

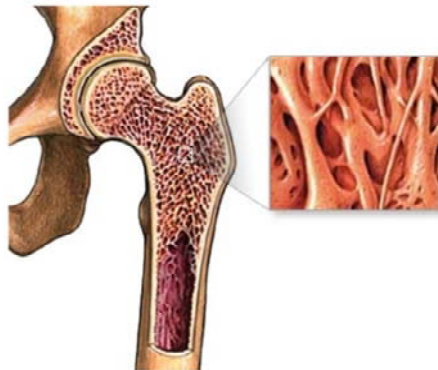
Strahlentherapie von Knochenmetastasen

Tumor-assoziierte Schmerzen werden meistens von Metastasen verursacht, insbesondere von Knochenmetastasen.

Mehr als 80 % aller Knochenmetastasen werden von nur vier verschiedenen Karzinomen ausgelöst. Diese wenigen Krebsarten befallen geschätzt 30 000 Deutsche pro Jahr. Es gilt weiterhin die Regel, dass sie nicht mehr heilbar sind, wenn sie Absiedlungen gestreut haben. Doch kann man heute - mit Unterstützung der Medizin - noch lange leben, manchmal viele Jahre, und die wirksame Schmerzbehandlung ist deshalb wichtiger als je zuvor.

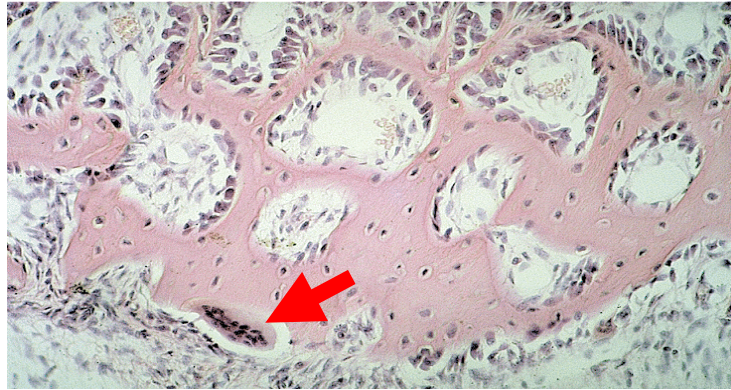
Organ	Häufigkeit pro 100,000 Menschen	Metastasen	Brüche
Brust	50	50 %	50 %
Lungen	60	30 %	9 %
Prostata	46	50 %	6 %
Niere	9	30 %	11 %

Knochengewebe ist bei weitem nicht so gut durchblutet wie etwa die Lunge (0.4 ml/g/min, zum Vergleich: Lunge 14 ml/g/min). Das Skelett ist trotzdem nach Lunge und Leber das dritt wichtigste Ziel für Metastasen. Für uns ist es wichtig, zu verstehen, warum das so ist. Knochen besteht aus einer harten Rinde und einem Geflecht aus feinen Bälkchen, den sogenannten Trabekeln.



In diesem Geflecht sind Blutgefäße, Nerven und das blutbildende (rote) Knochenmark. Man hat sich früher vorgestellt, dass die Krebszellen etwa eines Karzinoms der Prostata vom Rand des Tumors abreißen, mit dem Blutstrom mitgerissen werden, über bestimmte Verbindungsvenen (paravertebrale Batson-Venen) den Knochen erreichen und dort wie in einem Sieb hängenbleiben, sich ansiedeln und vermehren, sodass eine Knochenmetastase entsteht.

Heute wissen wir, dass diese anschauliche Theorie nur halb richtig ist. Metastasierung ist kein passiver Vorgang, sondern eine aktive Leistung der Krebszellen: die Zelle muß ein Blutgefäß öffnen, hineinklettern, die dort wartenden Abwehrzellen täuschen, am Zielort wieder die Gefäßwand öffnen, hinausklettern, sich vermehren und – das ist gerade im Knochen wesentlich – dem umgebenden Gewebe vorspiegeln, sie wäre zu Recht dort. Knochensubstanz ist sehr hart, und nur bestimmte, spezialisierte Zellen, die sogenannten Osteoklasten (das heißt Knochenfresser) können sie abbauen.



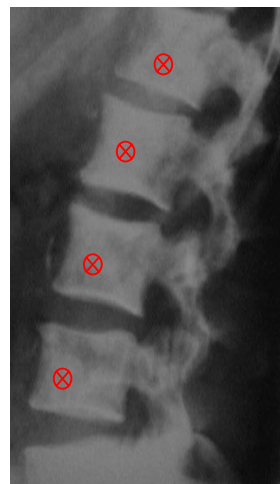
Ein Osteoklast bei der Arbeit

Damit eine Metastase im Knochen wachsen kann, muss sie die Osteoklasten dazu bringen, die umgebende Kalkmatrix abzubauen. Das gelingt den Krebszellen, indem sie lösliche Botenstoffe freisetzen, welche die Osteoklasten aktivieren. Dem Krebs geht sozusagen eine "Osteoklastenfront" voraus. Gleichzeitig werden durch die Botenstoffe auch die aufbauenden Zellen (Osteoblasten) aktiviert, die Abwehrzellen werden gereizt, die Durchblutung erhöht sich, neue Adern sprossen ein, und es entsteht eine geschwollene, entzündete Region, in der gleichzeitiger, ungeordneter Knochenauf- und Abbau stattfindet und das Tumorgewebe sich langsam ausbreitet. Die Knochenhaut spannt sich, die Nerven werden gedehnt oder komprimiert. All das verursacht Schmerzen.

Schmerz und Brüche der beschädigten Knochen sind die Hauptprobleme bei Knochenmetastasen. 7 von 10 Patienten, die Knochenmetastasen haben, leiden auch Schmerzen, bei einem oder zwei brechen sie. Je nachdem, ob in den Metastasen der Knochenaufbau überwiegt oder der Knochenabbau, sind Brüche (Frakturen) unterschiedlich häufig. Wir sprechen von osteolytischen Läsionen, wenn der Abbau überwiegt und die Stabilität gefährdet ist, z.B. bei Brustkrebs ist das oft der Fall. Osteoplastische Herde sind kalkreich, dicht, meistens stabil und brechen selten, etwa beim Prostatakrebs. Zur Unterscheidung dient ein Röntgenbild.



Osteolytische Metastase



Osteoplastische Metastasen

Ob eine Metastase instabil ist, also eine Fraktur droht, ist nicht leicht zu entscheiden. Das Risiko hängt von der Lage und Größe des Herdes ab und vom osteolytischen/-plastischen Charakter. Ein gebräuchliches Punktesystem (Mirels-Score) bezieht zusätzlich zu diesen drei Eigenschaften noch den Schmerzgrad ein, d.h. stark schmerzhafte Metastasen drohen eher zu

brechen als andere. Schmerzen sind insgesamt bei osteoplastischen und osteolytischen Metastasierungstypen gleich häufig.

Risikofaktoren	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Lokalisation	obere Extremität	untere Extremität	peritrochantere Region
Schmerz	gering	mäßig	stark
biologisches Verhalten der Läsion	osteoblastisch	gemischt	osteolytisch
Größe (Relation zur kortikalen Zirkumferenz)	< 1/3	1/3 - 2/3	>2/3

bis 7 Punkte	Strahlentherapie
8 Punkte	Einzelfallentscheidung
9 –12 Punkte	prophylaktische Osteosynthese indiziert - Frakturrisiko > 33%

Mirels-Score (1989)

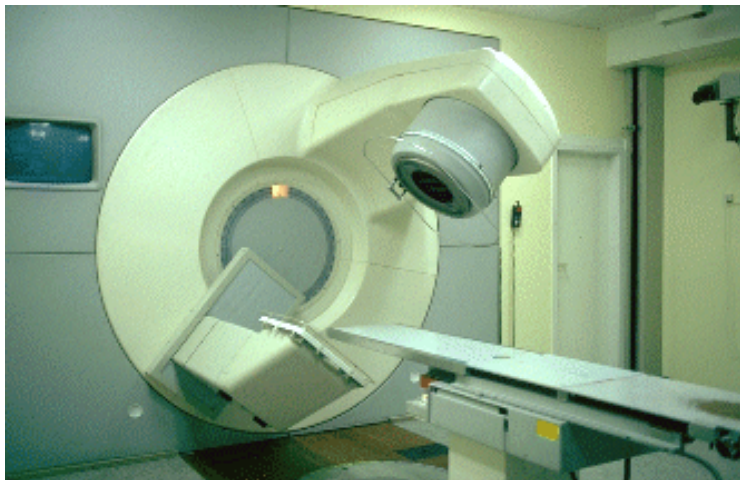
Zusammenfassend kann empfohlen werden, jede Läsion zwischen dem Trochanter minor und dem Femurkopf, die belastungsschmerzhaft ist und größer als 2.5 cm, prophylaktisch zu fixieren, vor allem lytische Herde.



Oberschenkelfraktur durch Metastase

Knochenmetastasen müssen mindestens 1 cm groß sein und ein Drittel der Knochensubstanz zerstört haben, um im Röntgenbild sichtbar zu werden. Es ist außerdem schwierig, auf dem Röntgenfilm zwischen Metastasen und gutartigen Läsionen wie M. Paget oder Osteoporose zu unterscheiden. In der Knochenszintigraphie wird radioaktiv markiertes Phosphat in Zonen mit Knochenneubildung aufgenommen, sodaß sie mit hoher Sensitivität gekennzeichnet werden.

Über den Einsatz der Strahlentherapie bei Knochenmetastasen wird gemeinsam mit den Internisten und Chirurgen entschieden. Oft wird sie dann mit operativen Eingriffen und Chemotherapie kombiniert. Die Strahlentherapie bei Metastasen ist palliativ, d.h. sie heilt den Krebs nicht. Die Bestrahlung lindert aber bei 7 von 10 Patienten die Schmerzen, wie man schon vor über hundert Jahren erkannt hat. Die Pioniere benutzten einfache Röntgengeräte, die natürlich sehr leistungsschwach waren, und dann radioaktive Quellen, sogenannte Kobaltkanonen. Heute gibt es in Deutschland nur noch ganz wenige Einrichtungen ohne Linearbeschleuniger. Die Strahlung aus solchen Geräten kommt ohne Radioaktivität aus, und sie ist viel gleichmäßiger und exakter einzustellen. Eine Behandlung am Linearbeschleuniger dauert nur noch wenige Minuten.



Linearbeschleuniger

Nach dem Review von McQuay (12 kontrolliert-randomisierte Studien) erreichen 41 % der Patienten für mindestens einen Monat eine Schmerzreduktion um 50 % oder besser. Etwa ein Drittel wird vollständig schmerzfrei. Osteolytische Metastasen rekalkifizieren oft (70 %), sie lagern neue Knochenmatrix ein, allerdings dauert es wenigstens sechs Monate, bis ein großes "Loch" im tragenden Knochen wieder belastbar ist. Wenn ein Knochenbruch schon eingetreten ist oder unmittelbar bevorsteht (abgeschätzt z.B. mittels des Mirels-Score), haben wir nicht diese Zeit. Ein erfahrener Unfallchirurg sollte die Frakturgefahr beurteilen. Es empfiehlt sich in solchen Fällen, wenn möglich den Knochen erst operativ zu stabilisieren. Der Patient kann dann schneller das Bett verlassen.

Normales Knochengewebe ist vergleichsweise strahlenempfindlich. Man verwendet daher niedrige Strahlendosen (30 – 40 Gray), die theoretisch nicht ausreichen, um Karzinome sicher abzutöten. Karzinome benötigen mindestens doppelt so hohe Dosen. Dennoch wirkt die Bestrahlung sehr gut. Wir glauben, dass vor allem die Osteoklasten gehemmt werden, und der Knochenaufbau die Oberhand bekommt, sodaß den Krebszellen der Platz genommen wird. Außerdem vermindert die Strahlenwirkung die Entzündung im Gewebe, Schwellung und Durchblutung nehmen ab. So kann der Schmerz nach etwa zwei Wochen merklich zurückgehen. Die Kalkeinlagerung kann man erleichtern, wenn gleichzeitig Biphosphonate verabreicht werden.

Damit die Strahlentherapie möglichst wirksam ist, verteilt man die Dosis auf 15 – 18 kleine Einzeldosen. Eine Metastasenbestrahlung dauert deshalb normalerweise etwa vier Wochen, während denen die Patienten jeden Tag einmal behandelt werden. Wenn möglich, kann das

ambulant erfolgen. Die auswärtigen Patienten können jeden Tag mit Taxis oder Sammeltaxis in das Strahleninstitut fahren. Ernsthafte Nebenwirkungen sind bei niedrigdosierter Knochenbehandlung nicht zu erwarten, das private Leben wird nicht beeinträchtigt. Viele Betroffene können nebenher sogar weiter arbeiten. Das ist für uns sehr wichtig, zumal die Lebenserwartung der Patienten mit Knochenmetastasen begrenzt ist. Auch ist es von Vorteil, dass die Therapie nicht stigmatisierend ist. Äußerlich sind von der Behandlung nur die Markierungen der Feldgrenzen auf der Haut zu sehen, soweit sie nicht von der Kleidung verdeckt werden. Die Haare fallen nur im direkt bestrahlten Gebiet aus, und mit Übelkeit oder Schwäche ist nur zu rechnen, wenn sehr viele Herde gleichzeitig bestrahlt werden müssen.

Manche Patienten sind so schwer krank, dass man ihnen selbst diese kurze Behandlungsserie nicht zumuten kann. In solchen Fällen gibt es die Möglichkeit, weniger, höhere Einzeldosen zu verabreichen, etwa 4 Bestrahlungen innerhalb von einer Woche; in seltenen Fällen sogar nur eine einzige Bestrahlung. Die frühzeitigen Nebenwirkungen unterscheiden sich nicht. Nach der wissenschaftlichen Literatur (9 kontrolliert-randomisierte Studien) ist die Kurzzeitbehandlung ebensogut wirksam, wenn man die subjektive Selbsteinschätzung der Patienten auswertet, jedoch etwas schlechter wirksam, wenn man ihren echten Schmerzmittelverbrauch misst. Außerdem muss dieselbe Metastase nach einer Kurzzeitbestrahlung häufiger ein zweites Mal behandelt werden als nach einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie (ca. 20 % vs. 10 %). Kurzzeitbehandlungen sind deshalb eher die Ausnahme als die Regel.

Radionuklidtherapie

Wenn zu viele schmerzhaftes Knochenmetastasen bestehen, um sie von außen zu behandeln, so können wir dem Patienten bestimmte radioaktive Substanzen intravenös geben. Dazu steht z.B. an eine Phosphatverbindung gebundenes Samarium-153 zur Verfügung. Diese Substanz lagert sich an den kranken Knochen an; genau dort, wo die Metastasen sitzen. Man kann den Grad, in dem sie adsorbiert wird, mit einer herkömmlichen Knochenszintigraphie voraussagen. Samarium zerfällt sehr schnell (Halbwertszeit 2 Tage) und bestrahlt das Gewebe vorwiegend mit Betastrahlen, die im Nahbereich von wenigen Millimetern wirken. Die Metastasen erhalten Dosierungen zwischen 3 und 300 Gray, d.h. es wird genau wie bei der äußerlichen Strahlenanwendung der Knochenabbau gehemmt und die Entzündung vermindert. Vier bis 9 von 10 Patienten berichten über Schmerzlinderung, davon drei über vollständige Schmerzfremheit, die innerhalb von wenigen Tagen einsetzt und etwa drei Monate lang anhält. Die Wirksamkeit scheint wie bei der Lokalbestrahlung geringer, wenn der echte Schmerzmittelverbrauch zugrundegelegt wird. Eine kurzdauernde Anfangsverschlimmerung (sogenannter *pain flare*) während der ersten 2-4 Tage kann auftreten (10-20%). Als Nebenwirkung unvermeidbar ist eine Unterdrückung der Blutbildung im roten Knochenmark auf ca. ein Drittel der normalen Funktion, welche nach etwa 2 Monaten nachläßt. Patienten mit schwerer Blutarmut bzw. Mangel an weißen Blutkörperchen oder Blutplättchen dürfen deshalb kein Samarium erhalten.

Radionuklide wie Samarium können ambulant verabreicht werden. Sie binden derart fest an den Knochen des Kranken, dass nach kurzer Zeit nichts mehr davon ausgeschieden wird, was seine Familienmitglieder belasten könnte. Nur während der ersten sechs Stunden sollte der Urin gesammelt und in einer schützenden Abklinganlage behandelt werden.