

Radiotherapie bei schmerzhaften Metastasen

Konzept und Vorgehen in der klinischen Praxis

Die Palliativmedizin legt den Fokus auf die Symptomkontrolle. Hierbei spielen Schmerzen fast immer eine Rolle, und deren Kontrolle kann sich schwierig gestalten. Die häufigsten tumorbedingten Schmerzen entstehen durch Knochenmetastasen. Im Folgenden beleuchten wir die Hintergründe und das Vorgehen in der klinischen Praxis der palliativ analgetischen Radiotherapie.

THOMAS ISELI, LUDWIG PLASSWILM

SZO 2019; 5: 17–20.



Thomas Iseli



Ludwig Plasswilm

Tumorerkrankungen führen in fortgeschrittenem Stadium häufig zu ossären Metastasen. Als Komplikation drohen «skeletal-related events» (SRE) wie Schmerzen, pathologische Frakturen oder gar eine Myelomkompression. Die Prävalenz, ausgehend von soliden Karzinomen an schmerzhaften Knochenmetastasen des Achsenskelettes zu leiden, beträgt bis zu 80% (1). Lokale Infiltration relevanter Strukturen oder Metastasen können zu Schmerzen und somit Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Aufgrund der Prävalenz und häufiger Indikation zu einer Therapie konzentriert sich diese Übersichtsarbeit auf ossäre Metastasen.

Die Grundprinzipien zur Indikationsstellung und Behandlung lassen sich auf andere Krankheitssituationen übertragen. Die Radiotherapie ist eine etablierte Behandlung zur Analgesie bei schmerzhaften Metastasen und lokaler Langzeitkontrolle des Tumors. Im längerfristigen Verlauf fördert sie die Sklerosierung der bestrahlten Knochen und trägt somit zur Verbesserung der ossären Stabilität bei.

Grundlagen der Radiotherapie

Bekanntermassen liegt die Wirkungsweise der Radiotherapie in der Übertragung von Energie auf die Zel-

len. Hierbei beschreibt die Energiedosis den Anteil an Strahlenenergie, die von den Zellen absorbiert wird, gemessen in Gray (Gy). Die Ionisation und die Anregung von Molekülen führt über direkte oder indirekte Mechanismen zu Protein- und DNA-Schäden. Hiervon sind verschiedene Zellbestandteile wie die Zellmembran, Chromosomen, Mitochondrien oder der Zellkern betroffen. Als gravierendste Form treten DNA-Doppelstrangbrüche auf. Verschiedene Faktoren beeinflussen die Tumorkontrolle bei Radiotherapie, unter anderem die Tumorgrosse, die Strahlensensibilität der Tumorzellen sowie die Gesamtdosis, die Fraktionierung und die Gesamtbehandlungszeit der Bestrahlung (2). Die Radiotherapie erfolgt in kleineren täglichen Einzeldosen (in der Regel fünfmal pro Woche), bis die notwendige Gesamtdosis erreicht wird (Fraktionierung). Damit die Bestrahlungsdauer verkürzt werden kann, finden zunehmend akzelerierte Therapieschemata mit höherer täglicher Einzeldosis (Hypofraktionierung) ihre Anwendung. Als Maximalform präsentiert sich die Radiochirurgie, bei der mit einer Hochdosis-Einmalbestrahlung (Dosis meistens ≥ 12 Gy) eine Nekrose im Tumorgeewebe provoziert wird, um den Tumor zu eliminieren. Durch die der jeweiligen Therapiesituation angepassten Bestrahlungstechnik wird die Strahlenbelastung für das Normalgewebe auf ein Minimum begrenzt.

Bestrahlungstechnik und -planung Bestrahlungsplanung

Die hoch präzise Bestrahlung einer Metastase setzt die Reproduzierbarkeit der Lagerung des Patienten voraus. Es wird hierzu eine Planungs-Computertomografie in der Bestrahlungsposition durchgeführt. Diese dient als Grundlage zur Bestrahlungsvolumendefinition (Konturierung). Die Konturierungs-Software erlaubt ein Überlagern unterschiedlicher Bildgebungsmodalitäten zur Tumoridentifikation. Üblicher-

ABSTRACT

Radiotherapy in painful metastases

Bone metastases are the main cause for painful metastases. Radiotherapy is an established treatment modality with high response rate regarding pain reduction. There are different fraction regimens, which are all effective to relieve pain. Single fraction radiotherapy with a moderate dose leads more frequently to retreatment. New data show a significant benefit for suitable patients treated with stereotactic body radiotherapy in terms of pain relief and longterm pain control. Improved radiation techniques lead to better sparing of «organs at risk» and thus to less adverse effects.

Keywords: Radiotherapy, pain, metastases.

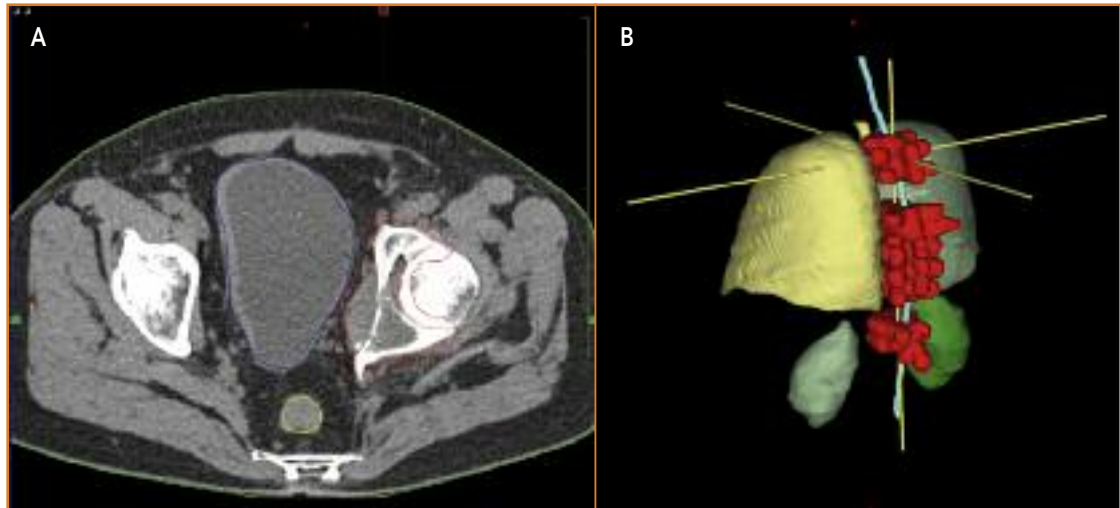


Abbildung 1:
A: Beispiel einer Zielvolumen-Definition einer ossären Metastase des Acetabulum links. Rosa: klinisches Zielvolumen, Rot: Planungs-Zielvolumen, Organs at risk: Blase (blau), Rektum (gelb)
B: 3D-Ansicht mehrerer Zielvolumina der Wirbelsäule. Rot: 3 Planungs-Zielvolumina, Organs at risk: linke Lunge (gelb), Nieren (dunkel- und hellgrün), Myelon (hellblau)

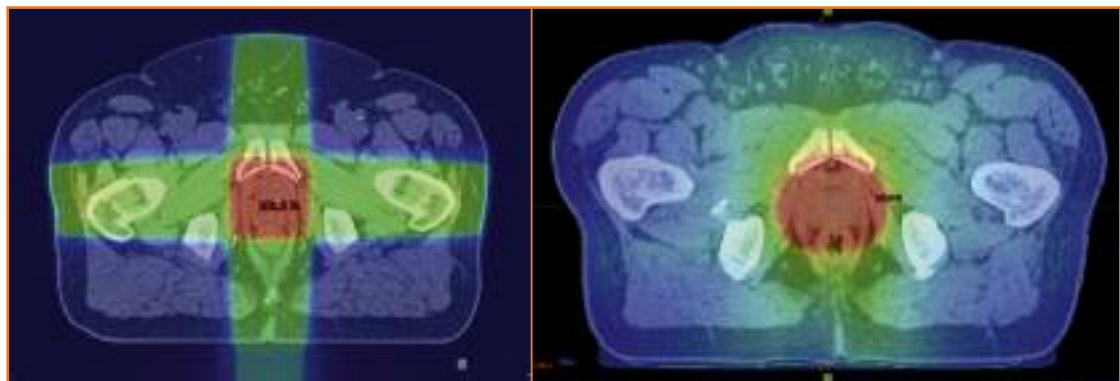


Abbildung 2:
Auswirkung der Bestrahlungstechnik auf die Dosisverteilung am Beispiel einer Bestrahlung der Prostata.
Links: 3D-CRT, Rechts: VMAT

weise werden PET oder MR-Bilder hinzugezogen, um in den Schichten der Planungs-CT ein dreidimensionales Metastasenvolumen zu definieren. Um die mögliche mikroskopische Ausbreitung des Tumors zu berücksichtigen, wird das Volumen in alle Richtungen erweitert und der Anatomie entsprechend angepasst (= klinisches Zielvolumen). In einem letzten Schritt

wird das Volumen erneut um einen Sicherheitssaum erweitert (= Planungs-Zielvolumen, *Abbildung 1*). Diese zusätzliche Erweiterung kompensiert räumliche Verschiebungen aufgrund von Lagerungsungenauigkeiten oder Bewegungen des Zielvolumens durch anatomische Verlagerungen wie Blasen- oder Darmfüllung.

Abkürzungen:

SBRT	stereotactic body radiotherapy
VMAT	volumetric modulated arc therapy
RCT	randomised clinical trials
SRE	skeletal-related events
MFRT	multiple fraction radiotherapy
SFRT	single fraction radiotherapy
QoL	quality of life
3D-CRT	3D conformal radiotherapy
IMRT	intensity modulated radiotherapy
BED	biological equivalent dose

Bestrahlungstechnik

Moderne Linearbeschleuniger, die bei der Bestrahlung zum Einsatz kommen, erzeugen Elektronen, die mit Magnetfeldern auf beinahe Lichtgeschwindigkeit beschleunigt werden. Das plötzliche Abbremsen der Teilchen führt zur Erzeugung von Gammastrahlung (Röntgenstrahlung). Neben der Wahl der Energie der Röntgenstrahlen spielt die gewählte Technik eine wichtige Rolle in der Optimierung der Bestrahlung. Eine technisch einfache Methode bildet die dreidimensional konformale Radiotherapie (3D-CRT), bei der mehrere formstarre Bestrahlungsfelder summiert

werden. Aus mehreren Winkeln gelangen sie zum Tumor und werden so gewählt, dass das Tumolvolumen abgedeckt und benachbarte Strukturen geschont werden (Abbildung 2).

Eine Steigerung der Bestrahlungsmodulation ist die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT). Hierbei wird zusätzlich die Strahlendosis innerhalb des Bestrahlungsfeldes variiert. Dadurch wird eine bessere Anpassung der Dosisverteilung an die Tumorform erreicht. Die fortschrittlichste Technik ist die intensitätsmodulierte Rotationstechnik (VMAT). Hierbei rotiert das Bestrahlungsgerät mit einer variablen Geschwindigkeit um den Patienten. Zeitgleich wird durch Einschieben und Zurückziehen von Metall-Lamellen des Multileaf-Kollimators die Form des Bestrahlungsfeldes fortlaufend an das Tumolvolumen angepasst. Dadurch resultiert bei erhaltener Zielvolumenabdeckung eine geringere Belastung der angrenzenden Organe und somit eine höhere Bestrahlungsplanqualität.

Therapiekonzepte

Dosiskonzepte und Ansprechen auf die Therapie

Die Radiotherapie erzielt gute Erfolgsraten hinsichtlich Analgesie und hat daher ihren festen Platz in der palliativen Schmerzmedizin tumoröser Erkrankungen. Die Erfahrung zeigt, dass eine Vielzahl der Patienten bereits bei Abschluss der fraktionierten Bestrahlung oder einige Tage nach Einmalbestrahlung eine leichte Schmerzlinderung erfährt. Eine abschliessende Beurteilung des Therapieerfolges sollte jedoch nicht vor einem Monat nach der letzten Radiotherapie erfolgen, da sich oft analgetische Effekte erst im Verlauf zeigen.

Strahlenbiologisch begründen fraktionierte Dosiskonzepte (MFRT) wie 30 Gray in zehn Tageeseinzeldosen (im Folgenden 10×3 Gy abgekürzt) die Grundlage für die heute etablierten Dosiskonzepte in der palliativen Therapie von Skelettmetastasen. Verschiedene randomisierte Studien (RCT) zeigten, dass kürzere Behandlungsschemata mit höherer Einzeldosis ($5-6 \times 4$ Gy) oder einer Einmaltherapie (SFRT) mit 1×8 Gy hinsichtlich Schmerzlinderung gleich wirksam sind wie eine länger dauernde Behandlung mit 10×3 Gy (3, 4). Chow und Kollegen (5) zeigten in einer Metaanalyse, basierend auf der Auswertung von 25 RCT, eine Ansprechrates von 60% für die MFRT und 61% für die SFRT (1×8 Gy). Die Etablierung der stereotaktischen Körperbestrahlung (SBRT) zur kurativen ablativen Therapie führt dazu, dass diese Konzepte zunehmend Anwendung in palliativen Radiotherapien finden – so zeigt eine kürzlich veröffentlichte Studie eindrucksvolle Resultate.

Nguyen und Kollegen (6) verglichen die SBRT (1×12 Gy bei ≥ 4 cm Metastasen und 1×16 Gy bei < 4 cm) mit der MFRT (10×3 Gy) bei Knochenmetastasen, die nicht die Wirbelsäule betreffen. Primärer

Tabelle:

Biologische Wirkung verschiedener Dosiskonzepte

Bestrahlungskonzept	Bioäquivalenzdosis (BED)*
10×3 Gy	32,5 Gy
5×4 Gy	23,3 Gy
1×8 Gy	12 Gy
1×12 Gy	22 Gy
1×16 Gy	34,7 Gy

*Zur Veranschaulichung: Dosiswirkung auf das Tumorgewebe (α/β -Koeffizienten von 10)

Endpunkt war die Schmerzlinderung, gemessen an einer Schmerzskala von 0 bis 10; weitere Endpunkte umfassten QoL, Nebenwirkungen sowie die lokale Kontrolle (definiert als Rezidivfreiheit im Bestrahlungsvolumen). Die Resultate zeigen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Schmerzlinderung (Verbesserung von mindestens 2 Punkten auf der Schmerzskala), der Langzeitschmerzkontrolle und der lokalen Kontrolle zugunsten der SBRT. Nach 2 Wochen erreichen 62% der SBRT- und 36% der MFRT-Gruppe eine komplette oder Teilregredienz der Schmerzen. Nach 9 Monaten entsprechen die Zahlen 77% und 46%. Die Schmerzen zeigen sich bei der SBRT signifikant länger kontrolliert. Nach 9 Monaten berichten 42,9% der mit 1×16 Gy, 13,3% der mit 1×12 Gy und 15,2% der mit 10×3 Gy behandelten Patienten über eine anhaltende Schmerzlinderung.

Interessante Studien zeigten, dass es deutliche geografische Unterschiede in Bezug auf die gewählten Dosiskonzepte gibt. Hierbei spielen verschiedene Faktoren eine Rolle, die zum Teil aber kontrovers diskutiert werden: Neben patientenbezogenen Faktoren wie Allgemeinzustand oder individuelle Krankheitssituation können auch persönliche Präferenzen, mangelndes Wissen über den aktuellen Forschungsstand oder finanzielle Aspekte die Entscheidung beeinflussen (7–9).

Erneute Bestrahlung (Re-Bestrahlung)

Bei insuffizienter analgetischer Wirkung oder Wiederauftreten von Schmerzen, welche auf die erste Radiotherapie ansprachen, lässt sich eine Bestrahlung meistens wiederholen. Limitierender Faktor ist hierbei die Vorbelastung sogenannter Risikoorgane (= an den Tumor/die Metastase angrenzendes Organ, z.B. das Myelon). Die mögliche kumulative Dosis ist abhängig vom vorbestrahlten Volumen, von der Gesamtdosis und der Fraktionierung sowie dem zeitlichen Abstand zur vorherigen Bestrahlung. Hierbei spielt die Strahlenbiologie eine wichtige Rolle. So führt eine hohe Einzeldosis zu einer höheren, sogenannten bioäquivalenten Dosis im Gewebe. Daher muss zur Indikationsstellung nicht nur der rein numerische Dosiswert, sondern auch die Art der Frak-

tionierung verglichen werden (Tabelle). Während rund 20% der Patienten nach SFRT erneut behandelt werden, sind dies bei MFRT lediglich 8% (5, 10). Die geringste Inzidenz zeigt hierbei die SBRT (11).

Nebenwirkungen

Die palliativ analgetische Radiotherapie kann sowohl bei der Primär- als auch bei der Re-Bestrahlung insgesamt als gut verträglich erachtet werden. Neben *Müdigkeit* als Allgemeinsymptom stehen je nach Therapielokalisation unterschiedliche Akutnebenwirkungen im Vordergrund: Etwas mehr als ein Drittel der Patienten beschreibt nach Beginn der Radiotherapie eine *kurzzeitige Zunahme der Schmerzen*, einen sogenannten «pain flare», der auf eine reaktive Gewebsschwellung zurückzuführen ist (12). Deshalb ist vor Beginn der Radiotherapie darauf zu achten, dem Patienten eine suffiziente Bedarfsanalgesie bereitzustellen. Alternativ können kurzzeitig niedrig dosierte Steroide eingesetzt werden. Der «pain flare» zeigt sich in aller Regel nach 2 bis 3 Tagen spontan regredient.

Die weiteren Nebenwirkungen einer Radiotherapie sind vom Bestrahlungsvolumen, von der applizierten Dosis sowie der Nähe von Risikoorganen abhängig. Die *radiogene Mukositis* erklärt Nebenwirkungen wie *Odynophagie*, *Diarrhö*, *Proktitis* oder *Zystitis*. Werden Organe wie der Magen mitbelastet, kann *Nausea* auftreten.

Bei ossären Metastasen

Bei Knochenmetastasen besteht die Befürchtung, durch die Diskrepanz zwischen raschem Tumoransprechen und langsamem Wiederaufbau der Knochenstruktur eine erhöhte Frakturgefahr zu provozieren. Die Literatur bezüglich pathologischer Frakturen nach SFRT im Vergleich zur MFRT liefert hierzu widersprüchliche Daten (3, 13). Die Metaanalyse von Chow (5) zeigte jedoch keine relevanten Unterschiede. Die SBRT zeigt ebenfalls unterschiedliche Daten mit teilweise vergleichbar niedriger, teilweise erhöhter Frakturgefahr (14, 15). Um diese Frage zu beantworten, laufen aktuell mehrere RCT wie die

ROBOMET-Studie (16). Radiogene Myelopathien treten nach adäquat dosierter SBRT äusserst selten auf (17).

Nicht ossäre Metastasen

Bei Weichteil- oder Organmetastasen kann die Radiotherapie sinnvoll zur Schmerzlinderung eingesetzt werden, wenn durch eine Bestrahlung das Tumorumfolumen reduziert wird und sich das Organ in seiner Grösse zurückbildet respektive eine Kompression reduziert wird.

In der Klinik sind Weichteilmetastasen häufig mit Schmerzen assoziiert. Aufgrund von Ulzerationen oder der Lokalisation führen sie zu Schmerzen oder pflegerischen Schwierigkeiten. Damit eine lokale Tumoregredienz und Schmerzlinderung erreicht wird, können gerade bei Weichteilmetastasen im Vergleich zur Therapie von Knochenmetastasen höhere Dosen notwendig sein. Die Fraktionierung wird entsprechend angepasst, damit ein günstiges Dosis-Nebenwirkungs-Profil entsteht.

Zusammenfassung

Die Radiotherapie – als Teil einer interdisziplinären Gesamtbetreuung – ist bei schmerzhaften, meist ossären Metastasen eine nebenwirkungsarme Option mit guter Erfolgsrate. Es haben sich verschiedene Therapiekonzepte etabliert, die von SBRT über SFRT bis zur MFRT von 2 Wochen reichen. Bezüglich Schmerzlinderung erreichen alle Dosiskonzepte gute Erfolgsraten.

Die SBRT zeigt gemäss neuesten Daten für geeignete Patienten einen signifikanten Vorteil hinsichtlich Ansprechen und Langzeitkontrolle. Erforderlich ist eine individuelle Einschätzung der Gesamtsituation, damit das für den jeweiligen Patienten geeignete Dosiskonzept gefunden werden kann. Bei Wiederauftreten der Schmerzen ist meist eine erneute Radiotherapie durchführbar.

Eine kurze Therapiedauer bedeutet für den Patienten deutlich weniger Aufwand als eine längere. Je nach Krankheitssituation können geringe Strahledosen selbst im Falle einer Re-Bestrahlung vorteilhaft sein. ■

Thomas Iseli
(Erstautor; Korrespondenzadresse)
E-Mail: thomas.iseli@kssg.ch

Prof. Dr. med. Ludwig Plasswilm

Klinik für Radio-Onkologie
Kantonsspital St.Gallen/Universität Bern
9007 St. Gallen

Interessenkonflikte: keine.

Merkmale

- **Fraktionierte und Einzeitkonzepte** sind hinsichtlich Schmerzlinderung gleich wirksam. Kurzzeitbestrahlungen reduzieren den Aufwand für den Patienten erheblich.
- **Eine erneute Bestrahlung** kann bei Bedarf meistens durchgeführt werden.
- **Ein Therapieansprechen in Form einer Schmerzlinderung** kann erst nach zirka einem Monat aussagekräftig beurteilt werden.
- **Einer kurzzeitigen Schmerzzunahme** durch Gewebeschwellung soll mit suffizienter Bedarfsmedikation begegnet werden.
- **Die Stereotaxie** (bei entsprechenden Läsionen) zeigt nach neuesten Daten besonders gute Resultate, es benötigt jedoch noch weitere Studien zur Unterstützung der Ergebnisse.

Quellen:

1. Nielsen OS.: Palliative radiotherapy of bone metastases: there is now evidence for the use of single fractions. *Radiother Oncol* 1999; 52(2): 95–96.
2. Plasswilm L et al.: Moderne Behandlungskonzepte in der Radio-Onkologie. *Therapeutische Umschau* 2019; 76(4): 209–218.
3. Gutiérrez Bayard L et al.: Radiation therapy for the management of painful bone metastases: Results from a randomized trial. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 2014;19(6): 405–411.
4. Meeuse JJ et al.: Efficacy of radiotherapy for painful bone metastases during the last 12 weeks of life. *Cancer* 2010; 116(11): 2716–2725.
5. Chow E et al.: Update on the Systematic Review of Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases. *Clinical Oncology* 2012; 24(2): 112–124.
6. Nguyen Q N et al.: Single-Fraction Stereotactic vs Conventional Multifraction Radiotherapy for Pain Relief in Patients With Predominantly Nonspine Bone Metastases: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Oncology* 2019; 5(6): 872–878.
7. Nieder C, Pawinski A, Dalhaug A.: Continuous controversy about radiation oncologists' choice of treatment regimens for bone metastases: should we blame doctors, cancer-related features, or design of previous clinical studies? *Radiation Oncology* 2013; 8(1): 85.
8. McDonald R et al.: International Patterns of practice in radiotherapy for bone metastases: A Review of the Literature. *J Bone Oncology* 2014; 3.
9. Santos M, Solbakk J, GarrafaV.: The rise of reimbursement-based medicine: the case of bone metastasis radiation treatment. *J Medical Ethics* 2018; 44(3): 171.
10. Huisman M et al.: Effectiveness of Reirradiation for Painful Bone Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intern J Radiation Oncology, Biology, Physics* 2012; 84(1): 8–14.
11. Nguyen N et al.: A Novel Neoadjuvant Therapy for Operable Locally Invasive Non-Small-Cell Lung Cancer. Phase I Study of Neoadjuvant Stereotactic Body Radiotherapy. *LINNEARRE I (NCT02433574)*. *Clinical Lung Cancer* 2017; 18(4): 436–440.e1.
12. Hird A et al.: Determining the Incidence of Pain Flare Following Palliative Radiotherapy for Symptomatic Bone Metastases: Results From Three Canadian Cancer Centers. *Intern J Radiation Oncology, Biology, Physics* 2009; 75(1): 193–197.
13. Majumder D et al.: Single Fraction versus Multiple Fraction Radiotherapy for Palliation of Painful Vertebral Bone Metastases: A Prospective Study. *Indian J Palliative care* 2012; 18(3): 202–206.
14. Mantel F et al.: Risk factors for vertebral compression fracture after spine stereotactic body radiation therapy: Long-term results of a prospective phase 2 study. *Radiotherapy and Oncology* 2019.
15. Erler D et al.: Local control and fracture risk following stereotactic body radiation therapy for non-spine bone metastases. *Radiotherapy and Oncology* 2018; 127(2): 304–309.
16. Mercier C et al.: A phase III randomized-controlled, single-blind trial to improve quality of life with stereotactic body radiotherapy for patients with painful bone metastases (ROBOMET). *BMC Cancer* 2019; 19(1): 876–876.
17. Howell DD et al.: Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastase. Equivalent efficacy, less toxicity, more convenient. *Cancer* 2013; 119(4): 888–896.