

Stereotaktische Radiotherapie von Lungen-, Leber- und Hirnmetastasen

Die hoch dosierte stereotaktische Radiotherapie von kraniellen und extrakraniellen Metastasen ist eine hochwirksame, wenig invasive Therapieoption mit einer lokalen Kontrollrate von ca. 90% bei gleichzeitig geringer Nebenwirkungsrate. Die Behandlungen können meist ambulant innerhalb kürzester Zeit durchgeführt werden, was im Hinblick auf die palliative Situation der Patienten, aber auch im Hinblick auf notwendige systemische Therapien günstig ist.



M. Nevinny-Stickel,
Innsbruck

Unter dem Begriff stereotaktische Radiotherapie versteht man eine Bestrahlungsmethode bzw. -technik, bei der eine hohe Strahlendosis geometrisch präzise auf ein räumlich eng begrenztes Zielvolumen appliziert wird. Durch einen steilen Dosisgradienten außerhalb des Zielvolumens werden benachbarte Strukturen optimal geschont. Die hohe geometrische Präzision wird durch die Verwendung von stereotaxietauglichen Fixierungs- und Positionierungssystemen erreicht. Unter Verwendung eines externen Koordinatensystems werden Zielpunkte im Patienten mit einer Genauigkeit, die im Submillimeterbereich liegt, aufgefunden und bestrahlt.

Die computergestützte Bestrahlungsplanung basiert auf einem Planungs-CT, welches unter Verwendung der stereotaxietauglichen Fixierungs- und Positionierungssysteme durchgeführt wird. Bei Zielvolumina im Körperstamm wird dieses CT als 4D-CT durchgeführt, um die atemabhängige Bewegung des Zielvolumens zu berücksichtigen. Für die Konturierung der Zielvolumina und Risikoorgane können die Planungsbilder mit anderen diagnostischen Bildern (MRI, PET usw.) exakt fusioniert werden, sodass alle Bildinformationen zur Verfügung stehen.

Die Bestrahlung wird in den meisten Zentren mit einem spezialisierten Li-

nearbeschleuniger durchgeführt. Verwendet werden entweder dynamische Rotationsbestrahlungen über mehrere nonkoplanare Ebenen oder Stehfelder aus verschiedenen Raumrichtungen, sodass eine Dosiskonzentration im Zielvolumen erreicht wird. Durch die Verwendung von dynamischen Mikromultileafkollimatoren im Bestrahlungskopf, die sich der Form des Zielvolumens abhängig vom Einstrahlwinkel anpassen, wird eine homogene Dosisauslastung des Zielvolumens erreicht.

Die Behandlung wird meistens als „image guided radiation therapy“ (IGRT) durchgeführt. Unmittelbar vor der eigentlichen Bestrahlung wird nach der exakten Positionierung des Patienten mit einem bildgebenden Verfahren (z.B. mit einem in das Bestrahlungsgerät integrierten Computertomografen) die genaue Lage des Zielvolumens im Patienten bzw. die Position des Patienten überprüft und eventuell korrigiert, was die Präzision erheblich erhöht und damit auch eine noch höhere Bestrahlungsdosis pro Bestrahlungssitzung erlaubt.

Die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen, die zur großen Wirksamkeit dieser hohen Einzeldosen – bis hin zur einzeitigen Bestrahlung – führen, werden aktuell erforscht. Vermutlich führt die Vielzahl der DNA-Doppelstrangbrüche bei der

Zellteilung zur Apoptose, die Proteinsynthese wird auf mitochondrialer Ebene gestört und immunologische Mechanismen verstärken den radiotherapeutischen Wirkmechanismus. Daher kann die stereotaktische Strahlentherapie auch bei sogenannten strahlenresistenten Histologien, wie dem malignen Melanom oder dem Nierenzellkarzinom, erfolgreich eingesetzt werden.

Hirnmetastasen

Die einzeitige stereotaktische Strahlenbehandlung von Hirnmetastasen mit dem Gamma-Knife wurde bereits in den Fünfzigerjahren des vorigen Jahrhunderts von dem schwedischen Neurochirurgen Lars Leksell eingeführt und publiziert.^{1, 2}

Durch technische Weiterentwicklungen können diese Behandlungen an den meisten Strahlentherapiezentren heute mit adaptierten Linearbeschleunigern (LINAC) durchgeführt werden. Diese LINAC-basierten Systeme werden sowohl für fraktionierte bzw. hypofraktionierte stereotaktische Bestrahlungen als auch für Einzeilbehandlungen eingesetzt.

Limitierend für die stereotaktische Radiotherapie ist neben der Größe der einzelnen Läsionen weniger die Anzahl der Hirnmetastasen als vielmehr das zu behandelnde Gesamt-

morvolumen. Als ungefährender Richtwert gelten ein maximaler Durchmesser von 3cm, ein Volumen von weniger als 15ccm und eine Anzahl von maximal fünf Metastasen.³

Die lokalen Kontrollraten, unabhängig von der eingesetzten Technik, aber abhängig von der Tumorhistologie, liegen zwischen 73 und 98%, die Nebenwirkungsrate beträgt weniger als 10%. Dies spiegelt sich in der geringen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Zudem erfordert die zumeist ambulante Therapie nur eine kurze Behandlungszeit und kann sogar parallel zu ei-

ner Chemotherapie durchgeführt werden.⁴ Wenn der Patient engmaschig mit hochauflösenden MRT nachkontrolliert wird, kann auf eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung verzichtet werden. Ein wesentlicher Nutzen der fokalen Strahlentherapie ergibt sich aus der Möglichkeit des wiederholten Einsatzes, der in der Regel ohne erhöhtes Nebenwirkungsrisiko durchgeführt werden kann. Beim Auftreten weiterer Hirnmetastasen kann erneut radiochirurgisch behandelt werden und eine Ganzhirnbestrahlung steht weiterhin als Behandlungsmethode im Fall einer letztlich disseminierten Metastasierung zur Verfügung.

entenlagerung unbedingte Voraussetzung. Die meisten Systeme verwenden individuell angefertigte Vakuummattens, um die optimale Lagerung und Fixation des Patienten zu gewährleisten. Bei einigen Systemen werden durch eine Kompression im Bereich des mittleren Oberbauchs die Zwerchfellatmung und damit auch die atemabhängige Mobilität der Lungenmetastase minimiert. Außerdem wird die Bewegung durch ein 4D-CT erfasst und bei der Bestrahlungsplanung berücksichtigt.

Langzeitdaten zur Effektivität dieser Bestrahlungstechnik liegen nur für Patienten mit einem frühen primären Lungentumor vor, da diese Patienten im Gegensatz zu Patienten mit Lungenmetastasen ein ausreichend langes Follow-up haben. Bei einer kürzlich publizierten Auswertung von 582 Patienten mit einem frühen nicht kleinzelligen Lungenkarzinom, die zwischen 1998 und 2011 an 13 deutschen und österreichischen Zentren mit SBRT behandelt wurden, zeigten sich, wenn mit ausreichend hohen Dosen behandelt wurde, eine Dreijahrestumorkontrollrate von 92,5% und ein Gesamtüberleben von 62,2%.⁵ In einer Phase-I/II-Studie zur SBRT von Lungenmetastasen mit einem Durchmesser <7cm verschiedener Histologien wurden 38 Patienten mit 1–3 Metastasen untersucht. Die lokale Zweijahreskontrollrate betrug 96% bei einem medianen Überleben von 19 Monaten. Die Rate an Grad-3-Toxizität betrug 8%, kein Patient zeigte eine Grad-4- oder -5-Toxizität.⁶

Da auch die SBRT von Lungenmetastasen in den meisten Fällen ambulant innerhalb eines sehr kurzen Zeitraums durchführbar ist und kaum schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, stellt sie sicherlich eine günstige Behandlungsoption für Patienten mit Lungenmetastasen dar.

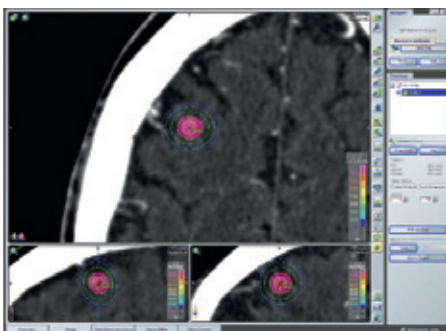


Abb. 1: Computergestützter 3-D-Bestrahlungsplan für Radiochirurgie einer Hirnmetastase. Pink unterlegt der Bereich mit der vorgesehenen Zielvolumendosis

Lungenmetastasen

In den letzten Jahren ist es durch technische Weiterentwicklungen, vor allem in Hinsicht auf die Patientenlagerung und -fixation, gelungen, die stereotaktische Behandlungstechnik als „stereotactic body radiotherapy“ (SBRT) auch auf den Körperstamm zu übertragen. Da bei dieser Therapie hohe Einzeldosen verwendet werden, ist eine reproduzierbare, präzise Pati-

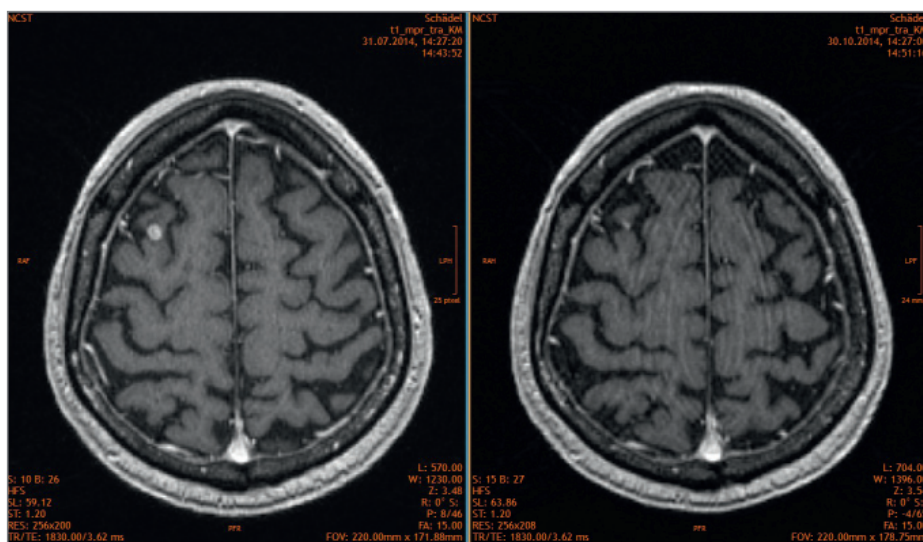


Abb. 2: MRI T1 mit KM desselben Patienten. Links vor Radiochirurgie und rechts 3 Monate nach Radiochirurgie

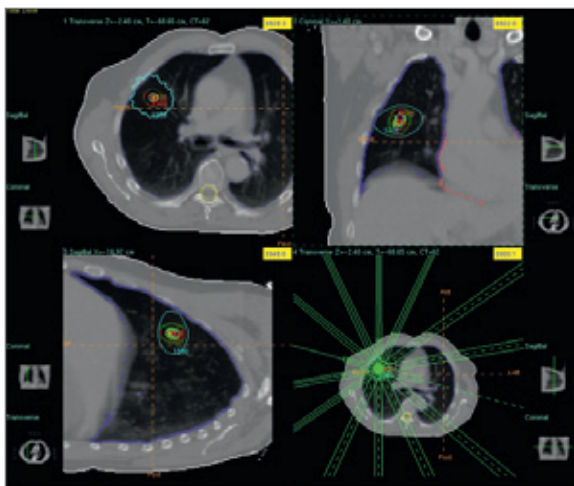


Abb. 3: Computergestützter 3-D-Bestrahlungsplan einer hypofraktionierten stereotaktischen Radiotherapie einer Lungenmetastase in 3 Ebenen. Pink unterlegt der Bereich mit der vorgesehenen Zielvolumendosis, die blaue Linie zeigt den Bereich mit 40% der vorgesehenen Bestrahlungsdosis

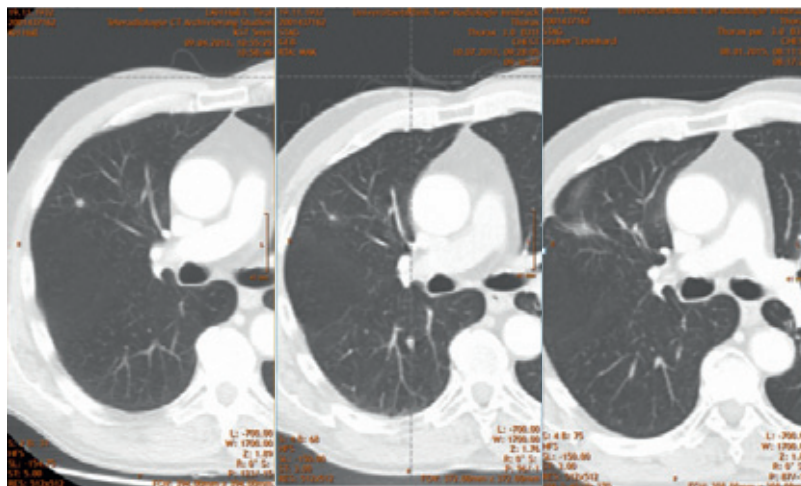


Abb. 4: CT desselben Patienten vor der Bestrahlung (links), 3 Monate nach der Bestrahlung (Mitte) und 9 Monate nach der Bestrahlung (rechts)

Lebermetastasen

Die SBRT wird als nicht invasives Verfahren zur Behandlung von Lebermetastasen zunehmend eingesetzt. Sie kann im Gegensatz zu anderen lokal ablativen Verfahren nicht nur bei peripheren, sondern auch bei zentralen, im Bereich großer Blutgefäße oder Gallengänge gelegenen Lebermetastasen durchgeführt werden. In einer prospektiven Phase-I/II-Studie zur SBRT von Lebermetastasen <6cm unterschiedlicher Histologien wurde eine lokale Zweijahreskontrollrate von 92% bei einem medianen Überleben von 20,5 Monaten erreicht. Wenn die Metastasen <3cm waren, lag die lokale Kontrollrate nach 2 Jahren sogar bei 100%.⁷

Schwere Nebenwirkungen der SBRT von Lebermetastasen entstehen durch die Nahbeziehung zum Duodenum, einige ältere Studien beschreiben Darmulcerationen. Basierend auf diesen Erfahrungen wird heute die SBRT bei Nähe zu Risikostrukturen dosisadaptiert durchgeführt, sodass schwerwiegende Nebenwirkungen

nur noch selten auftreten. Wie bei den Lungenmetastasen kann auch die SBRT von Lebermetastasen meist ambulant innerhalb einer kurzen Zeit durchgeführt werden und stellt daher eine günstige, lokal hochwirksame Methode zur Behandlung von Lebermetastasen dar. ■

Literatur:

- ¹ Leksell L: The stereotaxic methode and radiosurgery of the brain. *Acta Cir Scand* 1951; 104 (4): 316-319
- ² Lasak JM, Gorecki JP: The history of stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *Otolaryngol Clin Nort Am* 2009; 42 (4): 593-599
- ³ Voges J et al: Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36 (5): 1055-1063
- ⁴ Lippitz B et al: Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(1): 48-59
- ⁵ Guckenberger M et al: Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in routine clinical practice: a patterns-of-care and outcome analysis. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 1050-1058

⁶ Rusthoven KE et al: Multi-institutional phase III trial of stereotactic body radiotherapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1579-1584

⁷ Rusthoven KE et al: Multi-institutional phase III trial of stereotactic body radiotherapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1572-1578

Autor:
Ao. Univ.-Prof. Dr. Meinhard Nevinny-Stickel
Univ.-Klinik für Strahlentherapie-Radioonkologie
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck
E-Mail: meinhard.nevinny@i-med.ac.at

■15