

Onkologie 2014 · 20:757–765
 DOI 10.1007/s00761-014-2670-x
 Online publiziert: 25. Juli 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

O. Riesterer · M. Guckenberger

Universitätsspital Zürich

Stereotaktische Strahlentherapie von Metastasen

Palliativer Effekt und Tumorkontrolle

Metastasierte Tumorerkrankungen sind eine Domäne der medizinischen Onkologie und der Strahlentherapie. Bei relevanter Verbesserung der systemischen Therapieoptionen in den letzten Jahren wird, basierend auf dem Konzept der oligometastatischen Erkrankung, zunehmend die Indikation für eine lokal kurative Behandlung von Metastasen gestellt. Die stereotaktische Bestrahlung – kraniell wie extrakraniell – ist eine strahlentherapeutische Technik, mit der in wenigen Sitzungen und schonend eine lang anhaltende Metastasenkontrolle erreicht werden kann.

Das klassische Konzept einer metastasierten Erkrankung ging früher von einer sehr begrenzten Lebenserwartung aus, und dementsprechend war bei stark limitierten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten das Therapieziel der palliativen Behandlung in erster Linie die Erhaltung der Lebensqualität und die Linderung von Beschwerden. Mit verbesserten hoch auflösenden sowie funktionellen Bildgebungsmethoden (PET, MRI, CT) können Metastasen und Rezidive heute früher erkannt werden.

» Bei einigen Patienten wird eine lokale, potenziell kurative Behandlung der Metastasen angestrebt

In den letzten Jahren wird bei ausgewählten Patienten mit einer begrenzten Anzahl von Metastasen oft eine lokale, potenziell kurative Behandlung der Metastasen angestrebt. Diese neue Zielsetzung resultiert aus der Beobachtung, dass Patienten mit einer begrenzten Anzahl von Metastasen, die chirurgisch oder radiotherapeutisch behandelt werden, Langzeitüberlebende sein können [6, 22, 23, 34]. Ein dazu passendes biologisches Konzept ist die oligometastatische Erkrankung. Dieses Konzept beschreibt die biologische Situation des Vorliegens von einigen wenigen Metastasen (z. B. ≤ 5 Metastasen), ohne dass eine disseminierte Tumorausssaat im Körper vorliegt [14].

Die zu diesem Konzept passende Tumorbilologie beinhaltet z. B. eine unterschiedliche Gensignatur zwischen Tumorzellen mit hoher oder niedriger Metastasierungstendenz [18, 19, 39] sowie zeitlich und hierarchisch ablaufende genetische Veränderungen in Richtung höheres Metastasierungspotenzial, z. B. Streuung von Metastasen aus bereits bestehenden Metastasen [40].

Eine weitere Rationale für die zunehmend intensiviertere Behandlung von Metastasen ist die Entwicklung neuer molekular gerichteter Systemtherapien und dazu passender prädiktiver Biomarker. Ein Beispiel hierfür ist die Behandlung von Patienten mit metastasierten Adenokarzinomen der Lunge mit selektiven Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), die bei bestimmten Mutationen von EGFR oder bei einer

ALK-Translokation eine hohe Ansprechrate haben [12, 24]. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte für diese TKI in randomisierten Studien bisher jedoch nicht nachgewiesen werden.

Die molekular individualisierte Systemtherapie steht noch am Anfang der Entwicklung und bleibt vorerst auf wenige Indikationen begrenzt. In Zukunft sollte jedoch durch diese Medikamente eine Verlängerung der Lebenserwartung bestimmter Patienten erreicht werden. Neben der Systemtherapie hat auch die Strahlentherapie in den letzten Jahren enorme Fortschritte, v. a. auf technischer Ebene, gemacht. Diese Fortschritte erweitern die therapeutischen Möglichkeiten der Strahlentherapie nicht nur bei kurativen Indikationen, sondern auch in der Behandlung von Metastasen.

Spektrum der palliativen Therapieziele

Die palliative Bestrahlung zur Linderung von Beschwerden, welche durch lokale Metastasen verursacht werden, ist eine klassische Indikation in der Strahlentherapie. Abhängig von der Zielsetzung der Behandlung und verschiedenen anderen Faktoren wie z. B. Größe und Lokalisation der Metastase, Art der angrenzenden Normalorgane und des Allgemeinzustands des Patienten werden Bestrahlungstechnik, Anzahl der Bestrahlungssitzungen und die Gesamtdosis ausgewählt.

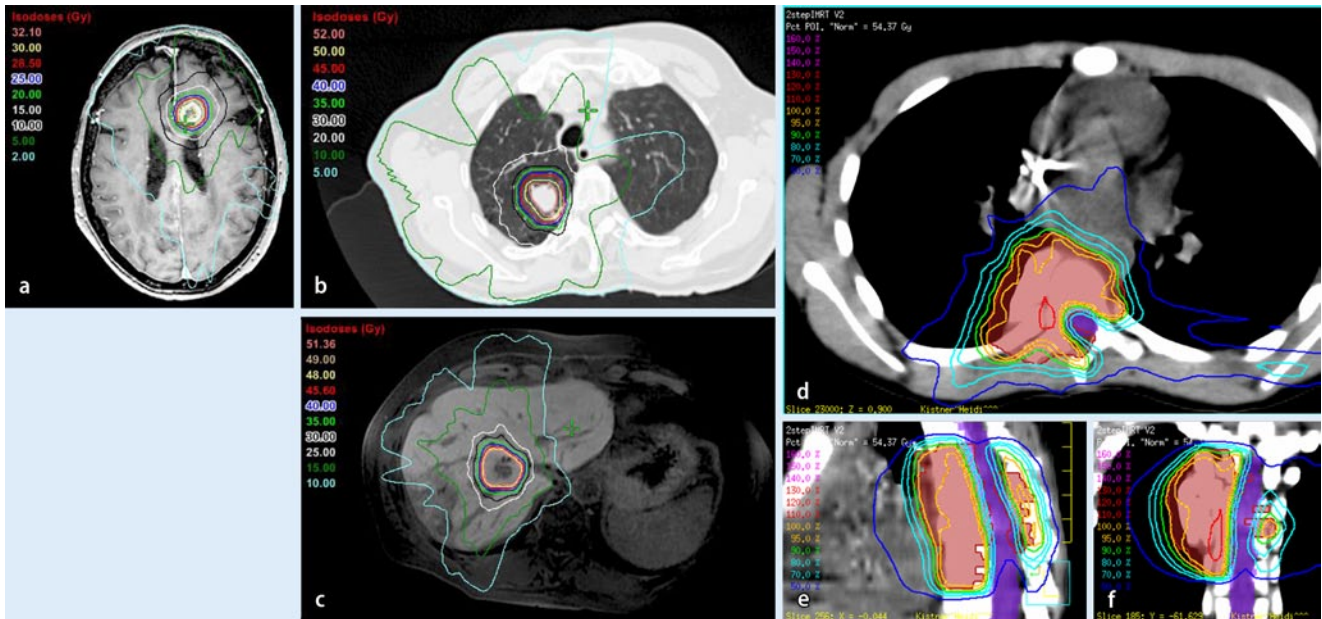


Abb. 1 ▶ Beispiele von Bestrahlungsplänen. **a** Bei intrakranieller stereotaktischer Radiotherapie. **b–f** Bei extrakranieller stereotaktischer Radiotherapie. **d–f** Körperstereotaxie einer Wirbelkörpermetastase in 3 Ebenen. Das Rückenmark (violette Struktur) kann mit dieser Technik geschont werden

» Zur kurzfristigen Analgesie reicht oft ein einfacher Behandlungsplan mit niedriger Dosis

Ist z. B. das Therapieziel bei einem Patienten mit rasch verlaufender, weit fortgeschrittener Tumorerkrankung und schmerzhaften ossären Metastasen die kurzfristige Analgesie, dann reichen meistens ein einfacher Behandlungsplan und eine niedrige Dosis in wenigen Sitzungen aus (z. B. 1×8 Gy oder 5×4 Gy), um die Schmerzen wirksam, mit wenig Toxizität und für einen Zeitraum von bis zu 3–6 Monaten zu lindern. Auf der anderen Seite gibt es Patienten, deren Erkrankung trotz des Vorliegens von Metastasen einen sehr langen Verlauf hat. In dieser Situation muss das Therapieziel nicht nur die Analgesie, sondern auch eine lang anhaltende Tumorkontrolle sein. Eine lokal definitive Tumorkontrolle wird bei ausgewählten Patienten mit Oligometastasen angestrebt. Die Verabreichung einer lokal kurativen Dosis in nur wenigen Therapiesitzungen ist seit einigen Jahren mit der Entwicklung der stereotaktischen Radiotherapie möglich geworden.

Stereotaktische Strahlentherapie

Die Strahlentherapie hat in den vergangenen Jahren enorme technische Fortschritte gemacht. Nachdem die intrakranielle stereotaktische Radiotherapie bereits seit Jahrzehnten in der Klinik etabliert ist, wurde in den letzten Jahren als wichtige technische Neuerung die sog. extrakranielle stereotaktische Strahlentherapie („stereotactic body radiotherapy“, SBRT) eingeführt. Die SBRT ist ein Verfahren, bei dem modernste Techniken der Bestrahlungsplanung und Bestrahlungapplikation (z. B. „intensity modulated radiotherapy“, IMRT; „image guided radiotherapy, IGRT) kombiniert werden, um Tumoren oder Metastasen mit hohen Einzel- und Gesamtdosen zu bestrahlen. Im Gegensatz zu anderen Bestrahlungstechniken werden dabei in der Regel extrem hohe Bestrahlungsdosen im Tumor verabreicht (>5 Gy pro Fraktion).

Verschiedene für die SBRT konstruierte Bestrahlungsgeräte sind heutzutage verfügbar, z. B. in Form eines klassischen Linearbeschleunigers, Tomotherapie, CyberKnife® etc. Alle Geräte bestrahlen letztendlich mit Photonenstrahlen ähnlicher Energie, und nur die technische Durchführung unterscheidet sich. Bisher gibt

es keinen Beweis für die Überlegenheit eines dieser Geräte. Beispiele für IGRT sind z. B. in Bestrahlungsgeräte integrierte Computertomographie (Cone Beam CT, (CBCT) sowie intermittierende stereoskopische Durchleuchtung während der Bestrahlung durch im Bestrahlungsraum angebrachte Röntgenanlagen. Mit Hilfe dieser Technologien können auch atemabhängig bewegliche Tumoren zielgenau bestrahlt werden.

» Die Verabreichung der Strahlendosis in nur wenigen Sitzungen ist ein wichtiger Zeitgewinn

Die Verabreichung der Strahlendosis in nur wenigen Sitzungen ist ein wichtiger Zeitgewinn für metastasierte Patienten vor dem Hintergrund einer begrenzten Lebenserwartung. Zahlreiche prospektive Studien zur SBRT belegen, dass mit dieser Methode eine extrem hohe und über lange Zeiträume anhaltende Tumorkontrolle erreicht werden kann. Die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen für die hohe Wirksamkeit der extremen Hypofraktionierung (hohe Einzeldosen) werden aktuell erforscht. Mögliche Mechanismen sind die Verhinderung der

Repopulation der Tumorzellen unter Behandlung durch die extreme Verkürzung der Behandlungszeit, die hohe Sensitivität der Tumorzellen gegenüber hohen Einzeldosen sowie stromale und immunmodulatorische Mechanismen [9, 17, 28].

Klinisch etabliert ist die SBRT bisher in erster Linie in der Behandlung von inoperablen frühen primären Lungenkarzinomen und Lungenmetastasen. Prospektive Studien belegen auch die Wirksamkeit in der Therapie von Lebermetastasen, spinalen Metastasen und von Oligometastasen an multiplen Lokalisationen. (Für Beispiele von stereotaktischen Bestrahlungsplänen s. **Abb. 1**).

Hirnmetastasen

Die einzige Evidenz aus randomisierten Studien, die belegt, dass eine lokal intensivierte Metastasenbehandlung bei oligometastatischer Erkrankung zu einem Überlebensgewinn führt, gibt es für die Behandlung solitärer Hirnmetastasen. In einer Phase-III-Studie wurden 333 Patienten mit 1 bis 3 Hirnmetastasen randomisiert zu entweder Ganzhirnbestrahlung oder Ganzhirnbestrahlung gefolgt von einem radiochirurgischen Boost auf die Metastasen. Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Die univariate Analyse zeigte einen kleinen, aber statistisch signifikanten Überlebensgewinn von 1,6 Monaten ($p=0,039$) für die Gruppe mit singulärer Metastase und kombinierter Behandlung. Die mit Radiochirurgie behandelten Patienten hatten außerdem eine niedrigere Rezidivrate (Einjahresmetastasenkontrolle 82% vs. 71%, $p=0,01$) und einen stabilen oder besseren Karnofsky-Performance-Status (KPS) nach 6 Monaten Follow-up im Vergleich zu Patienten, die nur eine Ganzhirnbestrahlung erhielten (43% vs. 27%, $p=0,03$; [1]).

Weitere Evidenz vermittelt eine randomisierte Studie, in der 95 Patienten mit singulären Hirnmetastasen mit alleiniger Resektion vs. Resektion, gefolgt von einer Ganzhirnbestrahlung, behandelt wurden. Die Ganzhirnbestrahlung senkte die intrakranielle Rezidivrate von 70% auf 10% ($p<0,01$) und die Lokalrezidivrate von 46% auf 10% ($p<0,01$). Patienten mit Ganzhirnbestrahlung hatten ein

Onkologe 2014 · 20:757–765 DOI 10.1007/s00761-014-2670-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

O. Riesterer · M. Guckenberger

Stereotaktische Strahlentherapie von Metastasen. Palliativer Effekt und Tumorkontrolle

Zusammenfassung

Hintergrund. Aufgrund längerer Krankheitsverläufe durch neue Systemtherapien und basierend auf dem Konzept der Oligometastasierung wird in der klinischen Praxis immer häufiger die Indikation für eine lokal definitive Behandlung von Metastasen gestellt. Mit der stereotaktischen Radiotherapie können Metastasen in wenigen Sitzungen effizient abgetötet werden.

Fragestellung. Was ist die Evidenz zur stereotaktischen Radiotherapie von Patienten mit Oligometastasen? Wie ist der Einfluss der Metastasenkontrollrate auf das Überleben nach stereotaktischer Radiotherapie? Wie toxisch ist die Behandlung? Wie ist die Abgrenzung von anderen lokalen Therapiemethoden wie z. B. der Chirurgie? Gibt es prognostische Faktoren bei Patienten mit Oligometastasen?

Material und Methode. Literatursuche nach prospektiven und retrospektiven Studien.

Ergebnisse. Den einzigen Beweis für einen lebensverlängernden Effekt durch lokale Behandlung von Oligometastasen liefert eine

randomisierte Studie, die den radiochirurgischen Boost nach Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit Hirnfiliae untersuchte. Prospektive Phase-II-Studien zur stereotaktischen Radiotherapie von Hirn-, Lungen-, Leber-, Wirbelkörper- und Oligometastasen an multiplen Lokalisationen belegen die hohe Tumorkontrollrate und gute Verträglichkeit dieser Behandlung. Prognostische Faktoren sind in erster Linie Histologie, Anzahl und Größe der Metastasen sowie das krankheitsfreie Überleben.

Schlussfolgerung. Die stereotaktische Radiotherapie ist eine valide Therapieoption in der Behandlung von Patienten mit Oligometastasen und sollte in der klinischen Praxis auch als Alternative zur Metastasen Chirurgie und lokal ablativer Verfahren erwogen werden.

Schlüsselwörter

Körperstereotaxie · Stereotaktische Radiotherapie · Metastasen · Oligometastasen · Prognostische Faktoren

Stereotactic radiotherapy of metastases. Palliative effect and tumor control

Abstract

Background. In clinical practice metastases are being treated increasingly more with local definitive intent based on a prolonged course of the disease due to novel systemic therapies and the concept of oligometastasis. With stereotactic radiotherapy metastases can be treated with very high efficiency in only a few fractions.

Objectives. Identification of clinical studies investigating the use of stereotactic radiotherapy for treatment of oligometastases. Metastasis control rates and survival after stereotactic radiotherapy. Toxicity of the treatment. Differentiation from other local treatment approaches including surgery. Prognostic factors in patients with oligometastases.

Methods. A literature search was carried out for prospective and retrospective studies on local stereotactic radiotherapy.

Results. The only proof that local treatment can prolong survival in patients with oligometastases comes from a randomized study

that investigated the use of a radiosurgical boost after whole brain radiotherapy in patients with brain metastases. Various prospective phase II studies demonstrated excellent metastasis control rates and tolerability of extracranial stereotactic radiotherapy for treatment of lung, liver, spinal and oligometastases at multiple sites. Relevant prognostic factors for oligometastatic disease are histology, number and size of metastases and disease-free survival.

Conclusion. Stereotactic radiotherapy has become a valid treatment option for patients with oligometastases and in clinical practice should also be considered as an alternative to surgical treatment of metastases.

Keywords

Stereotactic body radiotherapy · Stereotactic ablative radiotherapy · Metastases · Oligometastases · Prognostic factors

Tab. 1 Prospektive Studien mit mindestens 25 Patienten zur stereotaktischen Strahlentherapie (SBRT) von Lungen-, Leber-, Spinalen- und Oligometastasen

Autor	Design	Metastasen	Patienten (Läsionen)	Primärtumor	RT-Dosis	Grad-3/4-Toxizität	Ergebnisse
Rusthoven et al. 2009 [18]	Phase I-II	Lunge	38 (63)	CRC 9, Sarkom 7, RCC 7, Lunge 5, übrige 10	48–60 Gy, 3 fx	G3: 8%	2-J-LK 96%, 2-J-OS 39%
Mendez et al. 2006 [22]	Phase I-II	Leber	25, davon 17 Met	CRC 14, Lunge 1, Brust 1, Karzinoid 1	30–37 Gy, 3 fx	8% (Leber)	2-J-LK 86%
Rusthoven et al. 2009 [23]	Phase I-II	Leber	47	CRC 15, Lunge 10, Brust 4, andere 18	36–30 Gy, 3 fx	<2%	2-J-LK 92%, Med Ü: 20 mo
Lee et al. 2009 [21]	Phase I-II	Leber	68	CRC 40, Brust 12, Gallenblase 4, andere 12	27,7–60 Gy, 6 fx	Akut: 10%, Spät: Keine	1-J-LK 71%, Med Ü: 17 Mo
Chang et al. 2012 [28]	Phase I-II	Spinal	74	RCC 25, Brust 9, Sarkom 8, Lunge 7, andere 5	30 Gy, 5fx oder 27 Gy, 3 fx	G3: 4% (keine Myelopathie)	1-J-LK 84%, 1-J-OS 70%
Svedman et al. 2005 [36]	Phase II	Multi Site Oligo ^a	30 (82)	RCC	25–45 Gy, 2–5 fx	4%	LK: 98%, Med Ü: 32 Mo
Hoyer et al. 2006 [24]	Phase II	Multi Site Oligo ^b	64 (141)	CRC	45 Gy, 3 fx	6% (1 Tod: Leberver-sagen)	2-J-LK 86%, 2-J-OS 38%
Milano et al. 2008 [2]	Prospektiv	Multi Site Oligo ^c	121 (293)	Brust (39), CRC (31), sonstige (5)	50 Gy, 10 fx	<1%	2-J-LK 67%, 2-J-OS 50%
Salama et al. 2012 [4]	Prospektiv	Multi Site Oligo ^d	61 (113)	Lunge 16, HN 5, Brust 7, CRC 6, RCC 8, übrige	24–42 Gy, 3 fx	Akut: 3%, Spät 10%	2-J-LK 53%, 2-J-OS 57%

CRC kolorektales Karzinom, RCC Nierenzellkarzinom, Brust Mammakarzinom, LK lokale Kontrolle, Med Ü medianes Überleben, HN Kopf/Hals, OS Gesamtüberleben, Mo Monate, J Jahr, GI Gastrointestinaltrakt, fx Fraktionen. ^aLokalisation der Metastasen: Lunge/Mediastinum 63, Niere 10, andere 17. ^bLokalisation der Metastasen: Leber 44, Lunge 12, Lymphknoten 3, andere 5. ^cLokalisation der Metastasen: Lunge 50, Lymphknoten 28, Leber 54, Knochen 15, Gehirn 5, Nebenniere 2. ^dLokalisation der Metastasen: Lunge 41, Lymphknoten 22, Leber 22, Knochen 15, Nebenniere 9, andere 4.

signifikant geringeres Risiko an neurologischen Komplikationen zu sterben (44% vs. 14%, p=0,003; [26]).

Prognostische Faktoren bei Patienten mit Hirnmetastasen sind die Histologie des Primärtumors, der KPS, das Vorhan-

densein von extrakraniellen Metastasen, die Anzahl der Hirnmetastasen sowie die Metastasengröße und -ausdehnung [3, 20, 35]. In der klinischen Praxis kann bei oligometastatischer Erkrankung eine nur lokale Behandlung der Metastasen in Form

einer Resektion, gefolgt von lokaler Bestrahlung des Tumorbetts, oder eine alleinige Radiochirurgie durchgeführt werden. Wird auf eine Ganzhirnbestrahlung verzichtet, sollten-MRI Verlaufskontrollen durchgeführt werden. Ob eine Radiochirurgische Behandlung von >3 Hirnfiliae von Vorteil ist, wird aktuell noch kontrovers diskutiert [42].

Lungenmetastasen

Die besten verfügbaren Daten zum Langzeitergebnis der chirurgischen Behandlung von Lungenmetastasen stammen von einem internationalen Krebsregister, in das 5206 Patienten eingeschlossen wurden [2]. Die multivariate Analyse der Patienten zeigte, dass Patienten mit einer solitären Metastase und einem langen krankheitsfreien Überleben von mehr als 36 Monaten eine relativ hohe Langzeit-lebenserwartung haben (Zehnjahresüberleben 30–40%) im Gegensatz zu Patienten mit mehreren Metastasen und kurzem krankheitsfreiem Überleben (PFS) von <36 Monaten (Fünfjahresüberleben <20%).

» Auch die Histologie ist ein wesentlicher prognostischer Faktor

Neben der Anzahl der Metastasen und dem PFS ist auch die Histologie ein wesentlicher prognostischer Faktor. So haben Patienten mit Lungenmetastasen von Keimzelltumoren des Hodens im Gegensatz zu Patienten mit Lungenmetastasen von Melanomen oder primären Lungenkarzinomen eine sehr gute Langzeitprognose.

Zahlreiche prospektive Phase-II-Studien beweisen die Effizienz der SBRT bei frühen primären Lungenkarzinomen. In diesen Studien betrug die lokale Zweijahreskontrollrate 85–95% bei einem Gesamtüberleben von 48–64% [29]. Langzeitdaten zur Effektivität der SBRT von Lungentumoren liegen nur für Patienten mit frühen nichtkleinzelligen Bronchuskarzinomen vor, da diese Patienten im Gegensatz zu Patienten mit Lungenmetastasen einen ausreichend langen Follow-up haben. In einer kürzlich pub-

lizierten Auswertung der Arbeitsgemeinschaft Stereotaxie der DEGRO wurden 582 Patienten mit frühen nichtkleinzelligen Karzinomen, die zwischen 1998 und 2011 an insgesamt 13 deutschen und österreichischen Zentren mit SBRT behandelt wurden, ausgewertet. Nach einem durchschnittlichen Follow-up von 21 Monaten betrug die lokale Dreijahresprogressionsfreiheit und das Gesamtüberleben 79,6% und 47,1%. Die verabreichte Dosis war der signifikanteste prädiktive Faktor für die lokale Kontrolle und das Überleben. Patienten mit einer hohen Tumordosis hatten eine Dreijahrestumorkontrolle von 92,5% und ein Gesamtüberleben von 62,2% ($p < 0,001$; [13]).

Prospektive Phase-I/II-Studien zur SBRT von Lungenmetastasen mit einer Patientenzahl von mindestens $n=25$ sind in **Tab. 1** gelistet. In einigen der Studien wurden neben Lungen- auch andere Metastasen eingeschlossen [22, 30, 34]. Die einzige Studie, in der nur Lungenmetastasen untersucht wurden, ist die Studie von Rusthoven et al. [30], in der 38 Patienten mit 1 bis 3 Lungenmetastasen, insgesamt 63 Lungenläsionen verschiedener Histologien, mittels SBRT behandelt wurden. Der maximal erlaubte Gesamttumordurchmesser war < 7 cm. Die SBRT-Dosis wurde von 48 Gy auf 60 Gy in drei Sitzungen eskaliert. Die Zweijahresmetastasenkontrolle betrug 96% bei einem medianen Überleben von 19 Monaten. Es trat keine Grad-4-Toxizität auf, und die Rate an Grad-3-Toxizität betrug 8%. Ein einziger Patient hatte eine symptomatische Pneumonitis (2,6%).

Bemerkenswert ist, dass es in keiner Studie zur SBRT von Lungenmetastasen zu einer einzigen Grad-4- oder Grad-5-Toxizität kam. In der palliativen Situation muss bei ungewissem Gewinn bezüglich Lebenserwartung sorgfältig zwischen Nutzen und Risiken einer lokalen Behandlung abgewogen werden. Eine kürzlich publizierte Phase-III-Studie zur Toxizität der sublobären Resektion bei grenzwertig operablen Patienten ($FEV1 < 50\%$) mit frühen NSCLC ergab eine 90-Tages-Mortalität von 2,7% sowie eine $\geq G3$ - und $\geq G4$ -Toxizität von 25,4% bzw. 7%. Unter Atemnot litten postoperativ 9%, und eine pulmonale $\geq G3$ -Toxizität hatten 19,4% der Patienten [7].

Die Risiken einer SBRT sind nicht nur bei grenzwertig operablen Patienten mit reduzierter Lungenfunktion, sondern auch bei älteren und komorbiden Patienten deutlich geringer (s. Toxizitätsangaben in **Tab. 1**). Zusammenfassend lässt sich bei Patienten mit Lungenmetastasen sagen, dass die SBRT in vielen Situationen eine gültige Alternative zur chirurgischen Behandlung darstellt.

Im interdisziplinären Tumorboard wird manchmal aus Gründen einer Histologiegewinnung eine chirurgische Entfernung der Metastase empfohlen. Auf der anderen Seite ist eine Histologiegewinnung nicht immer notwendig und sinnvoll. So kann bei einem rasch wachsenden hochgradig metastasenverdächtigen Befund auch ohne Histologie stereotaktisch bestrahlt werden, wenn eine Operation für den Patienten zu belastend und risikoreich wäre, und ebenso im Falle fehlender systemtherapeutischer Konsequenz.

Lebermetastasen

Kolorektale Karzinome präsentieren sich oft mit singulären oder oligometastatischen Lebermetastasen. Langzeitresultate einer großen Analyse nach Metastasenresektion zeigen, dass diese Patienten eine Fünfjahresüberlebenserwartung von ca. 30% haben [8, 25]. Allerdings handelt es sich in diesen Fällen nur um retrospektive Daten. Bei Lebermetastasen anderer solider Karzinome gibt es dagegen keine vergleichbare Evidenz für einen lebensverlängernden Effekt der Metastasen Chirurgie. In der klinischen Routine werden trotzdem viele Patienten mit Lebermetastasen operiert – in der Hoffnung, dass auch hier durch die Therapie einer oligometastatischen Situation der Krankheitsverlauf beeinflusst werden kann.

» Bei Inoperabilität wird häufig die Radiofrequenzablation angewandt

Bei Inoperabilität kommt häufig die Radiofrequenzablation (RFA), entweder perkutan oder intraoperativ, zum Einsatz. Zur RFA gibt es vorwiegend retrospektive Studien, und die darin berichteten Tumorkontroll- und Überlebensraten sind

extrem heterogen [38]. Bei einer Tumorgroße > 3 cm ist die RFA ineffektiv.

Im Gegensatz zur invasiven RFA ist die SBRT ein nichtinvasives Verfahren, das in der Behandlung von Lebermetastasen zunehmend Verwendung findet. Die SBRT kann im Gegensatz zu anderen lokal ablativen Verfahren nicht nur bei peripheren, sondern auch bei zentralen, im Bereich größerer Blutgefäße oder Gallengänge gelegenen Lebermetastasen eingesetzt werden. In prospektiven Studien, in welchen Lebermetastasen verschiedener solider Tumoren mittels SBRT behandelt wurden, betrug die Zweijahresmetastasenkontrollraten 86–92% bei einem medianen Überleben von < 20 Monaten (**Tab. 1**, [16, 21, 31]).

In eine prospektive Studie wurden 47 Patienten mit 1 bis 3 Lebermetastasen und einer Metastasengröße < 6 cm (median 2,7 cm) eingeschlossen. Die SBRT-Dosis wurde von 36–60 Gy in jeweils drei Sitzungen eskaliert. Die Zweijahresmetastasenkontrollrate betrug 92% und das mediane Überleben 20,5 Monate. Bei Läsionen unter 3 cm konnten nach 2 Jahren sogar 100% der Metastasen kontrolliert werden. Einen hohen prognostischen Wert hatte die Histologie. Patienten mit Lebermetastasen von Mamma, kolorektalen oder Nierenzellkarzinomen hatten eine deutlich bessere Prognose im Vergleich zu anderen Histologien (medianes Überleben 32 Monate vs. 12 Monate ($p < 0,001$) [31]).

Die Risiken einer SBRT von Lebermetastasen sind v. a. in der Nähe zum Duodenum begründet. Einzelne Fälle von Darmulcerationen wurden in älteren Studien beschrieben [15]. Basierend auf der mittlerweile vorhandenen Erfahrung kann die SBRT heute jedoch mit geringem Risiko appliziert werden. Bei Nähe zu Risikostrukturen wird die Dosis risikoadaptiert gewählt [16].

Spinale Metastasen

Die palliative Radiotherapie von Knochenmetastasen wurde jahrzehntelang in 1 bis 10 Sitzungen (10×3 Gy, 5×4 Gy) oder als Einzeldosis (1×8 Gy) durchgeführt. Die Schmerzreduktion betrug in prospektiven Studien ca. 60% bei einer medianen Dauer des Ansprechens von 3–11 Mona-

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



ten [5]. Studien zur metastatischen Myelomkompression zeigen, dass konventionelle Bestrahlung für intermediäre oder lang anhaltende Tumorkontrolle nicht ausreichend ist. In einer randomisierten Studie wurde die alleinige Radiotherapie mit 10×3 Gy mit einer kombinierten Behandlung, bestehend aus chirurgischer Dekompression und postoperativer Radiotherapie, verglichen [27]. Die Erhaltung der Gehfähigkeit war nach bimodaler Behandlung signifikant länger. Diese Daten zeigen, dass gewisse Patienten mit spinalen Metastasen von einer Eskalation der lokalen Behandlung profitieren.

Die dosisesskalierte Radiotherapie von Wirbelkörpermetastasen sowie die Rebestrahlung im Rezidivfall waren bisher erschwert, da mit konventioneller Technik und ohne moderne IGRT eine Schonung des Rückenmarks nicht möglich ist. Mittels Anwendung der SBRT wird dies nun möglich. Bisher wurde erst eine prospektive Studie zu SBRT von spinalen Metastasen publiziert [4, 37], und eine randomisierte Studie in den USA rekrutiert zurzeit Patienten (RTOG 0631).

Klinische relevante Endpunkte bei spinalen Metastasen sind lokale Kontrolle und Schmerzreduktion. In der prospektiven Studie von Chang et al. [4] (■ Tab. 1) wurde eine lokale Einjahresmetastasenkontrolle von 84% erreicht. Die Einnahme von Opiaten war nach 6 Monaten von 60% aller Patienten auf 36% gesunken, und es trat keine einzige radiotherapieinduzierte Myelopathie auf. In retrospektiven Studien zur SBRT von spinalen Metastasen wurde bei 80–90% der Patienten eine Schmerzreduktion beschrieben [10, 33, 41]. Die mediane Dauer der Schmerzreduktion betrug 13,3 Monate [32]. Eine Myelopathie trat gemäß retrospektiver Analyse von über 1000 Patienten bei <1% der Patienten auf [11].

Oligometastasen

Neuere prospektive Studien untersuchten die Wirksamkeit der SBRT bei Patienten mit Oligometastasen an verschiedenen Lokalisationen. Zwei Studien wurden ausschließlich bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen [15] oder Nierenzellkarzinomen [36] durchgeführt, also Histologien mit relativ langem Krankheitsverlauf – im

Gegensatz zu zwei anderen Studien, die Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren und Oligometastasen einschlossen [22, 34]. In der Studie von Milano et al. [22] wurden 121 Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren und 293 Metastasenlokalisationen eingeschlossen. Die Lokalisation der Metastasen war hauptsächlich in Lunge, Leber und Lymphknoten. Die Zwei- und Vierjahresmetastasenkontrolle betrug 77% und 74%. Eine Grad-3-Toxizität war nur bei 1% der Patienten zu verzeichnen. In einer späteren Publikation zum Langzeitverlauf hatten v. a. Patientinnen mit Mammakarzinomen einen langen Krankheitsverlauf [23]. Nach medianem Follow-up von 4,5 Jahren betrug das Sechsjahresgesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die Metastasenkontrollraten 47%, 36% und 87%. Alle 17 ossären Läsionen eines Mammakarzinoms waren kontrolliert.

Fazit für die Praxis

- Patienten mit Oligometastasen können abhängig von der Tumorentität (Mammakarzinome, kolorektale Karzinome, Nierenzellkarzinome vs. andere Histologien) und anderen Faktoren (Zeit bis zum Auftreten der Metastasen, Anzahl und Lokalisation der Metastasen etc.) einen langen Krankheitsverlauf haben.
- Mittels stereotaktischer Radiotherapie können Metastasen an verschiedenen Lokalisationen in nur wenigen Sitzungen und mit hoher Bestrahlungsdosis effizient behandelt werden.
- Prospektive Studien zeigen, dass die Körperstereotaxie (Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT) von Lungen-, Leber-, Oligo- und spinalen Metastasen eine extrem hohe und lang anhaltende Metastasenkontrolle bewirken kann und dabei sehr gut verträglich ist.
- Aufgrund der vorhandenen Daten sollte die SBRT bei Patienten mit Oligometastasen als lokale Therapieoption und Alternative zur Metastasen-chirurgie erwogen werden.

Korrespondenzadresse



PD Dr. O. Riesterer
 Universitätsspital Zürich
 Rämistraße 100,
 8091 Zürich, Schweiz
 oliver.riesterer@usz.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. O. Riesterer und M. Guckenberger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Der Beitrag enthält keine Studien an Menschen und Tieren.

Literatur

1. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al (2004) Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363:1665–1672
2. Anonymous (1997) Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:37–49
3. Brennan C, Yang TJ, Hilden P et al (2014) A phase 2 trial of stereotactic radiosurgery boost after surgical resection for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88:130–136
4. Chang EL, Shiu AS, Mendel E et al (2007) Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure. *J Neurosurg Spine* 7:151–160
5. Chow E, Harris K, Fan G et al (2007) Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 25:1423–1436
6. De Ruyscher D, Wanders R, Van Baardwijk A et al (2012) Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol* 7:1547–1555
7. Fernando HC, Landreneau RJ, Mandrekar SJ et al (2011) Thirty- and ninety-day outcomes after sublobar resection with and without brachytherapy for non-small cell lung cancer: results from a multicenter phase III study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142:1143–1151
8. Fong Y, Fortner J, Sun RL et al (1999) Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 230:309–318 (discussion 318–321)
9. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C et al (2003) Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* 300:1155–1159
10. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C et al (2007) Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine (Phila Pa 1976)* 32:193–199
11. Gibbs IC, Patil C, Gerszten PC et al (2009) Delayed radiation-induced myelopathy after spinal radiosurgery. *Neurosurgery* 64:A67–A72
12. Gridelli C, Peters S, Sgambato A et al (2014) ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev* 40:300–306

13. Guckenberger M, Allgauer M, Appold S et al (2013) Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage 1 non-small-cell lung cancer in routine clinical practice: a patterns-of-care and outcome analysis. *J Thorac Oncol* 8:1050–1058
14. Hellman S, Weichselbaum RR (1995) Oligometastases. *J Clin Oncol* 13:8–10
15. Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A et al (2006) Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 45:823–830
16. Lee MT, Kim JJ, Dinniwel R et al (2009) Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 27:1585–1591
17. Lee Y, Auh SL, Wang Y et al (2009) Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood* 114:589–595
18. Lussier YA, Khodarev NN, Regan K et al (2012) Oligo- and polymetastatic progression in lung metastasis(es) patients is associated with specific microRNAs. *PLoS One* 7:e50141
19. Lussier YA, Xing HR, Salama JK et al (2011) MicroRNA expression characterizes oligometastasis(es). *PLoS One* 6:e28650
20. Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC et al (2008) Tumor bed radiosurgery after resection of cerebral metastases. *Neurosurgery* 62:817–823 (discussion 823–814)
21. Mendez Romero A, Wunderink W, Hussain SM et al (2006) Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: a single institution phase i-ii study. *Acta Oncol* 45:831–837
22. Milano MT, Katz AW, Muhs AG et al (2008) A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer* 112:650–658
23. Milano MT, Katz AW, Zhang H et al (2012) Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:878–886
24. Mok T, Yang JJ, Lam KC (2013) Treating patients with EGFR-sensitizing mutations: first line or second line—is there a difference? *J Clin Oncol* 31:1081–1088
25. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al (1996) Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 77:1254–1262
26. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al (1998) Post-operative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 280:1485–1489
27. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al (2005) Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 366:643–648
28. Postow MA, Callahan MK, Barker CA et al (2012) Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 366:925–931
29. Powell JW, Dexter E, Scalzetti EM et al (2009) Treatment advances for medically inoperable non-small-cell lung cancer: emphasis on prospective trials. *Lancet Oncol* 10:885–894
30. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH et al (2009) Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 27:1579–1584
31. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H et al (2009) Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 27:1572–1578
32. Ryu S, Jin R, Jin JY et al (2008) Pain control by image-guided radiosurgery for solitary spinal metastasis. *J Pain Symptom Manage* 35:292–298
33. Ryu S, Rock J, Rosenblum M et al (2004) Patterns of failure after single-dose radiosurgery for spinal metastasis. *J Neurosurg* 101(Suppl 3):402–405
34. Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ et al (2012) Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1–5 sites of metastatic disease. *Cancer* 118:2962–2970
35. Sperduto PW, Kased N, Roberge D et al (2012) Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 30:419–425
36. Svedman C, Sandstrom P, Pisa P et al (2006) A prospective Phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 45:870–875
37. Wang XS, Rhines LD, Shiu AS et al (2012) Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 13:395–402
38. Wong SL, Mangu PB, Choti MA et al (2010) American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 28:493–508
39. Wuttig D, Baier B, Fuessel S et al (2009) Gene signatures of pulmonary metastases of renal cell carcinoma reflect the disease-free interval and the number of metastases per patient. *Int J Cancer* 125:474–482
40. Yachida S, Jones S, Bozic I et al (2010) Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 467:1114–1117
41. Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM et al (2008) High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:484–490
42. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T et al (2014) Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 15(4):387–395



Kommentieren Sie diesen Beitrag auf springermedizin.de

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.

Gastrointestinale Tumoren

Gastrointestinale Tumoren gehören zu den häufigsten Malignomen. So ist seit mehreren Jahrzehnten unter anderem ein deutlicher Anstieg der Inzidenz des Barrett-Karzinoms des Ösophagus zu beobachten. Die Erforschung der molekularen Pathogenese dieser Neoplasien sowie die Suche nach Präventionsstrategien und Methoden der Frühdiagnose stellen eine große Herausforderung dar.



Dazu trägt auch das komplexe Therapie-spektrum bei. Die Fachzeitschrift *Der Internist* greift die aktuelle Relevanz dieser zunehmenden

Komplexität auf und stellt in Ausgabe 1/2014 ein Schwerpunktheft zu diesem Thema vor.

Lesen Sie im Schwerpunktheft mehr zu folgenden Themen:

- Multimodale Therapie des Ösophaguskarzinoms
- Therapie des Magenkarzinoms
- Therapie des hepatozellulären Karzinoms
- Multimodale Therapie des Pankreaskarzinoms
- Chemotherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von 37,- EUR zzgl. Versandkosten bei Springer Customer Service Center Kundenservice Zeitschriften Haberstr. 7

69126 Heidelberg

Tel.: +49 6221-345-4303

Fax: +49 6221-345-4229

E-Mail: leserservice@springer.com

Suchen Sie noch mehr zum Thema? Mit e.Med, dem Online-Paket von Springer Medizin, können Sie schnell und komfortabel in über 600 medizinischen Fachzeitschriften recherchieren. Weitere Infos unter springermedizin.de/eMed.