Knochenmetastasierung

Die Zielsetzung bestimmt die Therapie

R. Souchon

Strahlenklinik des Allgemeinen Krankenhauses Hagen gGmbH
(Chefarzt: PD Dr. R. Souchon)

klinikarzt 2004; 33 (10): 267–272

Eine Skelettmetastasierung als häufigste Tumormanifestation im Knochen erfolgt überwiegend hämatogen durch die Dissemination von Tumorzellen in das Knochenmark. Sie tritt meist im späteren Stadium einer Krebserkrankung und häufiger multilokal bzw. generalisiert als solitär auf. Nur in wenigen Fällen ist sie auch die Todesursache der Betroffenen. Die Prognose der Patienten ist im Vergleich zu der bei denen mit viszeraler Metastasierung besser. Ziele der Behandlung sind daher eine möglichst hohe Lebensqualität und die Symptombefreiung, worauf die verschiedenen systemischen und lokalen palliativen Therapieoptionen auszurichten sind. Es ist zu erwarten, dass die Inzidenz der Knochenmetastasierung aufgrund der effektiveren Behandlung der Primärtumore weiter ansteigt und somit immer häufiger auch jüngere Patienten betroffen sein werden.

Die intrinsische Fähigkeit von Tumorzellen, ins Knochenmark zu metastasieren und dann über eine Tumoroosteopathie die Knochenstruktur und -festigkeit zu verändern, ist bei den einzelnen Malignomentitäten unterschiedlich ausgeprägt. Ebenso bestehen Unterschiede im Metastasierungstyp (disseminiert oder solitär) und in der ossären Manifestationsform (lytisch,

Die Behandlung einer Skelettmetastasierung erfordert ein interdisziplinär abgestimmtes Konzept. Abhängig von den jeweils vorliegenden Symptomen und Funktionsstörungen sind die Therapieziele individuell zu definieren und die einzusetzenden Therapiemodalitäten angemessen auszuwählen. Lokale operative Therapien orientieren sich primär an der Wiederherstellung oder der Sicherung der Funktion und Mobilität. Perkutane Radiotherapien zielen dagegen auf die lokale Schmerzlinderung, einen Stabilitätsverlust und eine örtliche Tumorzellvernichtung. Weitere Behandlungsoptionen sind systemische kausale antineoplastische und anti-osteoklastische Therapien sowie eine Behandlung mit osteotropen Radionuklidern, die dazu beitragen, eine möglichst hohe Lebensqualität und Symptombefreiung zu erhalten oder zu erreichen. Bei der Auswahl der Therapiemodalitäten und -belastungen ist die maßgeblich durch den Primärtumor und den Allgemeinzustand bestimmte Prognose des Patienten im Hinblick auf seine mutmaßliche Überlebenszeit zu berücksichtigen.

blastisch oder gemischtförmig). Bei der ossären Metastasierung spielen – neben der Interaktion der Zellen mit der Knochenmatrix – chemotaktische Stoffe, die ein Einwandern von Tumorzellen im Knochen begünstigen, eine wesentliche Rolle. Tumorzellen können im Knochen verschiedene Mediatorsubstanzen freisetzen, welche die Aktivität der Osteoklasten und der Osteoblasten pathologisch verstärken und eine Kaskade maligner osteodestruktiver Prozesse auslösen (19). Die Zellen von Mamma-, Prostata-, Bronchial- oder Nierenzellkarzinomen besitzen diese Fähigkeiten in größerem Ausmaß als Zellen anderer Malignome. Hierdurch erklärt sich die prädominante Metastasierung dieser Tumoren im Skelettsystem. Mit abnehmender Häufigkeit werden Wirbel-

körper, proximaler Femurbereich, Becken, Rippen, Sternum, Schädelkalotte und proximaler Humerusabschnitt befallen.

Klinisch manifestiert sich eine ossäre Metastasierung vor allem durch Knochenschmerzen und durch Stabilitätsveränderungen mit konsekutiven Funktions- und Mobilitäts-einschränkungen. Eine osteolytische, osteoblastische oder gemischtförmige Metastasierung verursacht bei 65–75% der Patienten nozizeptive oder neuropathische Schmerzen, Frakturen, Hyperkalzämie und Kompressionen von Rückenmark oder Nerven.

Da ein unkontrolliertes Fortschreiten einer Metastasierung im Skelettsystem für die Betroffenen in der Regel mit langzeitigen schweren Einschränkungen und erheblichem

Leiden verbunden ist, ist die Knochenmetastasierung eine besondere ärztliche Herausforderung – mit individuell variablen Therapiezielen. Diese sollten jedoch interdisziplinär definiert und erarbeitet werden, um die mutmaßlich aussichtsreichste(n), individuell einzusetzende(n) Modalität(en) zu ermitteln.

Metastatisch bedingte Stabilitätsgefährdungen oder -störungen sind bezüglich ihrer sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenz meist gut zu beurteilen. Weit aus komplexer und schwieriger jedoch kann sich dies für metastatisch verursachte Schmerzen gestalten. Hier sind zusätzlich sowohl kognitive als auch affektive Komponenten zu berücksichtigen. Bei Patienten mit Malignomerkkrankungen sind metastatisch bedingte Knochenschmerzen das häufigste therapiebedürftige Schmerzsyndrom. Knochenschmerzen kommen nozizeptiv, neuropathisch oder auch kombiniert zustande. Verletzungen (Fraktur) oder die tumorbedingte Dehnung des Periosts aktivieren die dort lokalisierten Nozizeptoren und lösen die Hyperalgesie aus. Neuropathische Schmerzen treten infolge tumorbedingter Infiltration oder Kompression von Nerven auf.

Bei fehlender klinischer Symptomatik ist ein Screening auf eine ossäre Metastasierung bei Patienten mit bekannter Malignomerkkrankung wenig sinnvoll. Wurden dagegen Skelettmetastasen nachgewiesen, kann eine Untersuchung auf eine extraossäre Tumorausbreitung für die Auswahl der Palliationsmodalität wertvolle Informationen liefern und ist dann anzustreben, wenn keine klinischen Anhaltspunkte für eine sonstige Tumorausbreitung bestehen.

■ Diagnostik

Bei klinisch vermuteter ossärer Metastasierung ermöglicht eine Skelettszintigrafie mit Applikation von osteotropen Radionukliden – wie ^{99m}Tc-markierten Phosphonaten – eine Beurteilung des Ausmaßes ossärer Metastasen, da diese lokale Steigerungen des (Kalziumphosphat-) Knochenstoffwechsels induzieren. Die Szintigrafie ist aufgrund ihrer im

Vergleich zu konventionellen Röntgenuntersuchungen höheren Sensitivität als Basisuntersuchung einzusetzen und erfasst eher funktionale als strukturelle Veränderungen. Zu beachten ist dabei allerdings, dass reine Osteolysen osteotrope Radionuklide nicht speichern.

Die Skelettszintigrafie erfasst Änderungen der Radionuklid-Speicherung gegenüber benachbarten Knochenabschnitten im Ausmaß von 5–10%. Demgegenüber muss die Minderung der trabekulären Knochenstrukturen 30–50% betragen, um einen radiologischen Nachweis zu ermöglichen. Zu beachten ist, dass vorausgegangene systemische antineoplastische Therapien das radiologische Erscheinungsbild modifizieren können (4).

Um stabilitätsgefährdete Areale erkennen zu können, werden suspekt Herde pathologischer Radionuklidspeicherung mit weiteren bildgebenden Verfahren (Röntgenuntersuchung, Kernspin-, Computertomografie) untersucht. Hochspezifische Verfahren sind die Magnetresonanztomografie (MRT) und die Computertomografie (CT), die zusätzlich eine mögliche extraossäre Tumorausbreitung nachweisen können. Sie liefern wertvolle Informationen für die Auswahl der Therapiemodalität. Bei einer Metastasierung in die Wirbelsäule ist die MRT das Verfahren der Wahl zur frühzeitigen Beurteilung von Instabilitäten und Tumorfunktion in den Spinalkanal oder die Nervenwurzeln. Die MRT ist gegenüber der CT hinsichtlich ihres Einflusses auf die Auswahl der Therapiemodalität das überlegene Verfahren.

■ Prognostische Faktoren

Wichtigster Prognosefaktor für das Überleben bei ossärer Metastasierung ist der Primärtumor. So haben beispielsweise Patienten mit Mamma- oder Prostatakarzinom mit 12–18 Monaten eine deutlich höhere mediane Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu Patienten mit Bronchialkarzinomen (drei Monate). Danach folgt der Allgemeinzustand, gemessen beispielsweise am Karnofsky-Index. Weitere Einflussfaktoren auf die Prognose sind das Ausmaß der extraossären Tumor-

aktivität, das Intervall zwischen Diagnose des zugrunde liegenden Tumors und der ossären Metastasierung sowie ein Ansprechen der Tumorerkrankung auf vorangegangene Therapien.

■ Therapieziele

Ziele der Behandlung von Skelettmetastasen sind die Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität und Symptombefreiheit. Hieran sind die verschiedenen systemischen und lokalen palliativen Therapieoptionen auszurichten und in ein palliativ-therapeutisches Gesamtkonzept zu integrieren. Da die Therapie nahezu ausnahmslos in palliativer Intention erfolgt, ist es notwendig, Prognose und Lebenserwartung der Patienten zu bedenken. Zu berücksichtigen sind außerdem die im Vergleich zur viszeralen Metastasierung meist ausgeprägtere klinische Symptomatik und die hohe Morbidität durch Komplikationen infolge einer Knochenmetastasierung.

Die wichtigsten Ziele der Therapie richten sich nach der führenden klinischen Symptomatik: So können einerseits eine Analgesie, andererseits eine Stabilisierung oder eine lokale Verminderung der Tumormasse im Vordergrund der Bemühungen stehen – woran sich die Entscheidung über die Therapiemodalität(en) orientieren muss. Insbesondere, wenn frakturgefährdete Läsionen an statisch relevanten Skelettabschnitten vorliegen, ist es erforderlich, die Notwendigkeit zur chirurgischen Intervention frühzeitig abzuklären und ein chirurgisch-orthopädisches Konsil anzuberäumen.

Bei Überschneidungen der verschiedenen Therapieziele und angestrebten kombinierten Effekte der einzelnen Therapieverfahren sind chirurgisch operative Behandlungen primär ausgerichtet auf eine rasche Wiederherstellung oder Verbesserung der Funktion bei pathologischen Frakturen oder zur frühzeitigen Stabilitätssicherung frakturgefährdeter Knochenläsionen. Darüber hinaus werden auch eine Schmerzreduktion und eine (bessere) krankheitspflegerische Versorgung angestrebt.

Radioonkologische Therapiestrategien zielen dagegen auf einen

darauf ab, Symptome und Funktionsstörungen für die dem Patienten verbleibende Überlebenszeit zu verhindern oder zumindest zu minimieren. Zum anderen sollen durch eine Devitalisierung von Tumorzellen und der nachfolgenden Rekalzifizierung frakturgefährdete Läsionen stabilisiert werden. Kommt es infolge einer Radiotherapie zur Rekalzifizierung, ist diese je nach zugrunde liegender Tumorentität zwei bis sechs Monate danach röntgenologisch erkennbar. Strahlenbehandlungen werden auch postoperativ und überwiegend als lokale Maßnahmen eingesetzt.

Systemische medikamentöse Therapien erfolgen symptomatisch zur Analgesie und als kausale Behandlungen zur Tumorzellvernichtung oder zur Hemmung der pathologischen Osteoklasten-Aktivität. Zur abgestuften medikamentösen Symptomkontrolle steht ein breites Spektrum unterschiedlicher Analgetika zur Verfügung. Als systemische antineoplastische Behandlungen kommen zytostatisch oder endokrin-zytostatisch wirksame Chemotherapeutika bzw. Hormone in Betracht. Mit einer Bisphosphonattherapie versucht man, die Osteoklasten zu inaktivieren und damit pathologisch gesteigerte lytische Knochenveränderungen zu verhindern oder zumindest einzudämmen.

Auswahl der Therapiemodalität

Pathologische oder drohende, nicht durch alternative Verfahren zu behandelnde Frakturen an statisch belasteten Skelettabschnitten, die eine hochgradige Mobilitätseinschränkung erwarten lassen, begründen eine operative Intervention. Vorher ist jeweils zu klären, ob damit eine Funktionsverbesserung oder eine Schmerzreduktion erreicht werden und ob der Patient eine Operation überleben kann. Weitere medizinische Kriterien bei der Entscheidung über ein operatives Vorgehen sind mögliche Komorbiditäten, funktionaler Status, Operations- und Anästhesierisiken sowie die mutmaßliche Lebenserwartung. Letztere sollte mindestens sechs Wochen betragen.

Erforderlich ist zudem die Beurteilung der kardiopulmonalen, hepatischen und renalen Funktionen. Außerdem müssen der hämatologische Status und die Knochenmarkreserve unter dem Aspekt von postoperativ möglichen Infektionen oder Blutungen abgeschätzt werden. Von besonderer Bedeutung ist die prätherapeutische Einschätzung des Rehabilitationspotenzials, das maßgeblich durch den zerebrovasculären und mentalen sowie den Ernährungs- bzw. metabolischen Status mitbestimmt wird.

Zur Wiederherstellung oder Verbesserung der Mobilität im Falle einer pathologischen Fraktur, zur Minderung des Risikos ihres Auftretens, aber auch zur lokalen Schmerzkontrolle stehen als Therapieoptionen chirurgisch-operative und radioonkologische Verfahren im Vordergrund – ergänzt durch analgetische Maßnahmen und eine Bisphosphonattherapie.

In aller Regel ist die Kombination verschiedener und gegebenenfalls aller Optionen notwendig. So erfolgt typischerweise nach osteosynthetischer oder endoprothetischer Versorgung einer metastatisch bedingten Fraktur eine perkutane Radiotherapie, da durch die Operation allein keine ausreichende lokale Tumorzellbeseitigung erwartet werden kann.

Operative Therapie

Osteosynthesen und/oder die Einbringung von Polymethylmethacrylat (PMMA; Knochenzement) sind operative Standardverfahren zur Behandlung metastatisch bedingter pathologischer Frakturen. Mit ihrer Hilfe können eine rasche

Wiederherstellung bzw. Verbesserung frakturbedingter Funktionsstörungen und Schmerzlinderungen erreicht werden.

Eine prophylaktische operative Fixierung drohender Frakturen infolge einer Metastasierung an statisch belasteten langen Röhrenknochen ist zu erwägen, wenn die Konsolidierung durch Radio-, systemische antineoplastische oder Bisphosphonattherapie nicht möglich war. Um abschätzen zu können, wie hoch das individuelle Frakturrisiko in diesem Fall ist, sind unterschiedliche Scores entwickelt worden (16, 17, 18, 25). Erst damit sollte eine Entscheidung über eine prophylaktische operative Intervention getroffen werden.

Radiotherapie

Schmerzen infolge ossärer Metastasen werden durch eine Bestrahlungsbehandlung entscheidend gelindert oder beseitigt. So sind Patienten mit symptomatischer Skelettmetastasierung die größte Gruppe der Patienten, die palliativ bestrahlt werden. Kommt es (möglicherweise durch einen weiteren Progress der Metastasierung) zu einer erneuten ossären metastatisch bedingten Schmerzsymptomatik, kann eine wiederholte Bestrahlungsbehandlung zu einem neuerlichen radiogenen Analgesieeffekt führen (27). Hierbei ist eine einmalige Bestrahlung ebenso effektiv wie eine fraktionierte Behandlung und daher bevorzugt einzusetzen.

Bei den radioonkologischen Verfahren sind die lokale perkutane Radiotherapie und die Radionuklidtherapie mit i.v.-Applikation systemisch wirksamer osteotroper Radioisotope

Tab. 1 Bei der Auswahl der Therapiemodalität zu berücksichtigende Parameter (Auswahl)

- chirurgisch interventionspflichtige akute bzw. drohende pathologische Fraktur
- Anzahl bzw. Ausmaß der symptomatischen ossären Metastasen
- Lebenserwartung
- Performance-Status
- Wahrscheinlichkeit, eine palliative Therapie zu tolerieren
- relevante Komorbidität
- funktionaler Status
- Rehabilitationsfähigkeit
- Therapiealternativen

Abb. 1 Skelettszintigrafie mit ^{99m}Tc -HDP

zu unterscheiden. Beide Therapieverfahren haben unterschiedliche Indikationen, werden jedoch in Einzelfällen auch komplementär eingesetzt.

Die perkutane Radiotherapie bei Knochenmetastasen ist sehr gut validiert (2, 3, 7, 9, 11, 14, 20, 24). Sie ist eine kausale antineoplastische Therapie und blockiert Teilung und Wachstum maligner Zellen. Die erwünschte Analgesie setzt innerhalb weniger Tage (bis Wochen) ein und führt meist zu einer sehr guten und lang anhaltenden Symptom- und Schmerzkontrolle. Allerdings sind die genaue Dosis-Wirkungsbeziehung und Fraktionierung noch nicht ausreichend geklärt.

Bislang konnten prospektive Studien kein einziges überlegenes Therapiekonzept (Dosis/Fraktionierung) etablieren (9, 20, 24). Daher sind bei der Indikationsstellung zur Bestrahlung individuelle Gesichtspunkte zu berücksichtigen:

- die Dauer der Behandlung
- die geschätzte Lebenserwartung
- die Notwendigkeit einer Hospitalisierung

- mögliche Nebenwirkungen und Belastungen für den Patienten
- mögliche Komplikationen, die eine chirurgische Intervention erfordern
- Anzahl und Ausmaß der bekannten schmerzhaften ossären Metastasierung.

In der klinischen Praxis sind eine kurze Behandlungsdauer, einfache Bestrahlungstechniken und hohe Einzeldosen (bis zu 8 Gy pro Fraktion) dann zu wählen, wenn die Analgesie im Vordergrund steht und zu erwarten ist, dass der Patient aufgrund einer schlechten Prognose eine Rekalzifizierung nicht mehr erlebt. Ist dagegen eine Stabilisierung wesentliches therapeutisches Ziel und besteht eine günstigere Prognose, sind Dosis und Fraktionierung zu erhöhen.

Gegenstand aktueller Therapiestudien ist der synchrone Einsatz von Radiotherapie und Bisphosphonaten, um möglicherweise die lokalen radiogenen antiosteoklastischen bzw. osteoreparativen Wir-

kungen zu verstärken und so einen verbesserten analgetischen Effekt zu erreichen. Bisphosphonate weisen hinsichtlich ihrer antiosteoklastischen Effektivität große Unterschiede auf. Sie sollten insbesondere dann frühzeitig bei den Patienten eingesetzt werden, bei denen ein längeres Überleben erwartet werden kann.

Solitäre Metastasierung

Ob bei symptomatischer isolierter ossärer Metastasierung an statisch belasteten Skelettabschnitten eine operative, eine perkutane Bestrahlung oder eine Kombination beider Verfahren als lokale Therapie durchgeführt wird, wird vor allem unter statischen Aspekten und unter Berücksichtigung individueller prognostischer und logistischer Faktoren festgelegt. Insbesondere das Ausmaß der extraossären Tumormanifestationen, die Rehabilitationsfähigkeit und die Effektivität systemischer Therapiemaßnahmen bestimmen die Prognose bei solitärer ossärer Metastasierung.

Multiple Metastasierung

Standardtherapie bei multiplen Knochenmetastasen ist eine systemische kausale antineoplastische und/oder antiosteoklastische Therapie – gegebenenfalls unterstützt durch lokale Therapiemaßnahmen. Hierzu zählt auch die perkutane Großfeld-Radiotherapie (WFRT; auch als Halbkörper-Radiotherapie bezeichnet) (21). Ihr Vorteil und ihre Indikation bestehen in einer schnellen, innerhalb von Stunden eintretenden Linderung metastatisch bedingter Knochenschmerzen. Welcher Mechanismus diesem Effekt zugrunde liegt, ist jedoch noch nicht klar. Eher unwahrscheinlich scheint ein unmittelbarer Zusammenhang mit einer radioinduzierten Tumorzellabtötung.

Die Großfeld-Radiotherapie kann als einzeitige oder als fraktionierte Therapie sowohl in palliativer Intention als auch adjuvant appliziert werden, um eine spätere Manifestation klinisch okkult oder asymptomatischer Knochenmetastasen zu verhindern. Allerdings ist diese Therapieform mit zum Teil beachtlichen Akut- und Spättoxizitäten verbunden und erfordert eine Überwachung unter stationären Bedingungen. Daher wird sie heutzutage lediglich in Einzelfällen – bei Patienten mit multiplen Knochenmetastasen und kurzer Lebenserwartung – eingesetzt, wenn lokale Behandlungen versagen oder eine intensive Analgetikatherapie keine ausreichende Schmerzkontrolle erzielt. Ein fraktioniertes Vorgehen ermöglicht die Applikation höherer Dosen und ist mit besserer Verträglichkeit verbunden.

Besteht eine multilokale Schmerzsymptomatik aufgrund einer kleinherdigen disseminierten ossären Metastasierung, ist die Therapie mit osteotropen Radionuklidern eine zusätzliche Option im multimodalen analgetischen Therapiekonzept (15). Sie kann angewendet werden, wenn durch eine zuvor erforderliche diagnostische Skelettszintigrafie mit ^{99m}Tc-MDP eine ausreichend hohe Affinität in befallenen Knochenabschnitten dokumentiert ist, keine pathologische Fraktur vorliegt und die Hämatopoese nicht (z.B. durch eine Karzinose oder myelotoxische Chemothe-

rapie) eingeschränkt ist. Der Effekt der Radionuklidtherapie hängt dabei weniger von der Histologie, sondern vor allem vom pathologisch gesteigerten Knochenstoffwechsel ab.

Heute werden vor allem die Radiopharmaka ¹⁵³Samarium (Sm-EDTMP), ⁸⁹Strontium (Sr-Chlorid) und ¹⁸⁶Rhenium (Re-HEDP) eingesetzt (1, 6, 8, 12, 13, 22, 23). Sie unterscheiden sich in ihrer Reichweite, ihrer physikalischen Halbwertszeit und ihrer Energiedosisleistung, die maßgeblich für deren therapieassoziierte Nebenwirkungen sind. Die Ansprechraten liegen zwischen 70 und 90%, 20–30% der Patienten sind nach der Behandlung komplett schmerzfrei. Der maximale analgetische Effekt wird nach etwa zehn Tagen erreicht und hält – abhängig vom eingesetzten Radiopharmakon – im Mittel fünf bis acht Wochen an.

Die Vorteile der Großfeld-Radiotherapie gegenüber der lokalen perkutanen Radiotherapie bestehen in der Möglichkeit von Wiederholungsbehandlungen und der Beeinflussung bereits anreichernder, aber noch nicht symptomatischer Metastasen. Einschränkungen der Radionuklidtherapie sind begründet in ihrer zum Teil ausgeprägten, jedoch zumeist reversiblen Myelosuppression bei 20–60% der Patienten und der Beschränkung der Therapie auf kleinherdige Knochenmetastasen, da die emittierte Betastrahlung nur eine begrenzte Reichweite besitzt. Ungeeignet ist die Therapieoption bei größeren Knochenmetastasen oder begleitenden Weichteiltumoren.

Beurteilung der Therapieergebnisse

Als Parameter für die Beurteilung der Effektivität verschiedener Therapien wegen einer Skelettmetastasierung können in technisch-funktionaler Hinsicht die erreichte Stabilität oder – insbesondere nach Radiotherapien – das Ausmaß der Rekalzifizierung, bezüglich der Analgesie bei schmerzhaften Knochenmetastasen, die bewirkte Schmerzlinderung dienen. Hierbei ist kritisch anzumerken, dass eine Rekalzifizierung erst Monate nach Beendigung der Therapie abgeschlossen und radiologisch als sol-

che nachweisbar ist. Ob und in welchem Ausmaß es zur Rekalzifizierung kommt, hängt wesentlich ab von der Prognose des Primärtumors, der sonstigen Tumorausbreitung

Kasuistik

Bei einer 51-jährigen Patientin mit vier Jahre zuvor brusterhaltend operativ und adjuvant chemo- und radiotherapiertem Mammakarzinom (initial: pT2, pN2, M0) wurde wegen eines ausgehenden, letztlich inoperablen Lokalrezidivs ein Restaging durchgeführt. Dabei wurde eine asymptomatische pulmonale, pleurale und multilokale gemischtformige ossäre Metastasierung nachgewiesen. Die Patientin erhielt daraufhin eine palliative systemische Chemotherapie und eine synchron dazu durchgeführte Bisphosphonattherapie.

Beim Restaging nach drei Monaten wurden klinisch ein Stillstand des Lokalrezidivs und radiologisch ein unveränderter Status der pulmonalen Metastasierung diagnostiziert. Eine von der Patientin angegebene Verschlechterung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit, diffuse Skelettschmerzen und Minderungen ihrer Mobilität wurden auf die viszerale Metastasierung und die psychische Belastung unter der Therapie zurückgeführt. Ihrem Wunsch, einem Orthopäden vorgestellt zu werden, wurde nicht entsprochen. Der Stillstand der Erkrankung wurde als Ansprechen auf die palliative systemische onkologische Therapie bewertet.

Vier Wochen später erfolgte die notfallmäßige Aufnahme der Patientin aufgrund einer pathologischen subtrochantären Femurfraktur rechts auf dem Boden ausgedehnter osteolytischer Veränderungen. Die Fraktur wurde osteosynthetisch mittels Gamma-Nagelung versorgt. Anschließend wurde der rechtsseitige Hüftbereich perkutan mit 10 x 3 Gy bis 30 Gy bestrahlt. Die Patientin blieb bis zu ihrem Tode mobil und verstarb vier Monate später bei Progress mit zusätzlicher neu aufgetretener Leber- und Hirnmetastasierung.

Kommentar

Das klinisch gute Ansprechen des Lokalrezidivs und der radiologisch dokumentierte Stillstand der pulmonalen Metastasierung infolge der palliativen Chemotherapie sowie die fortgesetzte Bisphosphonattherapie waren Anlass, auf die Komplettierung des Restagings zu verzichten und keine Reevaluation des Knochenstatus vorzunehmen. Entsprechende klinische Angaben der Patientin wurden mutmaßlich im Zusammenhang mit den scheinbar günstigen sonstigen Therapieergebnissen fehlgedeutet, weil „nicht sein kann, was nicht sein darf“. Gerade unter palliativer Therapie ist jedoch eine komplette Evaluation aller bekannten Erkrankungsmanifestationen notwendig.

Glossar

Chemotaxie

durch einen chemischen Stoff ausgelöster Reiz von lebenden Organismen oder Zellen im Blut zu Bewegungen zum oder weg vom Reizort

noizeptiv

über einen spezifisch erregbaren Rezeptor, z.B. Schmerzrezeptor, herbeigeführte (Schmerz-)Empfindung

osteotrop

auf den Knochen ausgerichtet

WFRT (= wide field radiotherapy)

perkutane Bestrahlungsbehandlung, bei der große Körperanteile, zum Beispiel die obere, mittlere oder untere Körperregion erfasst werden (auch als Halbkörper-Bestrahlung bezeichnet)

und damit verbunden vom Überleben. Hier bestehen große Unterschiede unter den Tumorentitäten: Beispielsweise liegen bei (ausschließlicher) ossärer Metastasierung die medianen Überlebenswahrscheinlichkeiten bei Bronchialkarzinomen bei drei Monaten, bei Mamma- oder Prostatakarzinomen bei zwölf bis 18 Monaten. Allerdings ist in Einzelfällen, abhängig von individuellen Prognosefaktoren, durch eine erreichte lokale Metastasenkontrolle eine deutlich über dem Durchschnitt liegende Verlängerung des Überlebens möglich.

Die zahlreichen Studien (9, 20, 24), welche die analgetischen Effekte (radio-)therapeutischer Maßnahmen quantitativ erfassen, sind bezüglich ihrer Ergebnisse und den daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen nur mit Einschränkungen zu interpretieren. Die in den verschiedenen Studien verwendeten Einschlusskriterien, Behandlungstechniken, Therapiekombinationen (z.B. Radiotherapie mit begleitender Analgetikamedikation), aber auch die Methoden zur Evaluation des Ansprechens auf die Therapie weisen große Unterschiede auf. Auch die betrachteten Patientenkollektive sind sehr unterschiedlich (Tumorentität, Primärtumor, Lokalisation, Verteilung, Größe und Ausmaß der ossären Metastasen sowie Überleben nach Therapie).

Auch eine Staging-Klassifikation für Knochenmetastasen, anhand derer Patienten definierten Prognosegruppen zugeordnet und Korrelationen zum Verlauf unter und nach Therapie erstellt werden könnten, existiert nicht. Diese könnte dazu beitragen, Über- und Unterbehandlungen zu vermeiden. Eine valide Prognose- bzw. Staging-Klassifikation müsste als Erfolgsparameter auf ein kombiniertes komplettes Ansprechen ausgerichtet sein. Hierunter wären sowohl die subjektive Schmerzreduktion als auch die Minderung der medikamentösen Analgetikatherapie zusammenzufassen (3, 5, 26).

Bone Metastases – Treatment is Dictated by the Desired Outcome

The treatment of skeletal metastases requires an interdisciplinary concept. Depending on the respective symptoms and functional disorders presenting, the aims of treatment must be individually defined, and appropriate therapeutic modalities selected accordingly. Local operative options are oriented primarily to the restoration or securement of function and mobility. In contrast, percutaneous radiotherapy aims at achieving local amelioration of pain, preserving stability and destroying local tumour cells. Further therapeutic options are systemic, causal, antineoplastic and anti-osteoclastic measures, as well as treatment with osteotropic radionuclides, all of which help to preserve or achieve a maximum quality of life and freedom from symptoms. When considering therapeutic modalities and their associated stresses, the prognosis of the patient as determined largely by the primary tumour and the patient's general state of health must be borne in mind with regard to the presumed time left to him.

Key Words

bone metastases – solitary – multiple – surgery – radiotherapy – parameters for decision-taking – systemic anti-osteoclastic treatment

Literatur

1. Anderson PM, Wiseman GA, Dispenzieri A et al. J Clin Oncol 2002; 20: 189–196
2. Bates T. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23: 217–221

3. Bates T, Yarnold JR, Blitzer P et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23: 215–216
4. Bonadonna G, Rossi A et al. Cancer 1977; 39 (6 Suppl): 2904–2915
5. Chow E, Wu JS, Hoskin P et al. Radiother Oncol 2002; 64: 275–280
6. Fuster D, Herranz D, Vidal-Sicart S et al. Nucl Med Commun 2000; 21: 623–626
7. Haddad P, Wong R et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57 (Suppl): S278, abstract #1029
8. Han SH, Zonneberg BA, de Klerk JM et al. J Nucl Med 1999; 40: 639–642
9. Hartsell WF, Scott C, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57 (Suppl): S124, abstract #1
10. Hipp JA, Springfield DS, Hayes WC et al. Clin Orthop 1995; 312: 120–135
11. Hoskin PJ, Yarnold JR, Roos DR et al. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2001; 13 (2): 88–90
12. Kasalicky J, Krajska V. Eur J Nucl Med 1998; 25: 1362–1367
13. Kolesnikov-Gauthier H, Carpentier P, Depreux P et al. J Nucl Med 2000; 41: 1689–1694
14. McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD001793
15. Mertens WC, Filipczak LA, Ben-Josef E et al. CA Cancer J Clin 1998; 48: 361–374, 321
16. Mirels H. Clin Orthop 1989; 249: 256–264
17. Mirels H. Clin Orthop 2003; 415 (Suppl): S4–13
18. Patel B, DeGroot H 3rd. Orthopedics 2001; 24: 612–617
19. Roodman GD. N Engl J Med 2004; 350: 1655–1664
20. Roos DE, O'Brien PC, Smith JG et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46: 975–981
21. Salazar OM, Sandhu T, da Motta NW et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 765–775
22. Sciuto R, Festa A, Pasqualoni R et al. Breast Cancer Res Treat 2001; 66: 101–119
23. Serafini AN. Q J Nucl Med 2001; 45: 91–99
24. Steenland E, Leer J, van Houwelingen H et al. Radiother Oncol 1999; 52: 101–109
25. Thompson RC Jr. Orthopedics 1992; 15: 547–550
26. Yarbrow JW, Page DL, Fielding LP et al. Cancer 1999; 86: 2436–2446
27. Van der Linden Y, Lok J et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57(suppl): S222, abstract #163

Anschrift des Verfassers

PD Dr. R. Souchon
Strahlenklinik
Allgemeines Krankenhaus Hagen gGmbH
Grünstr. 35
58095 Hagen