

## Knochenmetastasen

# Vermeidung skelettaler Komplikationen

INGO J. DIEL UND PETRA FEYER

Knochenmetastasen führen unbehandelt zu schmerzhaften skelettalen Komplikationen. Deshalb ist es oberstes Ziel, diese Komplikationen mittels systemischer Therapie mit Osteoklastenhemmern und lokaler Strahlentherapie zu verhindern.

**K**nochenmetastasen sind sehr häufig (geschätzte Prävalenz in Deutschland: 200.000 Fälle) und stellen für den Therapeuten eine große Herausforderung dar, da er über fachübergreifende Kenntnisse verfügen muss, um die jeweils beste Form der Therapie auswählen zu können.

Knochenmetastasen treten typischerweise im Achsenskelett (Wirbelsäule, Becken, Rippen thorax, Schädel) und in den proximalen Femora und Humeri auf. Der Grund dafür ist der Plexus vertebralis, der von der Schädelbasis bis zum Becken reicht und eine retrograde Metasta-

sierung über klappenlose venöse Geflechte ermöglicht. Die Brustdrüse hat, wie auch die Prostata, die Niere, die Schilddrüse und das Bronchialsystem direkten Anschluss an den Plexus. Nur sehr selten findet man Knochenmetastasen in den Händen, Füßen, Unterarm- und Unterschenkelknochen. Diese Tatsache muss bei der Diagnostik unbedingt berücksichtigt werden.

Knochenmetastasen können osteolytisch und auch osteoblastisch imponieren. Manchmal findet man blastische und lytische Metastasen nebeneinander im gleichen Knochen. Osteoblastische Läsionen

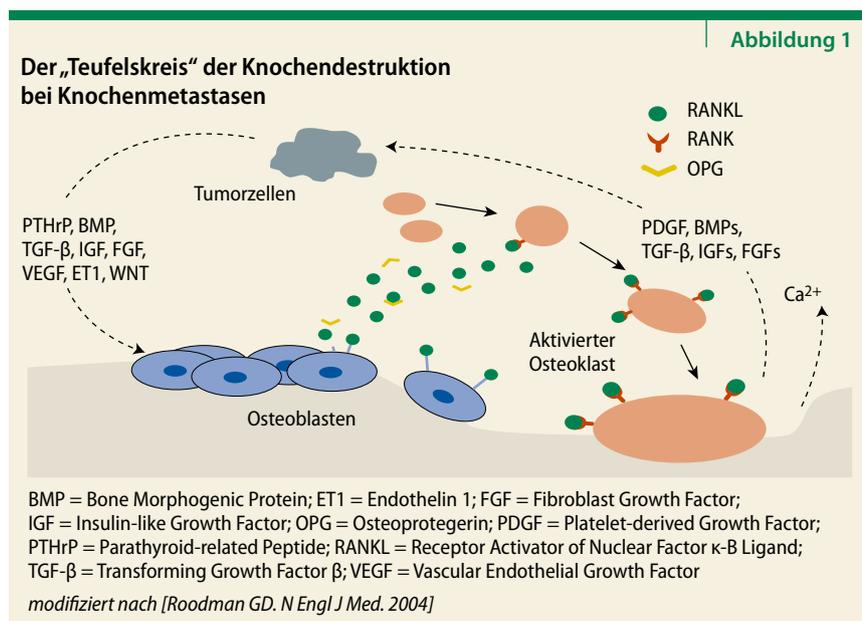
gehen zwar mit vermehrtem Knochenaufbau einher, neigen aber trotzdem zu Frakturen, da der neugebildete Knochen irregulär aufgebaut ist. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Osteoklastenhemmer wie Bisphosphonate und Antikörper gegen RANKL (Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B Ligand) nur auf einen Metastasentyp einwirken, da auch der Aufbau osteoblastischer Läsionen über Osteoklasten gesteuert wird.

Knochenmetastasen können solitär (selten) oder multipel (häufig) auftreten. Ob die Behandlung für beide Erscheinungsformen die gleiche sein sollte oder nicht, kann durch klinische Studien nicht belegt werden. Die meisten Therapeuten unterscheiden nicht zwischen den Erscheinungsformen und handeln entsprechend der klinischen Symptomatik. Einige wenige Osteonkologen empfehlen bei mono- oder oligometastasierter Erkrankung eine Kombination aus systemischer und lokaler Behandlung (wie auch bei solitären Lungen- oder Lebermetastasen). Es gibt allerdings keine Evidenz dafür, ob dieses Vorgehen zu einer Verbesserung der Überlebenszeit oder Lebensqualität führt.

Prinzipiell entstehen Knochenmetastasen nach den gleichen Kriterien, wie andere Metastasen auch. Das heißt, vom Tumor abgegebene Zellen gelangen in die weiten Sinusoide des Knochenmarks und beginnen ihr Wachstum oder verweilen in einem Ruhezustand, im sogenannten Status der „dormancy“, um später zu proliferieren [Chambers AF et al. Nature Rev. 2002]. Viele Forscher sind davon überzeugt, dass es sich bei diesen Zellen um Tumorstammzellen handelt, die in „Nischen“ eingebettet der körpereigenen Abwehr entzogen sind.

Während die Vorgänge der frühen Metastasierung nur ansatzweise verstanden sind, weiß man über die Zerstörung des Knochens durch Tumorzellen weitaus mehr. So sind es keineswegs die Tumorzellen selbst, die den Knochen zerstören, sondern die Osteoklasten, die durch parakrin sezernierte Substanzen der Tumorzellen aktiviert werden [Mundy GR. Nature Rev. 2002].

Insbesondere PTHrP (Parathyroid-related Peptide) kann von metastatischen Zellen abgegeben werden und bindet an den PTH-Rezeptor des Osteoblasten. Die-



ser wiederum produziert RANKL, der für die Rekrutierung und Aktivierung von Osteoklasten eine Schlüsselrolle besitzt. Durch die überschießende Aktivierung des RANKL/RANK/Osteoprotegerin-Systems wird die mineralisierte Matrix von Osteoklasten degradiert. Dabei kommt es zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus dem Knochen (u.a. Transforming Growth Factor  $\beta$  [TGF- $\beta$ ] und Insulin-like Growth Factor 1 [IGF-1]), die auf metastatische Zellen in der Umgebung proliferativ wirken [Roodman GD, J Clin Oncol. 2001 und N Engl J Med. 2004]. Die wechselseitigen Beeinflussungen von Tumorzellen und Knochenzellen sind, einem Circulus vitiosus vergleichbar, der pathogenetische Mechanismus der Knochenmetastasierung (Abb.1).

### Skelettale Komplikationen

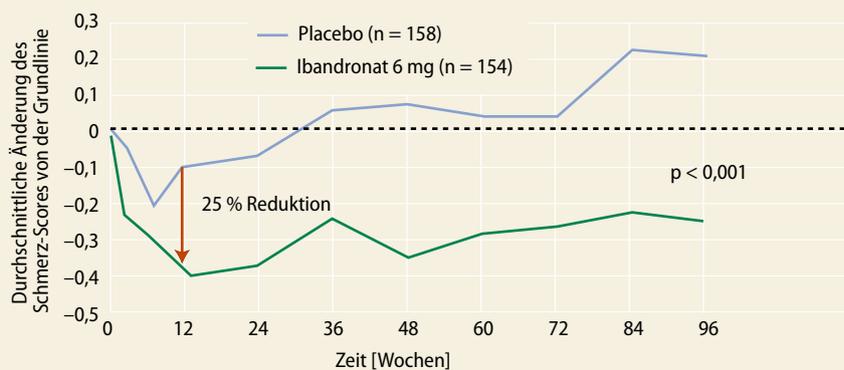
Knochenmetastasen verweisen nicht nur wie andere Metastasen auch auf die Inkurabilität der Erkrankung, sondern sie gehen auch mit typischen Komplikationen einher (Kasten). Im Vordergrund steht der Knochenschmerz, der oft zur Diagnose führt und im Verlauf der Erkrankung zum größten klinischen Problem werden kann. Etwa 70 % der Patienten mit Knochenmetastasen leiden unter Schmerzen [Firlirk KS et al. Ann Surg Oncol. 2000; Frassica DA. Clin Orthop Relat Res. 2003]. Zweithäufigste Komplikation ist das Auftreten von pathologischen Frakturen in ca. 20–30 % aller Fälle. Kennzeichen der fortgeschrittenen ossären Metastasierung sind Hyperkalzämie, spinale Kompressionssyndrome und die Verdrängungsmyleopathie als Folge einer Knochenmarkkarzinose.

### Therapie von Skelettmetastasen

Weitaus häufiger als bei viszeraler Metastasierung erfordert die Behandlung skelettaler Läsionen die Zusammenarbeit vieler klinischer Disziplinen. Neben On-

Verbesserung des Knochenschmerzes durch Ibandronat i.v.

Grafik 1



nach [Diel IJ et al. Eur J Cancer. 2004]

kologen, Strahlentherapeuten und Nuklearmedizinern sind auch Chirurgen, Orthopäden und Schmerztherapeuten gefordert und eingebunden.

Zwei Therapieoptionen werden unterschieden:

1. lokale Maßnahmen, wie Strahlentherapie und Operationen,
2. systemische Behandlungsformen, wie endokrine und Chemotherapie, sowie die Anwendung von Schmerzmedikamenten, Bisphosphonaten, Antikörpern und Radionukliden.

Da es keine prinzipiellen Unterschiede in der systemischen Therapie von ossären und nicht ossären Metastasen mit Hormon-, Chemo-, Antikörpertherapie oder „Small Molecules“ gibt, sind die gängigen und empfohlenen Schemata in dieser Übersicht nicht aufgeführt und können den organbezogenen Publikationen und Leitlinien entnommen werden. Gleiches gilt für die medikamentöse Schmerztherapie bei ossärer Metastasierung.

Im Folgenden wird daher nur über die systemische Therapie mit Osteoklastenhemmern und die lokale Behandlung durch Strahlentherapie berichtet.

### Therapie mit Bisphosphonaten

Therapieziel der anti-osteolytischen Behandlung ist die Vermeidung skelettaler Komplikationen (SREs). Dazu zählen die Reduktion pathologischer Frakturen und hyperkalzämischer Episoden, die Verringerung der Notwendigkeit operativer und strahlentherapeutischer Interventionen und vor allem die Unterdrückung des Knochenschmerzes. Bisphosphonate be-

kämpfen skelettale Komplikationen und tragen somit erheblich zur Verbesserung der Lebensqualität und Erhaltung der Leistungsfähigkeit der Patienten bei. Auch lindern sie die Tumorthapie-induzierte (TTI) Osteoporose, was allerdings einen adjuvanten Einsatz weitaus wichtiger erscheinen lässt.

Vereinfacht gesagt haben Bisphosphonate zwei Wirkungen: Sie schützen das verbliebene Skelett vor weiterer Zerstörung (Osteoprotektion) und sie wirken schmerzlindernd und haben damit einen bedeutenden Einfluss auf die Lebensqualität (Grafik 1).

In der Onkologie werden derzeit vier Bisphosphonate eingesetzt: Clodronat, Pamidronat, Ibandronat und Zoledronat. In dieser Reihenfolge wächst die Affinität der Substanzen zum Knochen (Potenz), ohne dass damit eine klinisch bessere Effektivität verbunden sein muss. Diese hängt vielmehr mit der entsprechenden Dosierung und Applikation zusammen [Rogers MJ et al. Bone. 1999; Paterson AHG et al. J Clin Oncol. 1993; Hortobagyi GN et al. N Engl J Med. 1996; Body JJ et al. Ann Oncol. 2003; Diel IJ et al. Eur J Cancer. 2004; Rosen LS et al. Cancer J. 2001].

Inzwischen ist der Wirkmechanismus der Bisphosphonate aufgeklärt. Die Substanzen lagern sich an den Kalziumatomen der Knochenoberfläche an, insbesondere in Regionen mit erhöhtem Knochenumsatz (Prinzip der Skelettszinigrafie). Osteoklasten phagozytieren mit Mikrosequenzen des Knochens auch Bisphosphonate. Diese entfalten im Osteoklasten ihre

### Skelettale Komplikationen (SREs)

- Operationen am Knochen
- Pathologische Frakturen
- Spinale Kompressionen
- Strahlentherapie der Metastasen

zytotoxische Wirksamkeit durch die Induktion apoptotischer Vorgänge (Unterbrechung des Mevalonatstoffwechselweges) [Rogers MJ et al. Bone. 1999].

### Empfehlungen zum Einsatz von Bisphosphonaten

Bei akuten Komplikationen wie starkem Knochenschmerz und Hyperkalzämie haben intravenöse Bisphosphonate eine schnellere und bessere Effektivität als orale.

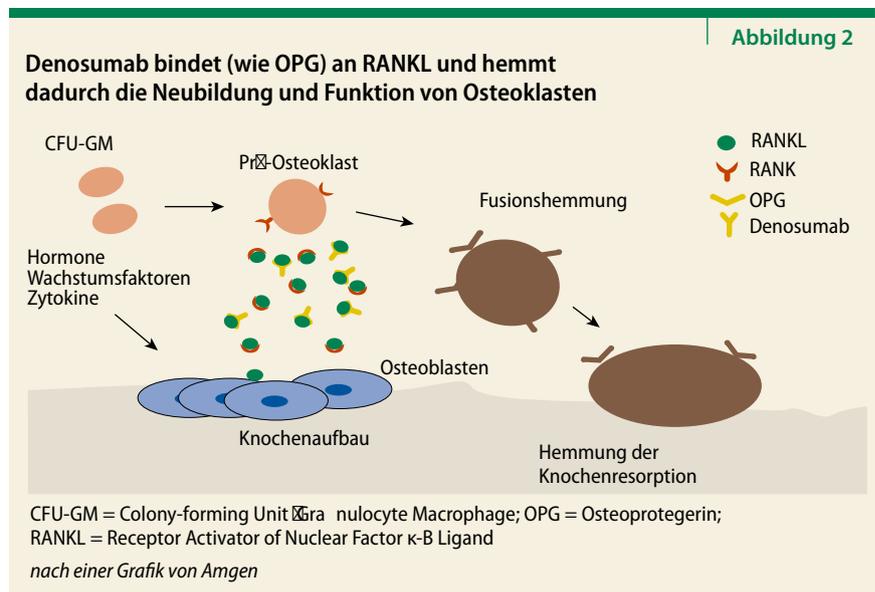
Bei asymptomatischen und oligosymptomatischen Knochenmetastasen kann neben der Intervalltherapie auch eine orale Dauertherapie durchgeführt werden.

Auch wenn die Evidenz dafür nicht gegeben ist, sollte eine Bisphosphonat-Therapie sofort nach Diagnose einer Skelettmetastasierung begonnen und lebenslang fortgeführt werden. Eine Resistenzbildung gegen Bisphosphonate ist nicht bekannt.

Zur Therapie der TTI-Osteoporose (insbesondere bei Androgen- und Östrogenentzug) können prinzipiell alle Bisphosphonate genutzt werden, (die Zulassung zur Behandlung der Osteoporose haben aber nur Etidronat, Alendronat, Risedronat, Ibandronat und Zoledronat), wobei die Dosierung bei Ibandronat und Zoledronat erheblich geringer ist als in der Onkologie.

### Denosumab in der Therapie von Knochenmetastasen

Schon bald nach der Entdeckung des RANK/RANKL/Osteoprotegerin-Systems Mitte der 1990er-Jahre wurden die ersten rekombinanten Proteine zur Hemmung des Signalweges entwickelt. Aber erst die Entwicklung von Denosumab, das sich als effektiver bei der Senkung der Knochenresorptionsmarker bei geringerer Dosierung erwies, führte zu ersten systematischen Untersuchungen beim Menschen. Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der die Signalübertragung zu RANK am Osteoklasten und zu den monozytären Vorläuferzellen unterbricht. Dadurch werden die Fusion von Osteoklasten und die Aktivität der ausgereiften mehrkernigen Riesenzellen gehemmt (Abb. 2). Denosumab wirkt therapeutisch wie Osteoprotegerin, der physiologische Gegenspieler von RANKL [Boyle WJ et al. Nature. 2003; Lacey DL



et al. Cell. 1998; Hofbauer LC et al. J Mol Med. 2001].

### Zulassungsstudien (Phase III)

Es wurden drei Zulassungsstudien durchgeführt: Bei Patientinnen mit Mammakarzinom, bei Patienten mit Prostatakarzinom und bei Männern und Frauen mit soliden Tumoren oder Multiplem Myelom. Haupteinschlusskriterium war der radiologisch/technische Nachweis von mindestens einer Knochenmetastase, Hauptausschlusskriterium war die Vorbehandlung mit Bisphosphonaten. Das Konzept aller Zulassungsstudien war einheitlich: multizentrisch, randomisiert, doppelblind, doppelte Applikationsweise (double-dummy intravenös/subkutan). Die Patienten erhielten entweder 120 mg Denosumab subkutan alle vier Wochen oder 4 mg Zoledronsäure intravenös alle vier Wochen und gleichzeitig eine Placebo-Applikation (Abb. 3). Alle Patienten erhielten dauerhaft Kalzium und Vitamin D als Zusatz. In regelmäßigen Abständen wurden klinische und radiologische Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE.

### Integrierte Analyse aller drei Zulassungsstudien

Da es sonst den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, wird hier nur eine Untersuchung präsentiert, in der alle Patienten mit Mammakarzinom, Prostatakarzi-

nom, soliden Tumoren und Multiplem Myelom eingeschlossen wurden [Stopeck AT et al. J Clin Oncol. 2010; Henry DH et al. J Clin Oncol. 2011; Fizazi K et al. Lancet. 2011; Lipton A et al. Ann Oncol. 2010]. Die Zahl aller Studienpatienten betrug 5.723, wobei 2.862 mit Zoledronat behandelt wurden und 2.861 mit Denosumab. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen im Hinblick auf Alter, ECOG-Status, vorherige skeletale Komplikationen und Zeitraum zwischen Diagnose der Metastasierung und Randomisation.

Neben dem primären Studienziel und den sekundären Endpunkten (Gesamtüberleben, Progression, Sicherheit) die an diesem großen Studienkollektiv miteinander verglichen werden sollten, wurden weitere Endpunkte definiert und analysiert: Vergleich einzelner skelettaler Komplikationen, Vergleich von Patienten mit höherem und niedrigerem Risiko und Einfluss auf den Knochenschmerz. In der integrierten Analyse zeigten sich die Daten robust und mit nur marginalen Änderungen: für die Zeit bis zum Auftreten der ersten Komplikation eine Risikoreduktion um 17%, Hazard Ratio [HR] 0,83 (95%-Konfidenzintervall 0,76–0,90;  $p < 0,001$  für Überlegenheit) und für das Auftreten der ersten und aller weiteren Ereignisse eine Reduktion um 18%, HR 0,82 (Zahl der Ereignisse für Denosumab 1.360, für Zoledronsäure 1.628) (Grafik 2). Auch für das Auftreten der einzelnen

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



Komplikationen nach Typus überwogen einheitlich die Vorteile für den Antikörper gegenüber dem Bisphosphonat [Lipton A et al. Ann Oncol. 2010]. Abschließend zeigte die integrierte Analyse, dass Denosumab sowohl bei Patienten mit vorausgegangenen SREs (40 %), als auch bei Patienten ohne vorausgegangene Komplikationen (60 %) und bei der Verzögerung des Knochenschmerzes wirksamer war als Zoledronat.

### Nebenwirkungen und Zulassungsstatus

Denosumab zeigte in drei großen randomisierten Vergleichsstudien eine signifikant bessere Effektivität in der Reduktion skelettaler Ereignisse im Vergleich zu Zoledronat bei Patienten mit ossär metastasiertem Mammakarzinom, Prostatakarzinom und mit soliden Tumoren/Multiplem Myelom. Die Behandlung mit dem Antikörper ging auch mit einer verminderten Häufigkeit typischer unerwünschter Wirkungen einher, die für eine Behandlung mit Zoledronsäure typisch sind (Akute-Phase-Reaktion, Nierentoxizität). Kein Unterschied zeigte sich in beiden Gruppen für das Auftreten einer Kieferosteonekrose, einer seltenen, aber schwerwiegenden Komplikation (Tab.1). Denosumab unterscheidet sich von den Bisphosphonaten durch einen schnelleren Wirkungseintritt und eine rasche Reversibilität des Effekts.

Denosumab (120 mg subkutan alle vier Wochen) ist seit dem 15. Juli 2011 in den Ländern der Europäischen Union zur Vermeidung von skelettalen Komplikationen

im Gefolge von Knochenmetastasen solider Tumoren zugelassen.

### Strahlentherapie bei ossärer Metastasierung

Die Indikation zu einer palliativen Strahlentherapie besteht bei Bewegungseinschränkungen, Frakturgefahr, im Regelfall nach operativ versorgten Frakturen, bei Rückenmarkskompression mit und ohne neurologische Defizite (Organgruppe Mammakarzinom DEGRO 2009). Die häufigste Indikation stellen die Knochenschmerzen dar. Eine zügige Einleitung der Strahlentherapie ist im Interesse des Patienten sinnvoll. Die zusätzliche Gabe von Bisphosphonaten hat sich bewährt [Diel IJ et al. Clin Breast Cancer. 2000; Hoskin PJ et al. Cancer Treat Rev. 2003; Pfeilschifter J et al. J Clin Oncol. 2000].

Therapieziele sind die Schmerzlinderung, Rekalzifizierung und Stabilisierung sowie Minimierung des Risikos der Querschnittslähmung. Neben der Linderung tumorbedingter Beschwerden sind auch der langfristige Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit und eine gute Lebensqualität sowie eine Lebensverlängerung Zielsetzung.

Während sich die Schmerzen bereits nach einigen Tagen zurückbilden, ist eine Rekalzifizierung und Stabilisierung frühestens sechs bis zwölf Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie zu erwarten und röntgenologisch nachweisbar.

Die unterschiedlichen Therapieziele (Schmerzlinderung, lokale Tumorkontrolle, Prävention und Rückbildung neurologischer Ausfälle, ossäre Stabilisierung)

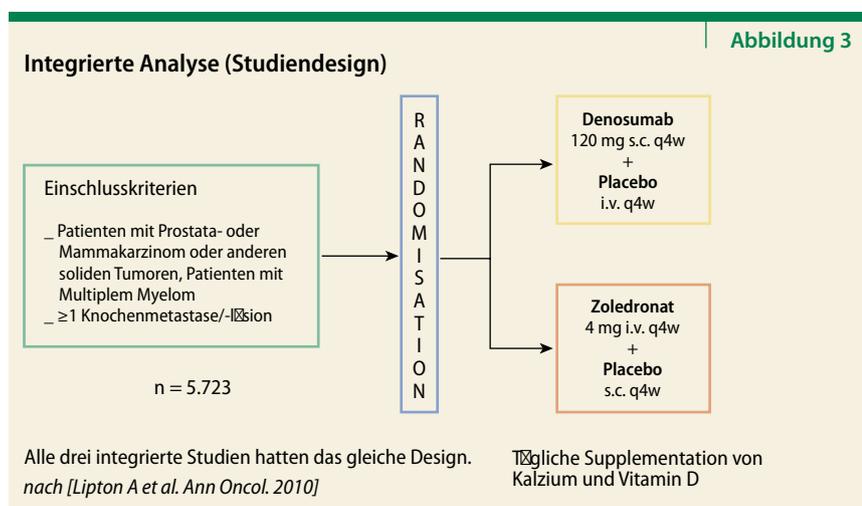
erfordern oft auf den individuellen Fall abgestimmte differenzierte Behandlungskonzepte (Berücksichtigung von Lebenserwartung und Tumoraktivität an weiteren Orten). Die besten Ergebnisse werden bei enger interdisziplinärer Zusammenarbeit und kurzem Zeitintervall zwischen Diagnose und Therapiebeginn erreicht.

Bei einer Myelonkompression sind neurologischer Ausgangsbefund bei Diagnose, Dauer und zeitlicher Verlauf der neurologischen Symptomatik die wichtigsten Kriterien zur Beurteilung der Prognose und Therapieauswahl (bei mehrheitlich kombiniertem multimodalem Behandlungsansatz). Die Radiotherapie ist wirksam und sofern keine sofortige chirurgische Intervention erforderlich ist, dringlich indiziert zur Therapie des Kompressionssyndroms und bei Knochenbefall mit oder ohne motorischer Ausfälle unabhängig vom Effekt einer initialen Kortikoid-Behandlung. Sie wird postoperativ oder primär bei Inoperabilität eingesetzt. Ein optimales Dosisfraktionierungsschema oder optimale Standarddosierungen sind für die Therapie von Knochenmetastasen nicht etabliert. Im Hinblick auf differierende Therapieziele werden unterschiedliche Dosiskonzepte und Fraktionierungsschemata in Form von Einzel- oder Multifraktionierungsradiotherapie (1 x 8 Gy; 5 x 4 Gy; 10 x 3 Gy; 15 x 2,5 Gy; 20 x 2 Gy) eingesetzt, entsprechend den verschiedenen klinischen Situationen [Souchon R et al. Strahlenther. 2009].

Auch die kürzlich erschienenen Leitlinien „ASTRO Guideline Palliative Radiotherapy For Bone Metastasis and ASTRO Evidence Based Guideline“, kommen zu der Schlussfolgerung, dass die perkutane Strahlentherapie fester Bestandteil im Therapiekonzept von schmerzhaften Knochenmetastasen sowie als Prophylaxe skelettaler Ereignisse bleibt [Lutz S et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011]. Dazu können unterschiedliche Fraktionierungsschemata angewandt werden.

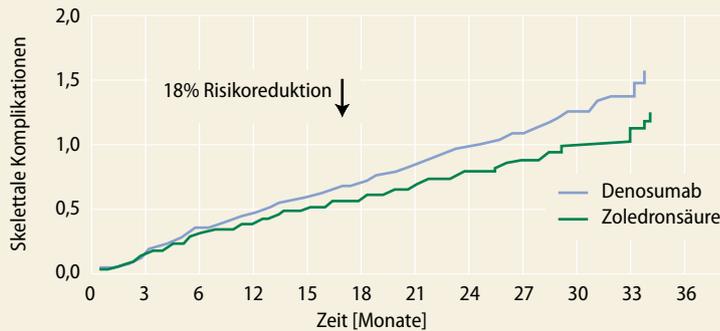
### Schmerzlinderung

Die kanadische Arbeitsgruppe um J. S. Wu hat nach intensiver Literaturrecherche ebenfalls Leitlinien für die Strahlentherapie von Knochenmetastasen vorgeschlagen [BMC Cancer. 2004]. Für schmerzhafte Knochenmetastasen in nicht vorbestrahlten Arealen ohne Stabilitätsgefähr-



Grafik 2

**Integrierte Analyse: Denosumab verzögert das Auftreten von skelettalen Komplikationen**



nach [Diel IJ et al. Eur J Cancer. 2004]

derung, ohne extraossären Anteil und ohne Risiko der Myelonkompression wird eine einmalige Fraktion mit 8 Gy empfohlen. Eine Dosisintensivierung oder eine fraktionierte Bestrahlung erwirken für diese Patienten keinen besseren analgetischen Effekt. Für die Patienten besteht der Vorteil einer kurzen Therapiedauer. Die akuten Nebenwirkungen sind nicht verstärkt, die Spättoxizität ist nach bisheriger Datenlage ebenfalls nicht erhöht.

Im Cochrane-Review zur Strahlentherapie von Knochenmetastasen wurden in einer Meta-Analyse elf Studien zusammengefasst und 3.487 schmerzhafte Metastasen untersucht. Die Schmerzlinderung betrug 59–60 % mit einer kompletten Schmerzurückbildung von 32–34 %, unabhängig von der Fraktionierung [Wai MS et al. Cochrane Database Syst Rev. 2004].

Patienten mit einer Einmalbestrahlung von 8 Gy zeigten jedoch eine höhere Rate an erneuter Schmerzsymptomatik und benötigten eine Re-Bestrahlung (21,5 % im Vergleich zu 7,4 % bei fraktionierter Bestrahlung). Die Rate an pathologischen Frakturen war bei Einmalbestrahlung mit 3 gegenüber 1,6 % nach fraktionierter Bestrahlung gering erhöht. Das Risiko einer Myelonkompression bei fortschreitender Metastasierung war im Verlauf bei beiden Schemata gleich. Es wird geschlussfolgert, dass eine einmalige Fraktionierung mit 8 Gy bezüglich der Schmerzlinderung ebenso effektiv ist wie eine alternative Fraktionierung, das Risiko für eine Re-Bestrahlung und für pathologische Fraktur jedoch erhöht ist.

Nach Publikation des Cochrane-Reviews wurden die Daten der „Dutch Bone

Study Group“ zur Re-Bestrahlung veröffentlicht. Bei erneuter Schmerzzunahme im bestrahlten Volumen kann durch eine Re-Bestrahlung ein gleich guter palliativer Effekt bei 63 % der Patienten erwartet werden. Die Langzeitergebnisse bezüglich der Schmerzlinderung nach Re-Bestrahlung bleiben somit in beiden Armen vergleichbar mit einem Effekt von über 70 % [Van der Linden YM et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004].

Die Patienten bevorzugen hinsichtlich der Fraktionierung unterschiedliche Therapieschemata. Patienten in gutem Allgemeinzustand würden eher eine fraktionierte Bestrahlung wählen. Sie begründeten diese Entscheidung mit der geringeren Re-Bestrahlungsrate und geringeren Frakturrate als wesentlichen Teil ihrer Lebensqualität [Shakespeare TP et al. J Clin On-

col. 2003]. Die Entscheidung sollte deshalb in Absprache mit dem Patienten getroffen werden.

**Therapieergebnisse zur Rekalzifizierung und Stabilisierung**

Ist das Behandlungsziel eine Rekalzifizierung, dann sollte die Therapie fraktioniert werden. Auch bei extraossärem Tumoranteil oder großen Bestrahlungsvolumina sollte eine fraktionierte Strahlentherapie mit angepasster Dosierung von 5 × 4 Gy oder 10 × 3 Gy, ggf. auch höher dosiert, erfolgen.

Die Rekalzifizierung ist bei einer simultanen Therapie mit Bisphosphonaten beschleunigt und wird bei über 80 % der Patienten erreicht [Kouloulis EV et al. Strahlenther Inkol. 2003]. Eine Rekalzifizierung und Stabilisierung des Knochens ist frühestens sechs Wochen, meist zehn bis zwölf Wochen nach Strahlentherapie röntgenologisch nachweisbar. Bis zu diesem Zeitpunkt bleibt die Frakturgefahr bestehen. Patienten mit akuter Frakturgefahr durch ausgedehnte Knochenmetastasen sollten interdisziplinär bewertet werden. Es muss abgeschätzt werden, ob erst eine Stabilisierungsoperation und dann eine postoperative Strahlentherapie indiziert sind.

**Re-Bestrahlung**

Re-Bestrahlung kann sichernd effektiv mit den zur Verfügung stehenden Techniken appliziert werden. Sie sind selten erforderlich bei Patienten mit begrenzter

**Unerwünschte Wirkungen von Denosumab und Zoledronsäure**

Tabelle

Toxizität	Inzidenz, n (%)	
	Zoledronsäure (n = 2.836)	Denosumab (n = 2.841)
Infektionen	1.218 (42,9)	1.233 (43,4)
Schwere Infektionen	309 (10,9)	329 (11,6)
Akute-Phase-Reaktionen	572 (20,2)	246 (8,7)
Renale Toxizitäten*	335 (11,8)	262 (9,2)
Kumulative Inzidenz der Kieferosteonekrose	37 (1,3)	52 (1,8)
Hypokalzämie	141 (5,0)	273 (9,6)
Neue Neoplasien	18 (0,6)	28 (1,0)

\* definiert als: erhöhtes Serum-Kreatinin, Nierenversagen, akutes Nierenversagen, Proteinurie, Niereninsuffizienz, Anurie, Oligurie, Azotämie, Hyperkreatinämie, reduzierte renale Kreatinin-Clearance, chronisches Nierenversagen, abnormes Serum-Kreatinin

nach Lipton A et al. Ann Oncol. 2010

kurzer Lebenserwartung (Astro Guidelines 2011).

Bei Zweitbestrahlungen von Knochenmetastasen ist das Zeitintervall zur Erst-Strahlentherapie-Dosisfraktionierung kritischer Strukturen von Bedeutung. Extremitäten und peripheres Stammskelett sind in der Regel unkritisch.

Bei indizierten Re-Bestrahlungen im Bereich der Schädelbasis, Becken oder Wirbelsäule gilt es, die Toleranz der kritischen Organe zu beachten. Es sollte mindestens ein Zeitintervall von sechs Monaten zur vorangegangenen Bestrahlung eingehalten werden. IMRT (intensitätsmodulierte Strahlentherapie) und 3D-Radiotherapie ebenso wie die Bodystereotaxie bei selektionierten Patienten gestatten die Schonung der Risikoorgane (Organgruppe Mammakarzinom DEGRO 2009).

Die Effektivität und die Toleranz von Re-Bestrahlungen peripherer Knochenmetastasen wurde in prospektiven Studien und anhand retrospektiver Daten belegt [Lutz S et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011].

### **Nebenwirkungen der Bestrahlung**

Eine Bestrahlung ossärer Metastasen im Bereich der mittleren und unteren Brustwirbelsäule kann zu Nausea und Emesis führen. Diese Patienten sollten bei Bestrahlung mit hohen Einzeldosen eine antiemetische Prophylaxe erhalten [Feyer P et al. Support Care Cancer. 2005; Wu JS et al. BMC Cancer. 2004]. Werden große knochenmarktragende Bereiche bestrahlt, sind auch regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich.

### **Therapie bei generalisierter Knochenmetastasierung**

Eine generalisierte ossäre Metastasierung mit diffuser Schmerzsymptomatik ist in fortgeschrittenen Tumorstadien häufig. Bei medikamentös therapierefraktären Schmerzen können zwei Verfahren eingesetzt werden: eine Radionuklidtherapie oder eine Halbkörperbestrahlung.

Die obere bzw. untere Halbkörperbestrahlung erfasst die Hauptmanifestationen der schmerzhaften Knochenmetastasen und setzt eine zusätzliche adäquate supportive Therapie insbesondere mit Antiemetika sowie engmaschige Blutbildkontrollen voraus [Sarin R et al. Int J Ra-

diat Oncol Biol Phys. 2002]. Für diese Patienten empfiehlt sich eine stationäre Aufnahme. In der Literatur wird eine Schmerzurückbildung bei 75–91 % der mit dieser Großfeldtechnik bestrahlten Patienten angegeben [Skolyszewski J et al. Strahlenther Onkol. 2001; Miszczyk L et al. Tumori. 2008]. O. M. Salazar und Kollegen empfehlen dabei eine akzelerierte Bestrahlung mit Einzeldosen von 3 Gy zweimal täglich an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (Gesamtdosis: 12 Gy). Darunter trat bei 91 % eine Linderung der Schmerzen ein, bei 45 % der Patienten konnte eine komplette Schmerzurückbildung erreicht werden [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001].

Vergleichbare Ergebnisse lassen sich auch mit einer Fraktionierung von 3 Gy in fünf jeweils aufeinanderfolgenden Fraktionen erzielen (Gesamtdosis: 15 Gy). Alternativ kann eine einmalige Bestrahlung der oberen Körperhälfte mit 6 Gy bzw. der unteren Körperhälfte mit 8 Gy appliziert werden. Dabei sind die akuten Nebenwirkungen gering erhöht.

Bei disseminierter überwiegend osteoblastischer ossärer Metastasierung mit Schmerzsymptomatik wird eine Therapie mit offenen Radionukliden empfohlen. Voraussetzung dafür ist eine vermehrte Tracer-Anreicherung im Knochenszintigramm.

Die palliative Schmerztherapie mit einem Radionuklid erfolgt als intravenöse Injektion mit radioaktiven gelösten Pharmaka (Sr-89-Chlorid, Re-186-HEDP, Sm-153-EDTMP). Die Radionuklide unterscheiden sich durch ihre physikalischen Charakteristika, d.h. bezüglich Energie und Halbwertszeiten (HWZ). Derzeit werden vorwiegend Samarium und Rhenium mit kurzer HWZ bevorzugt.

Es sollte genügend Abstand zu einer vorangegangenen myelotoxischen Chemotherapie oder Halbkörperbestrahlung (vier bis sechs Wochen) gehalten und erst nach einem regenerierten Blutbild erneut therapiert werden. Das gleiche gilt für eine geplante Chemo- oder Strahlentherapie nach Radionuklidtherapie, da sich noch mit zeitlicher Verzögerung eine Myelosuppression entwickeln kann. Die Arbeitsgruppe um D.E. Heron sah in ihrem Patientenkollektiv keine dosislimitierende Myelotoxizität auch nach wiederholten Samarium-Therapien [Ann Oncol. 2008].

Der analgetische Effekt tritt nach ca. ein bis drei Wochen ein. Es werden Ansprechraten von 60–80 % erreicht, in 50 % mit kompletter Schmerzurückbildung [Falkmer U et al. Acta Oncol. 2003]. Das Team von A.H. Leondi erreichte eine gute Schmerzlinderung nach Rhenium-186-HEDP-Therapie bei Patienten mit Skelettkarzinose durch ein Lungenkarzinom. 22 der behandelten 24 Patienten hatten morphinpflichtige Schmerzen. Nach dieser Therapie wurde eine Schmerzlinderung bei über der Hälfte der Patienten erzielt, die meisten konnten die Morphindosis reduzieren und einige die Schmerzbehandlung beenden. Fast alle gaben eine Besserung der Lebensqualität an. Eine Myelotoxizität trat nur bei einem Patienten auf [Q J Nucl Med Mol Imaging. 2004].

### **Fazit für die strahlentherapeutische Intervention**

Strahlentherapie kann als kausale Therapie die schmerzauslösende Ursache bei ossärer Metastasierung reduzieren. Damit können häufig eine Reduktion der medikamentösen Therapie und eine lang anhaltende Besserung erreicht werden. Dosierung und Fraktionierung, d.h. die Dauer der Therapie, orientieren sich am Allgemeinzustand des Patienten, dem Ausmaß der Symptomatik, den Komorbiditäten und der Prognose der Krebserkrankung. Im interdisziplinären Behandlungsteam sollten die Therapiekonzepte bei Patienten mit Knochenmetastasen abgestimmt werden.

Beitrag inklusive Literatur online unter [www.springermedizin.de/im-focus-onkologie](http://www.springermedizin.de/im-focus-onkologie)

### **Autoren:**

Prof. Dr. med. Ingo J. Diel, Mannheim  
Prof. Dr. med. Petra Feyer, Berlin

### **Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. Ingo J. Diel, Mannheim  
Institut für gynäkologische Onkologie  
SPGO, P7, 16–17; 68161 Mannheim  
E-Mail: [diel@spgo-mannheim.de](mailto:diel@spgo-mannheim.de)

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS)  
ASORS im Internet: [www.asors.de](http://www.asors.de)

## Literatur:

1. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol.* 2003; 14: 1399–1405.
2. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL et al. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003; 423: 337–42.
3. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC et al. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nature Rev.* 2002; 2(8): 563–72.
4. Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR et al. Improved quality of life for long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer.* 2004; 40: 1704–12.
5. Diel IJ, Solomayer EF, Bastert G et al. Treatment of metastatic bone disease in breast cancer: Bisphosphonates. *Clin Breast Cancer.* 2000; 1(1): 43–51.
6. Falkmer U, Järhult J, Wersäll P et al. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol.* 2003; 42(5–6): 620–33.
7. Feyer P, Maranzano E, Molassiotis A et al. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): antiemetic guidelines. *Support Care Cancer.* 2005; 13: 122–8.
8. Firlik KS, Kondziolka D, Flickinger JC et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2000; 7(5): 333–8.
9. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised double-blind study. *Lancet.* 2011; 377: 813–22.
10. Frassica DA. General principles of external beam radiation therapy for skeletal metastases. *Clin Orthop Relat Res.* 2003; 415: 158–64.
11. Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al. Randomized double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 1125–32.
12. Heron DE, Brufsky A, Beriwal S et al. Myelotoxicity of samarium Sm 153 lexidronam in patients receiving prior treatment with chemotherapy or radiotherapy. *Ann Oncol.* 2008; 19(9): 1639–43.
13. Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med.* 2001; 79: 243–53.
14. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1785–91.
15. Hoskin PJ. Bisphosphonates and radiation therapy for palliation of metastatic bone disease. *Cancer Treat Rev.* 2003; 29(4): 321–7.
16. Kouloulas EV, Kouvaris RJ, Antypas C et al. An intra-patient dose escalation study of disodium pamidronate plus radiotherapy versus radiotherapy alone for the treatment of osteolytic metastasis. Monitoring of recalcification using image-processing techniques. *Strahlenther Onkol.* 2003; 179(7): 471–9.
17. Lacey DL, Timms E, Tan HL et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell.* 1998; 93: 165–76.
18. Leondi AH, Souvatzoglou MA, Rapti AS, Leon-topoupoulou SA, Papadaki EK, Datsis EI, Anagnostopoulou US, Zerva CJ. Palliative treatment of painful disseminated bone metastases with 186Rhenium-HEDP in patients with lung cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 48(3): 211–9.
19. Lipton A et al. Comparison of Denosumab versus zoledronic acid (ZA) for treatment of bone metastases in advanced cancer patients: an integrated analysis of 3 pivotal trials. *Ann Oncol.* 2010; 21 (suppl 8; abstr P 1249).
20. Lutz S, Berk L, Chang E et al. ASTRO Guideline Palliative radiotherapy for bone metastasis and ASTRO evidence based guideline, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79(4): 965–76.
21. Miszczyk L, Tukiendorf A, Gaborek A et al. An evaluation of half-body irradiation in the treatment of widespread, painful metastatic bone disease. *Tumori.* 2008; 94(6): 813–21.
22. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nature Rev.* 2002; 2: 584–93.
23. Paterson AHG, Powles TJ, Kanis JA et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 59–65.
24. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol.* 2000; 18(7): 1570–93.
25. Roodman GD. Biology of osteoclast activation in cancer. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3562–71.
26. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1655–64.
27. Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP et al. Molecular mechanism of action of bisphosphonates. *Bone.* 1999; 24: 735–795.
28. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind comparative trial. *Cancer J.* 2001; 7: 377–87.
29. Salazar OM, Sandhu T, da Motta NW et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50(3): 765–75.
30. Sarin R, Budrukkar A. Efficacy, toxicity, and cost-effectiveness of single-dose versus fractionated hemibody irradiation (HBI). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52(4): 1146–7.
31. Shakespeare TP, Lu JJ, Back MF, Liang S, Mukherjee RK, Wynne CJ. Patient preference for radiotherapy fractionation schedule in the palliation of painful bone metastases. *J Clin Oncol.* 2003; 21(11): 2156–62.
32. Skolyszewski J, Sas-Korczynska B, Korzeniowski S et al. The efficiency and tolerance of half-body irradiation in patients with multiple metastasis. The Krakow experience. *Strahlenther Onkol.* 2001; 9: 482–6.
33. Souchon R et al. Guidelines for the treatment of bone metastasis and MScC in breast cancer, *Strahlenther Onkol.* 2009; 7: 417–24.
34. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized double-blind 3 study. *J Clin Oncol.* 2010; 35: 5132–9.
35. Van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E et al. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59(2): 528–37.
36. Wai MS, Mike S, Ines H et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy – a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev;* 2004. (2): CD004721.
37. Wu JS, Wong RK, Lloyd NS et al. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases – an evidence based practice guideline. *BMC Cancer.* 2004; 4(1): 71.