\text{Gy})$ auf > 1ml Organewebe auf, wie eine Studie von Kelly et al zeigt.(88) Es ist bekannt, dass vorangegangene Operationen oder die Gabe von Chemotherapeutika die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Toxizitäten bei Bestrahlung erhöhen.(89) Bei der Kombination von Gemcitabine ±Erlotinib mit einer RT zur Therapie des Pankreaskarzinoms, scheinen die zusätzliche Gabe von Erlotinib und der DVH-Parameter $V25\text{Gy}$ des Duodenums als prädiktiv für die Entwicklung von Toxizitäten \geq Grad 3 zu gelten.(90) Die QUANTEC (quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic) besagt, dass ab einer Dosis von > 15 Gy am Dünndarm an > 120ml Organvolumen die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen der Bestrahlung deutlich ansteigt. Allerdings basiert diese Aussage vor allem auf DVH-Analysen von bestrahlten Patienten mit Rektum- und Zervixkarzinom.(89) In unserer Studie war die Dosis am Duodenum bei allen Patienten > 15 Gy, bei einigen sogar in großen Organvolumina und trotzdem keine signifikante Korrelation mit hochgradigen Toxizitäten bemerkbar. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den DVHs der Risikoorgane und dem Auftreten von hochgradigen akuten Toxizitäten dargestellt werden. Bei Bestrahlung an der Tomotherapie mit täglicher bildgebender Kontrolle scheint es möglich und für Patienten gut tolerierbar, die von der QUANTEC angegebenen Dosislimitierungen zu überschreiten. Dies steht im Kontrast zu den von Ben-Josef evaluierten Daten und

Ergebnissen mit dem Auftreten dosislimitierender Toxizitäten ab einer Bestrahlungsdosis von > 55 Gy.(75) Allerdings wurden dort keine Angaben zur Durchführung einer täglichen Bildgebung vor der RT zur Lagekontrolle gemacht, was einen bedeutenden Unterschied zu der hier vorliegenden und anderen aufgeführten Studien, die eine gute Toleranz des Patienten bei hohen Bestrahlungsdosen aufwiesen, darstellt.

Bei der Analyse der DVH-Parameter der Milz konnten signifikante Zusammenhänge mit unterschiedlichen Toxizitäten festgestellt werden. Die Milz ist bisher ein wenig beachtetes Organ in der Strahlentherapie. Trip et al. fanden heraus, dass bei einer Bestrahlung eines Magenkarzinoms, eine nicht unerhebliche Strahlendosis auch die Milz trifft und diese dadurch zunehmend an Volumen verliert. In der Studie kam es zu vermehrtem Auftreten von Pneumonien und Sepsis, möglicherweise assoziiert mit einer funktionellen Hyposplenie.(91) Eine ausgeprägte Lymphopenie im Anschluss an eine RCT gilt als unabhängiger Parameter für ein schlechteres Gesamtüberleben. Außerdem ist eine höhere Strahlenbelastung der Milz mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Lymphopenie verbunden. Die meisten Studien beschränken sich dabei allerdings auf die Lymphopenie als hämatologische Toxizität und nehmen keine weiteren hämatologischen Laborparameter in die Analyse mit auf.(92-94) Auch die Bestrahlungstechnik scheint einen Einfluss auf die Entstehung einer verminderten Lymphozytenzahl nach der RT zu haben. Ein Vergleich von konventioneller 3D-CRT mit SBRT bei lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zeigt deutlich seltenere Lymphopenien einen Monat nach Bestrahlung bei den Patienten, die mit SBRT-Technik bestrahlt wurden.(95) In der hier vorliegenden Studie wurden nur die Korrelationen der DVH-Parameter der Milz mit verschiedenen Toxizitäten verglichen und nicht mit dem Auftreten einer schweren Lymphopenie nach RT. Eine Erklärung der aufgetretenen Zusammenhänge bleibt ausstehend. Es konnten in der univariaten Analyse keine Relationen zwischen der Milzdosis bei RT und den onkologischen Behandlungsergebnissen (progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben) hergestellt werden. Die Milz stellt somit ein Organ des Oberbauchs dar, das möglicherweise zur Quantifizierung der Dosisbelastung, die mit allgemeinen Symptomen wie Anorexie und Fatigue assoziiert ist, herangezogen werden sollte.

21 der 28 Patienten der hier durchgeführten Studie klagten über Übelkeit und sechs davon hatten Nausea \geq Grad 2. Viele der Patienten waren medikamentös vorbehandelt

mit 5-Hydroxytryptamine-3 Rezeptorantagonist (Ondansetron) (n=9), Dexamethason (n=2) und Metoclopramid (n=6). Übelkeit tritt häufig als Nebenwirkung bei Bestrahlung der Organe des Oberbauches auf. Zusätzlich gelten eine vorangegangene Chemotherapie und die Größe des Bestrahlungsfeldes als prognostische Faktoren für das Auftreten strahleninduzierter Emesis.(96) In einer placebokontrollierten randomisierten Studie der National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group wurde die Gabe von Ondansetron allein mit der Kombination von Ondansetron mit Dexamethason zur Prophylaxe strahleninduzierter Nausea und Emesis bei einer RT der Oberbauchorgane mit ≥ 15 Fraktionen verglichen und es zeigte sich zwar kein prophylaktischer Vorteil, jedoch im Gesamtverlauf der Studie ein selteneres Auftreten von Erbrechen und Übelkeit während der Bestrahlung.(97)

Ein Parameter in dieser Studie, der signifikant mit den onkologischen Behandlungsergebnissen korreliert, war der Tumormarker CA 19-9, obwohl die Patienten im Vergleich zu anderen Studien hohe Ausgangswerte hatten (18 von 22 Patienten: CA 19-9 vor RT > 90 U/ml). Diese Patienten gehörten somit nicht zur von Vainshtein beschriebenen, günstigen prognostischen Gruppe mit prätherapeutischen CA 19-9 Werten von < 90 U/ml.(98) Die prätherapeutischen CA 19-9 Werte sind prognostische Faktoren für das progressionsfreie und das Gesamtüberleben bei inoperablem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom.(99) In der hier vorliegenden Studie konnte der Abfall des CA 19-9 mit einem verbesserten Gesamtüberleben und vermindertem Auftreten eines Lokalrezidivs korreliert werden. Koom et al. kamen in ihrer Studie zu ähnlichen Ergebnissen wie hier. Sie verglichen die CA 19-9-Werte vor und nach RCT und stellten fest, dass ein Abfall von ≤ 40 % mit einem deutlich schlechteren Gesamtüberleben einhergegangen ist.(100) Somit könnte CA 19-9 zum einen als Biomarker zur Identifizierung von geeigneten Patienten zur dosisesskalierten RCT genutzt werden und zum anderen bei einem ausreichenden Abfall prä- und postradiotherapeutisch als Prognosefaktor dienen.

Die hier vorliegende Arbeit hat einige Einschränkungen, die berücksichtigt werden sollten. Es handelt sich um eine retrospektive Studie. Zwar wurden alle Patienten im Rahmen eines klinikinternen Standardprogramms therapiert und alle in Frage kommenden Patienten evaluiert, aber genaue Kriterien zum Patientenein- und -ausschluss sowie eine standardisierte Behandlungsabfolge waren zum Teil nicht zufriedenstellend evaluierbar. Dadurch kam es zu einer großen Heterogenität der

Patientenkohorte. Es wurden sowohl Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht operablem Pankreaskarzinom als auch Patienten mit primär reseziertem, lokal rezidiertem Pankreaskarzinom und sogar einige Patienten mit diagnostizierten Fernmetastasen eingeschlossen. Allerdings sind sich die beiden ersten Gruppen bezüglich der Prognose und der onkologischen Behandlungsergebnisse sehr ähnlich und die univariate Analyse hat ergeben, dass keine signifikante Korrelation zwischen der Diagnose von Fernmetastasen vor RT und den Parametern progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben besteht.

Mit insgesamt 28 Patienten handelt es sich um eine kleine Kohorte, was leider keine multivariate Analyse möglich machte, da durch die kleinen Fallzahlen der einzelnen Untergruppen die Ergebnisse verfälscht worden wären.

Das progressionsfreie Überleben war in unserer Studie kurz und zeigt, dass weitere Untersuchungen zur RCT beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom notwendig sind. Eine Hyperthermiebehandlung vor der RCT könnte durch die Erwärmung der Tumorregion die Wirksamkeit der RCT verstärken. Auch die Wirkung der herkömmlichen Chemotherapie könnte durch eine erhöhte Zytotoxizität und verminderte Reparaturmechanismen der DNA verstärkt werden.(101) Die Studienlage zur Kombination der Hyperthermie mit einer RCT beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom ist jedoch dünn. In einer Studie von Maluta et al. wurde durch die Addition von Hyperthermie zur RCT bei der Therapie des Pankreaskarzinoms ein verbessertes Gesamtüberleben und kein vermehrtes Auftreten von Toxizitäten festgestellt.(102)

Auch könnte intensivierete Forschung zur Weiterentwicklung medikamentöser Strategien helfen, ein besseres Ansprechen und eine verminderte Lokalrezidivrate nach RCT zu erreichen.(103) Die angesprochene Verbesserung der bildgebenden Technik mit der Möglichkeit zu einer atemabhängigen Analyse und die selektive Dosiserhöhung in morphologisch als Hochrisikoorgan eingestuften Regionen könnten ebenfalls in weiterführenden Studien untersucht werden. Die gute Verträglichkeit, trotz der hohen Bestrahlungsdosen bei kleinen bestrahlten Volumina, ermöglicht es, auch bei nicht resektablen oder borderline-resektablen Pankreastumoren eine RCT durchzuführen. Es könnte beispielsweise nur ein durch Tumorgewebe verlegtes Gefäß mit höherer Dosis bestrahlt werden, anstatt des gesamten Organs. Dies würde zu einer besseren

Diskussion

Toleranz durch den Patienten führen und gleichzeitig im besten Fall eine anschließende chirurgische Resektion ermöglichen.(104, 105)

Aus der hier vorliegenden Arbeit lässt sich, wie auch schon in vorangegangenen vergleichbaren Studien gezeigt werden konnte, schlussfolgern, dass mit einer RCT möglicherweise das Gesamtüberleben verbessert werden kann. Außerdem scheint die täglich mittels Bildgebung kontrollierte RCT beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom relativ sicher zu sein. Bezüglich der Risikoorgane lässt sich sagen, dass keine signifikante Korrelation zwischen den DVH und höhergradigen Toxizitäten besteht, aber möglicherweise die Milz als Risikoorgan des Oberbauches bei hochdosierter RT des Pankreaskarzinoms in Betracht gezogen werden sollte. Der Tumormarker CA 19-9 gilt möglicherweise als Biomarker zur Stratifizierung der zur Verfügung stehenden Behandlungsmethoden.

Literaturverzeichnis

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2015;65(2):87-108.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
3. Vera R, Dotor E, Feliu J, Gonzalez E, Laquente B, Macarulla T, et al. SEOM Clinical Guideline for the treatment of pancreatic cancer (2016). *Clin Transl Oncol*. 2016;18(12):1172-8.
4. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(44):9694-705.
5. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013;62(3):339-47.
6. Artinyan A, Soriano PA, Prendergast C, Low T, Ellenhorn JD, Kim J. The anatomic location of pancreatic cancer is a prognostic factor for survival. *HPB (Oxford)*. 2008;10(5):371-6.
7. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1605-17.
8. Rickes S, Unkrodt K, Neye H, Ocran KW, Wermke W. Differentiation of pancreatic tumours by conventional ultrasound, unenhanced and echo-enhanced power Doppler sonography. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(11):1313-20.
9. Miura F, Takada T, Amano H, Yoshida M, Furui S, Takeshita K. Diagnosis of pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2006;8(5):337-42.
10. Andersson R, Vagianos CE, Williamson RC. Preoperative staging and evaluation of resectability in pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2004;6(1):5-12.
11. Muller MF, Meyenberger C, Bertschinger P, Schaer R, Marincek B. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology*. 1994;190(3):745-51.
12. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P, Group EGW. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii33-40.
13. Greene, Frederick L., Carolyn C. Compton, April G. Fritz, and American Joint Committee on Cancer Content Provider. *AJCC Cancer Staging Atlas*. 2006. Web. p. 155-163
14. Practice Guidelines in Oncology for Pancreatic Adenocarcinoma-v.1: National Comprehensive Cancer Network; 2011 [cited 2017 April 4th]. Available from: <http://www.nccn.org>.
15. S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 1.0: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF); 2013 [cited 2017 April 4th]. Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
16. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007;297(3):267-77.

17. Riediger H, Keck T, Wellner U, zur Hausen A, Adam U, Hopt UT, et al. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(7):1337-44.
18. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(2).
19. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1817-25.
20. Huguet F, Goodman KA, Azria D, Racadot S, Abrams RA. Radiotherapy technical considerations in the management of locally advanced pancreatic cancer: American-French consensus recommendations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(5):1355-64.
21. Huguet F, Mukherjee S, Javle M. Locally advanced pancreatic cancer: the role of definitive chemoradiotherapy. *Clinical oncology.* 2014;26(9):560-8.
22. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2011;378(9791):607-20.
23. Greene FL CC, April GF and American Joint Committee on Cancer Content Provider. 2006.
24. Hurt CN, Mukherjee S, Bridgewater J, Falk S, Crosby T, McDonald A, et al. Health-Related Quality of Life in SCALOP, a Randomized Phase 2 Trial Comparing Chemoradiation Therapy Regimens in Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(4):810-8.
25. Reese AS, Lu W, Regine WF. Utilization of intensity-modulated radiation therapy and image-guided radiation therapy in pancreatic cancer: is it beneficial? *Semin Radiat Oncol.* 2014;24(2):132-9.
26. Huguet F, Andre T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2007;25(3):326-31.
27. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Das P, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer-Am Cancer Soc.* 2007;110(1):47-55.
28. Faisal F, Tsai HL, Blackford A, Olino K, Xia C, De Jesus-Acosta A, et al. Longer Course of Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiation Favors Better Survival Outcomes for Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Am J Clin Oncol.* 2016;39(1):18-26.
29. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(4):317-26.
30. Huguet F, Girard N, Guerche CS, Hennequin C, Mornex F, Azria D. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2009;27(13):2269-77.
31. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouche O, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine

- alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1592-9.
32. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1200-10.
 33. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, Xiong HQ, Crane CH, Wang H, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(8):1035-46.
 34. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil--an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1985;3(3):373-8.
 35. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2016;315(17):1844-53.
 36. Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, Chen HC, Rao A, Das P, et al. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(4):755-65.
 37. Loehrer PJ, Sr., Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(31):4105-12.
 38. Vargo JA, Heron DE. Editorial: Clinical Application of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT): Cranium to Prostate. *Front Oncol*. 2015;5:266.
 39. Habermehl D, Combs SE. [Stereotactic body radiotherapy for the treatment of hepatocellular cancer. Pooled analysis of two phase I/II trials]. *Strahlenther Onkol*. 2013;189(12):1051-3.
 40. Habermehl D, Herfarth KK, Bermejo JL, Hof H, Rieken S, Kuhn S, et al. Single-dose radiosurgical treatment for hepatic metastases--therapeutic outcome of 138 treated lesions from a single institution. *Radiation oncology (London, England)*. 2013;8:175.
 41. Brunner TB, Nestle U, Grosu AL, Partridge M. SBRT in pancreatic cancer: what is the therapeutic window? *Radiother Oncol*. 2015;114(1):109-16.
 42. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, Park CK, Weber JM, Mellon EA, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(3):516-22.
 43. Tozzi A, Comito T, Alongi F, Navarra P, Iftode C, Mancosu P, et al. SBRT in unresectable advanced pancreatic cancer: preliminary results of a mono-institutional experience. *Radiation oncology (London, England)*. 2013;8:148.
 44. Trakul N, Koong AC, Chang DT. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of pancreatic cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2014;24(2):140-7.
 45. Combs SE. Individualized radiotherapy (iRT) concepts for locally advanced pancreatic cancer (LAPC): indications and prognostic factors. *Langenbeck's archives of surgery*. 2015;400(7):749-56.

46. Bittner MI, Grosu AL, Brunner TB. Comparison of toxicity after IMRT and 3D-conformal radiotherapy for patients with pancreatic cancer - a systematic review. *Radiother Oncol.* 2015;114(1):117-21.
47. Kim EJ, Ben-Josef E, Herman JM, Bekaii-Saab T, Dawson LA, Griffith KA, et al. A multi-institutional phase 2 study of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin with radiation therapy in patients with pancreatic cancer. *Cancer-Am Cancer Soc.* 2013;119(15):2692-700.
48. Cho SW, Tzeng CW, Johnston WC, Cassera MA, Newell PH, Hammill CW, et al. Neoadjuvant radiation therapy and its impact on complications after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP). *HPB (Oxford).* 2014;16(4):350-6.
49. Cassinotto C, Mouries A, Lafourcade JP, Terrebonne E, Belleanne G, Blanc JF, et al. Locally advanced pancreatic adenocarcinoma: reassessment of response with CT after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. *Radiology.* 2014;273(1):108-16.
50. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer-Am Cancer Soc.* 1987;59(12):2006-10.
51. Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, Winter JM, Callister MD, Haddock MG, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(4):981-90.
52. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Cuvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg.* 1999;230(6):776-82; discussion 82-4.
53. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2001;358(9293):1576-85.
54. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitemeier RJ, Rubin J, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer-Am Cancer Soc.* 1981;48(8):1705-10.
55. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *Gastrointestinal Tumor Study Group. J Natl Cancer Inst.* 1988;80(10):751-5.
56. Chang DT, Schellenberg D, Shen J, Kim J, Goodman KA, Fisher GA, et al. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer-Am Cancer Soc.* 2009;115(3):665-72.
57. Didolkar MS, Coleman CW, Brenner MJ, Chu KU, Olexa N, Stanwyck E, et al. Image-guided stereotactic radiosurgery for locally advanced pancreatic adenocarcinoma results of first 85 patients. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(10):1547-59.
58. Hoyer M, Roed H, Sengelov L, Traberg A, Ohlhuis L, Pedersen J, et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol.* 2005;76(1):48-53.
59. Koong AC, Christofferson E, Le QT, Goodman KA, Ho A, Kuo T, et al. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a

- stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(2):320-3.
60. Mahadevan A, Jain S, Goldstein M, Miksad R, Pleskow D, Sawhney M, et al. Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(3):735-42.
61. Schellenberg D, Goodman KA, Lee F, Chang S, Kuo T, Ford JM, et al. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(3):678-86.
62. Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C, Chun CL, Columbo LA, Ford JM, et al. Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(1):181-8.
63. Seo Y, Kim MS, Yoo S, Cho C, Yang K, Yoo H, et al. Stereotactic body radiation therapy boost in locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(5):1456-61.
64. Bai YR, Wu GH, Guo WJ, Wu XD, Yao Y, Chen Y, et al. Intensity modulated radiation therapy and chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: results of feasibility study. *World J Gastroenterol.* 2003;9(11):2561-4.
65. Ben-Josef E, Shields AF, Vaishampayan U, Vaitkevicius V, El-Rayes BF, McDermott P, et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and concurrent capecitabine for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(2):454-9.
66. Fuss M, Wong A, Fuller CD, Salter BJ, Fuss C, Thomas CR. Image-guided intensity-modulated radiotherapy for pancreatic carcinoma. *Gastrointestinal cancer research : GCR.* 2007;1(1):2-11.
67. Milano MT, Chmura SJ, Garofalo MC, Rash C, Roeske JC, Connell PP, et al. Intensity-modulated radiotherapy in treatment of pancreatic and bile duct malignancies: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(2):445-53.
68. Wilkowski R, Thoma M, Bruns C, Duhmke E, Heinemann V. Combined chemoradiotherapy for isolated local recurrence after primary resection of pancreatic cancer. *Jop.* 2006;7(1):34-40.
69. Karnofsky DA BJ. *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer.* M MacLeod, Ed, Evaluation of Chemotherapeutic Agents, Columbia University Press, New York. 1949:196.
70. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
71. Sinn M, Ganeshan R, Graf R, Pelzer U, Stieler JM, Striefler JK, et al. Intensity-modulated and image-guided radiotherapy in patients with locally advanced inoperable pancreatic cancer after preradiation chemotherapy. *TheScientificWorldJournal.* 2014;2014:452089.
72. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0: U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health, National Cancer Institute 2009 [cited 2017 March 2nd]. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
73. Eisenhauer EA TP, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer.* 2009;45(2):228-47.

74. Kishi T, Matsuo Y, Nakamura A, Nakamoto Y, Itasaka S, Mizowaki T, et al. Comparative evaluation of respiratory-gated and ungated FDG-PET for target volume definition in radiotherapy treatment planning for pancreatic cancer. *Radiother Oncol.* 2016;120(2):217-21.
75. Ben-Josef E, Schipper M, Francis IR, Hadley S, Ten-Haken R, Lawrence T, et al. A phase I/II trial of intensity modulated radiation (IMRT) dose escalation with concurrent fixed-dose rate gemcitabine (FDR-G) in patients with unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(5):1166-71.
76. Chang JS, Wang ML, Koom WS, Yoon HI, Chung Y, Song SY, et al. High-dose helical tomotherapy with concurrent full-dose chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(5):1448-54.
77. Fiore M, Ramella S, Valeri S, Caputo D, Floreno B, Trecca P, et al. Phase II study of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in patients with borderline resectable and unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Sci Rep.* 2017;7:45845.
78. Lens E, Gurney-Champion OJ, Tekelenburg DR, van Kesteren Z, Parkes MJ, van Tienhoven G, et al. Abdominal organ motion during inhalation and exhalation breath-holds: pancreatic motion at different lung volumes compared. *Radiother Oncol.* 2016;121(2):268-75.
79. Akimoto M, Nakamura M, Nakamura A, Mukumoto N, Kishi T, Goto Y, et al. Inter- and intrafractional variation in the three-dimensional positions of pancreatic tumors due to respiration under real-time monitoring. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics.*
80. Bryan PJ, Custar S, Haaga JR, Balsara V. Respiratory movement of the pancreas: an ultrasonic study. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine.* 1984;3(7):317-20.
81. Kim YS, Park SH, Ahn SD, Lee JE, Choi EK, Lee SW, et al. Differences in abdominal organ movement between supine and prone positions measured using four-dimensional computed tomography. *Radiother Oncol.* 2007;85(3):424-8.
82. Feng M, Balter JM, Normolle D, Adusumilli S, Cao Y, Chenevert TL, et al. Characterization of Pancreatic Tumor Motion Using Cine- MRI: Surrogates for Tumor Position Should be Used with Caution. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2009;74(3):884-91.
83. Jin L, Wang R, Jiang S, Yue J, Liu T, Dou X, et al. Dosimetric and clinical toxicity comparison of critical organ preservation with three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and RapidArc for the treatment of locally advanced cancer of the pancreatic head. *Curr Oncol.* 2016;23(1):e41-8.
84. Nabavizadeh N, Simeonova AO, Waller JG, Romer JL, Monaco DL, Elliott DA, et al. Volumetric-modulated arc radiotherapy for pancreatic malignancies: dosimetric comparison with sliding-window intensity-modulated radiotherapy and 3-dimensional conformal radiotherapy. *Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists.* 2014;39(3):256-60.
85. Lee KJ, Yoon HI, Chung MJ, Park JY, Bang S, Park SW, et al. A Comparison of Gastrointestinal Toxicities between Intensity-Modulated Radiotherapy and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Pancreatic Cancer. *Gut and liver.* 2016;10(2):303-9.
86. Xu B, Guo Y, Chen Y, Lu H, Tang T, Yue Z, et al. Is the irradiated small bowel volume still a predictor for acute lower gastrointestinal toxicity during preoperative concurrent chemo-radiotherapy for rectal cancer when using intensity-modulated radiation therapy? *Radiation oncology (London, England).* 2015;10:257.

87. Verma V, Lazenby AJ, Zheng D, Bhirud AR, Ly QP, Are C, et al. Dosimetric parameters correlate with duodenal histopathologic damage after stereotactic body radiotherapy for pancreatic cancer: Secondary analysis of a prospective clinical trial. *Radiother Oncol.* 2017;122(3):464-9.
88. Kelly P, Das P, Pinnix CC, Beddar S, Briere T, Pham M, et al. Duodenal toxicity after fractionated chemoradiation for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(3):e143-9.
89. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Li XA, Ten Haken RK, et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S101-7.
90. Huang J, Robertson JM, Ye H, Margolis J, Nadeau L, Yan D. Dose-volume analysis of predictors for gastrointestinal toxicity after concurrent full-dose gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(4):1120-5.
91. Trip AK, Sikorska K, van Sandick JW, Heeg M, Cats A, Boot H, et al. Radiation-induced dose-dependent changes of the spleen following postoperative chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiother Oncol.* 2015;116(2):239-44.
92. Chadha AS, Liu G, Chen HC, Das P, Minsky BD, Mahmood U, et al. Does Unintentional Splenic Radiation Predict Outcomes After Pancreatic Cancer Radiation Therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(2):323-32.
93. Grossman SA, Ellsworth S, Campian J, Wild AT, Herman JM, Laheru D, et al. Survival in Patients With Severe Lymphopenia Following Treatment With Radiation and Chemotherapy for Newly Diagnosed Solid Tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(10):1225-31.
94. Wild AT, Ye X, Ellsworth SG, Smith JA, Narang AK, Garg T, et al. The Association Between Chemoradiation-related Lymphopenia and Clinical Outcomes in Patients With Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2015;38(3):259-65.
95. Wild AT, Herman JM, Dholakia AS, Moinigi S, Lu Y, Rosati LM, et al. Lymphocyte-Sparing Effect of Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Unresectable Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(3):571-9.
96. Radiation-induced emesis: a prospective observational multicenter Italian trial. The Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44(3):619-25.
97. Wong RK, Paul N, Ding K, Whitehead M, Brundage M, Fyles A, et al. 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist with or without short-course dexamethasone in the prophylaxis of radiation induced emesis: a placebo-controlled randomized trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (SC19). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2006;24(21):3458-64.
98. Vainshtein JM, Schipper M, Zalupski MM, Lawrence TS, Abrams R, Francis IR, et al. Prognostic significance of carbohydrate antigen 19-9 in unresectable locally advanced pancreatic cancer treated with dose-escalated intensity modulated radiation therapy and concurrent full-dose gemcitabine: analysis of a prospective phase 1/2 dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(1):96-101.
99. Micke O, Bruns F, Kurowski R, Horst E, deVries AF, Hausler JW, et al. Predictive value of carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer treated with radiochemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(1):90-7.

Literaturverzeichnis

100. Koom WS, Seong J, Kim YB, Pyun HO, Song SY. CA 19-9 as a predictor for response and survival in advanced pancreatic cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(4):1148-54.
101. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol.* 2002;3(8):487-97.
102. Maluta S, Schaffer M, Pioli F, Dall'oglio S, Pasetto S, Schaffer PM, et al. Regional hyperthermia combined with chemoradiotherapy in primary or recurrent locally advanced pancreatic cancer : an open-label comparative cohort trial. *Strahlenther Onkol.* 2011;187(10):619-25.
103. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet.* 2016;388(10041):248-57.
104. Wang LS, Shaikh T, Handorf EA, Hoffman JP, Cohen SJ, Meyer JE. Dose escalation with a vessel boost in pancreatic adenocarcinoma treated with neoadjuvant chemoradiation. *Practical radiation oncology.* 2015;5(5):e457-63.
105. Bahra M, Pratschke J, Klein F, Neuhaus P, Boas-Knoop S, Puhl G, et al. Cytoreductive Surgery for Pancreatic Cancer Improves Overall Outcome of Gemcitabine-Based Chemotherapy. *Pancreas.* 2015;44(6):930-6.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Publikation 1: Luetz A, Weiss B, Penzel T, Fietze I, Glos M, Wernecke KD, Bluemke B, Dehn AM, Willemeit T, Finke A, Spies C., Feasibility of noise reduction by a modification in ICU environment. , *Physiol Meas.* 2016 ;37(7):1041-55

Publikation 2: Zschaeck S, Blümke B, Wust P, Kaul D, Bahra M, Riess H, Klein F, Sinn M, Pelzer U, Budach V, Ghadjar P, Dose-escalated radiotherapy for unresectable or locally recurrent pancreatic cancer: Dose volume analysis, toxicity and outcome of 28 consecutive patients. *PLoS One.* 2017 ;12(10):e0186341

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Bibiana Blümke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Dosiseskalierte Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom mittels helikaler Tomotherapie** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Bibiana Blümke hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Zschaeck S, Blümke B, Wust P, Kaul D, Bahra M, Riess H, Klein F, Sinn M, Pelzer U, Budach V, Ghadjari P, Dose-escalated radiotherapy for unresectable or locally recurrent pancreatic cancer: Dose volume analysis, toxicity and outcome of 28 consecutive patients. PLoS One. 2017;12(10):e0186341

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

- Datenerfassung und -auswertung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Pirus Ghadjar für die zuverlässige Betreuung, das konstruktive Feedback, das unverzügliche Beantworten von Fragen sowie den unermüdlichen Ansporn.

Weiterhin gebührt besonderer Dank Herrn Dr. Sebastian Zschaeck für die Hilfestellung bei biometrischen und statistischen Fragen sowie Auskünften rund um das Thema Strahlentherapie.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. Waldemar Wlodarczyk und bei Annelie Biallas für die organisatorische Unterstützung bedanken.

Ich danke allen, die mich während des Studiums und der Doktorarbeit unterstützt haben, insbesondere meiner Familie und meinen Freunden für ihre Motivationsarbeit.