

Stereotaktische Strahlentherapie und Radiochirurgie

Innovationen und Perspektiven

Aufgrund von fundamentalen technischen Entwicklungen in der Radioonkologie und Erkenntnissen in der Radiobiologie von Tumoren und Normalgewebe haben sich die stereotaktische Strahlentherapie (SBRT) und die Radiochirurgie als fokussierte und hochpräzise Formen der Strahlentherapie auch zur Behandlung von extrakraniellen Tumoren etabliert. Im Folgenden wird ein Überblick über etablierte Indikationen sowie mögliche Perspektiven dieser Spezialtherapie gegeben.

NICOLAUS ANDRATSCHKE, JOHANNES RÖSCH, MATTHIAS GUCKENBERGER

SZO 2015; 1: 18-23.



Nicolaus
Andratschke



Johannes
Rösch



Matthias
Guckenberger

Die stereotaktische Strahlentherapie (SBRT) wird seit den Sechzigerjahren erfolgreich in der Radioonkologie eingesetzt und hat beispielsweise in der Behandlung von Gehirnetastasen das Gesamtüberleben verbessert (1).

Technische Voraussetzungen

Die technische Weiterentwicklung der Strahlentherapie und ein besseres Verständnis der strahlenbiologischen Wirkung sehr hoher Einzeldosen – insbesondere auf das direkt angrenzende gesunde Gewebe wie Lunge oder Leber – erlauben es seit 15 bis 20 Jahren, diese fokussierte Bestrahlungsmethode auch zur Behandlung von extrakraniellen Tumoren im Körperinneren anzuwenden (2). Die hohe Präzision der Strahlentherapie ermöglicht eine Behandlung mit sehr hohen tumoriziden Bestrahlungsdosen, die in wenigen Behandlungssitzungen appliziert werden, teilweise in nur einer einzigen ambulanten radiochir-

urgischen Behandlung. Die intensive Bestrahlung der Tumore bei gleichzeitig effektiver Schonung des umgebenden gesunden Normalgewebes resultiert in einem äusserst günstigen therapeutischen Verhältnis: Es kommt zu sehr guter lokaler Tumorkontrolle bei geringen Nebenwirkungen.

Insbesondere drei technische Weiterentwicklungen der Strahlentherapie haben die körperstereotaktische Bestrahlung (SBRT) erst möglich gemacht beziehungsweise in den letzten Jahren dazu geführt, dass dieses Verfahren mit hoher Präzision und schonend in nahezu allen Körperregionen eingesetzt werden kann:

1. Die computergestützte, CT-basierte Bestrahlungsplanung mittels moderner Algorithmen zur Dosisberechnung fokussiert die Strahlendosis auf den Tumor und schont das umliegende gesunde Normalgewebe weitgehend vor schädigender Strahlung.
2. Die vierdimensionale Bildgebung, Bestrahlungsplanung und -applikation erlauben das präzise Treffen von sich bewegenden Tumoren zum Beispiel in der Lunge und des Oberbauches.
3. Moderne bildgebende Verfahren wie stereoskopische Durchleuchtung und Computertomografie wurden in die Bestrahlungsgeräte als Hybridverfahren integriert, um vor jeder Bestrahlung den Tumor präzise anvisieren und behandeln zu können.

ABSTRACT

Stereotactic radiation therapy and radiosurgery

Following seminal technical developments in radiation oncology and increasing knowledge in radiation biology of tumors and normal tissue, stereotactic body radiation therapy and radiosurgery have evolved as a viable treatment option for extracranial tumor sites. In localised NSCLC without mediastinal lymph node metastases, SBRT has matured to the guideline recommended treatment for inoperable patients (ESMO, NCCN). Rapidly, other treatment indication are evolving, especially in the context of oligometastatic disease where local non-invasive treatment option with a favourable toxicity profile like SBRT gain attraction.

Keywords: radiosurgery, stereotactic radiotherapy, lung cancer, oligometastases.

Interdisziplinäre Zusammenarbeit

Ein wesentlicher Faktor für eine erfolgreiche Implementierung und klinische Anwendung der SBRT ist ein gut ausgebildetes multiprofessionelles Team, bestehend aus Radioonkologen, Medizinphysikern und medizinisch-technischen Assistenten, um den kom-



Abbildung 1: Typischer Workflow für eine stereotaktische Strahlentherapie oder Radiochirurgie innerhalb eines Zentrums.

plexen Behandlungsablauf mit Präzisionslagerung, Berücksichtigung der Bewegung durch Organbewegung («Motion Management»), 4-D-Bildgebung und bildgestützter Lokalisation und Applikation der Bestrahlung (IGRT) mit der notwendigen Qualität und Sicherheit zu gewährleisten (Abbildung 1).

Des Weiteren ist eine sorgfältige und systematische Nachsorge unabdingbar. Diese sollte standardisiert durch den behandelnden Radioonkologen durchgeführt werden, da insbesondere die radiologische Verlaufsbeurteilung nach hoch dosierter SBRT in Lunge und Leber ohne die entsprechende Erfahrung eine Herausforderung darstellen kann. Zudem gilt es, die Effektivität und Toxizität dieser relativ neuen Therapieform weiterhin kritisch zu prüfen und gezielt mit wissenschaftlicher Fragestellung zu evaluieren. Ebenso sollte die SBRT – wie jede onkologische Therapie – in einem Zentrum angesiedelt sein und interdisziplinär diskutiert und indiziert werden (3).

Indikation bei NSCLC im Frühstadium

Das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ist im frühen Stadium ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen eine Erkrankung, die durch lokale Therapieverfahren in der Mehrzahl der Patienten geheilt werden kann. Bei Patienten ohne Kontraindikationen zur Operation ist die Lobektomie mit systematischer mediastinaler Lymphknotendissektion der etablierte Therapiestandard.

Bei inoperablen Patienten wurde bis vor wenigen Jahren – je nach Alter und Komorbiditäten – eine konventionell fraktionierte Strahlentherapie durchgeführt oder sogar ganz auf eine tumorspezifische Therapie verzichtet.

Substanzielle Verbesserung der Tumorkontrolle

Durch Einsatz der SBRT in dieser Patientengruppe konnten die Therapieergebnisse in den letzten Jah-

Tabelle:

Ausgewählte prospektive und grosse retrospektive Publikationen zur Körperstereotaxie des Lungenkarzinoms im Stadium I

	Patienten	Fraktionierung	Medianer Follow-up (Monate)	Lokale Kontrolle	Overall Survival		Toxizität
				3 Jahre	Median (Monate)	3 Jahre	
Prospektive Studien							
Baumann et al. 2009	57	3 x 15 Gy (67% Isodose)	35	92%	40,6	60%	28,0% GIII
Timmerman et al. 2010	55	3 x 18 Gy	34	97,6%	48,1	55,8%	12,7% GIII 3,6% GIV
Ricardi et al. 2010	62	3 x 15 Gy (80% Isodose)	28	87,5%	-	57,1%	4,8% ≥ GIII
Retrospektive Studien							
Grills et al. 2012	505	3 x 18 Gy	30	91%	-	48%	3% ≥ GIII
Senthi et al. 2013	676	3-8 x 7,5-18 Gy	33	95% (2 Jahre)	-	55% (2 Jahre)	-
Guckenberger et al. 2013	582	1-20 x 3-33 Gy (3 x 12,5 Gy @ 65% Isodose)	21	80% (92,5%, wenn BED > 106 Gy)	34	49%	7,4% ≥ GII

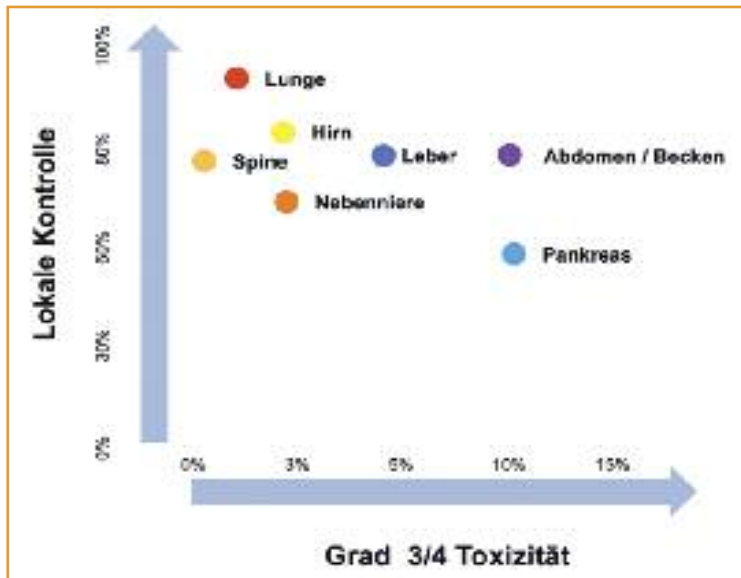


Abbildung 2: Grafische Darstellung der Effektivität der stereotaktischen Strahlentherapie in den bisher explorierten Körperregionen in Relation zur bisher beobachteten und publizierten Toxizität.

ren substanziiell verbessert werden. Die lokale Tumorkontrolle wurde im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie von zirka 60% auf > 90% verbessert, was das Gesamtüberleben von etwa 30% auf 50% nach 3 Jahren verbesserte (4). Gleichzeitig entwickeln < 10% aller Patienten schwere Nebenwirkungen von Grad ≥ 3 , dies trotz teilweise schweren Komorbiditäten und hohem Alter. Diese exzellenten Ergebnisse konnten in zahlreichen prospektiven Studien (5–7), grossen retrospektiven Studien (8, 9) und populationsbasierten Analysen (10–12) reproduziert werden (Tabelle). Bei Inoperabilität aufgrund von Komorbiditäten ist die SBRT daher die Guideline-gerechte Therapie der Wahl für das NSCLC im frühen Stadium (z.B. ESMO, NCCN). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die SBRT auch bei Patienten angewendet, die zwar prinzipiell operabel waren, die Operation aber aktiv zugunsten der SBRT abgelehnt haben (13). Prospektive randomisierte Studien zum Vergleich der SBRT und Chirurgie sind leider aufgrund schlechter Rekrutierung vorzeitig beendet worden. Zahlreiche vergleichende Fall-Kontroll-Studien konnten allerdings zeigen, dass die SBRT in diesem günstigen Patientenkollektiv ein Gesamtüberleben ähnlich der Chirurgie erzielen kann (14, 15).

Spezielle Situation Oligometastasierung

Die Oligometastasierung ist eine seit wenigen Jahren vermehrt Beachtung findende klinische Situation mit begrenzter Metastasierung (3–5 Metastasen) (16), bei welcher zunehmend lokale Therapieverfahren angewendet werden: Eine Lokaltherapie kann mit kurativer Intention durchgeführt werden oder kann ein (system)therapiefreies Intervall ermöglichen. Die SBRT bietet sich hier als ambulante, nicht invasive und ne-

benwirkungsarme Behandlung an, insbesondere wenn keine Histopathologie notwendig ist. Aufgrund der exzellenten Ergebnisse beim NSCLC wurde die SBRT im Rahmen einer Oligometastasierung zunächst bei Lungen- und Lebermetastasen erfolgreich eingesetzt. Inzwischen werden auch Nebennieren-, Wirbelsäulen- und Lymphknotenmetastasen lokal effektiv mittels SBRT behandelt (17–19). Eine lokale Tumorkontrolle kann bei 70 bis 90% der Patienten erreicht werden. Bei Wirbelsäulenmetastasen kann eine lang andauernde Schmerzreduktion erreicht werden, die insbesondere bei Patienten mit guter Lebenserwartung wünschenswert ist (20).

Das Gesamtüberleben nach lokaler SBRT in der oligometastatischen Situation wird dagegen massgeblich durch den Progress der systemischen Metastasierung beeinflusst. Die Patientenselektion für eine lokale Therapie in der metastasierenden Situation ist folglich der entscheidende Erfolgsfaktor; gut etablierte und validierte Patientenselektionskriterien fehlen leider bisher. Enge Lageverhältnisse der Tumore in Bezug auf Ösophagus, Magen und Darm sind mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen verbunden: Hier sollte entweder die SBRT mit niedrigeren Einzeldosen und stärkerer Fraktionierung oder mit einer Reduktion der Gesamtdosis praktiziert werden. In den meisten Studien wurde die SBRT ohne konkomitante Systemtherapie durchgeführt. Insbesondere strahlensensibilisierende Chemotherapeutika wie Gemcitabine, aber auch Angiogenesehemmer sollen für 1 bis 3 Wochen um die SBRT pausiert werden.

Weitere Indikationen in Evaluation

Basierend auf den Daten beim NSCLC im frühen Stadium sowie der Behandlung von Oligometastasen wird die SBRT derzeit bei zahlreichen weiteren Indikationen evaluiert. Vielversprechende prospektive und retrospektive Daten liegen zum Beispiel für die Behandlung primärer Lebertumore (21), von kleinen Nierenzellkarzinomen bei Inoperabilität (22) und insbesondere in der Re-Bestrahlungssituation (23, 24) vor. Frühe Daten zur primären Therapie des Prostatakarzinoms sind zwar günstig (25); es wurden aber auch erhöhte Raten von Harnröhrenstrikturen und Nebenwirkungen am Rektum berichtet (26). Ebenso sind die Nachbeobachtungszeiten in den meisten Studien noch zu kurz für eine fundierte Bewertung. Die stereotaktische Bestrahlung des primär inoperablen, lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms sollte nicht ausserhalb klinischer Studien durchgeführt werden, da die engen Lageverhältnisse in Bezug auf das Duodenum in zum Teil hohen Raten von schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen resultierten (27, 28).

Schlussbemerkungen

Zusammenfassend haben technische Weiterentwicklungen der Radioonkologie mittels Körperstereota-

xie die klinischen Ergebnisse bei zahlreichen Indikationen substanziell und klinisch relevant verbessert. So können bei primären Lungentumoren im frühen Stadium sowie bei Oligometastasen Chirurgie-äquivalente Ergebnisse erzielt werden. Dabei stellt die SBRT eine nicht invasive und hocheffektive Therapie mit einem günstigen Risikoprofil dar (Abbildung 2). In der Zukunft gilt es, diese Methode der SBRT auch bei anderen Indikationen prospektiv zu untersuchen und die technischen und klinischen Details der SBRT-Praxis zu harmonisieren, um den Stellenwert im Vergleich zu anderen lokalen Therapieverfahren zu evaluieren und in multimodale Therapiekonzepte zu integrieren. ▲

PD Dr. med. Nicolaus Andratschke

(Korrespondenzadresse)

E-Mail: nicolaus.andratschke@usz.ch

Dr. med. Johannes Rösch

Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger

Alle:

Klinik für Radioonkologie

UniversitätsSpital Zürich

8091 Zürich

Merkmale

- ▲ **Technische Weiterentwicklung der Strahlentherapie** und ein besseres Verständnis der strahlenbiologischen Wirkung von sehr hohen Einzeldosen erlauben es seit 15 bis 20 Jahren, die stereotaktische Strahlentherapie (SBRT) oder Radiochirurgie auch zur Behandlung von extrakraniellen Tumoren anzuwenden.
- ▲ **Für eine erfolgreiche Implementierung** und klinische Anwendung der SBRT ist ein gut ausgebildetes multiprofessionelles Team, bestehend aus Radioonkologen, Medizinphysikern und medizinisch-technischen Assistenten, notwendig. Ebenso sollte die Hochpräzisionsstrahlentherapie und Radiochirurgie in einem Zentrum angesiedelt sein und interdisziplinär diskutiert und indiziert werden.
- 1. **Bei Inoperabilität aufgrund von Komorbiditäten** ist die SBRT inzwischen die guidelinegerechte Therapie der Wahl für das NSCLC im frühen Stadium (ESMO, NCCN).
- 2. **Im Kontext der sogenannten Oligometastasierung** stellt die SBRT eine schonende, nicht invasive und lokal hocheffektive Therapie dar, die erfolgreich bei Lungen-, Leber-, Nebennieren- und Lymphknotenmetastasen eingesetzt wird.
- 3. **Weitere Indikationen** - wie die Behandlung von primären Lebertumoren, von kleinen Nierenzellkarzinomen bei Inoperabilität und des Prostatakarzinoms - werden derzeit wissenschaftlich evaluiert.

Quellen:

1. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al.: 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* 2004, 363(9422): 1665-1672.
2. Lax I, Blomgren H, Naslund I, Svanstrom R.: Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. *Methodological aspects. Acta Oncol* 1994, 33(6): 677-683.
3. Guckenberger M, Andratschke N, et al.: Definition of stereotactic body radiotherapy: Principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol*. 2014. Jan;190(1):26-33. doi: 10.1007/s00066-013-0450-y. Epub 2013 Sep 21.
4. Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, et al.: Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 2010, 95(1): 32-40.
5. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, et al: Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009, 27(20): 3290-3296.
6. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Giglioli FR, et al.: Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer* 2010, 68(1): 72-77.
7. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al: Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010, 303(11): 1070-1076.
8. Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M, Kestin LL, et al: A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2012, 7(9): 1382-1393.
9. Senthil S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S: Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2012, 13(8): 802-809.
10. Haasbeek CJ, Palma D, Visser O, et al.: Early-stage lung cancer in elderly patients: A population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands. *Ann Oncol* 2012, 23(10): 2743-2747.
11. Guckenberger M, Allgauer M, Appold S, Dieckmann K, 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(8): 1050-1058.
12. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh JW, et al.: Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, 84(5): 1060-1070.
13. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, et al: Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, 81(5): 1352-1358.
14. Versteegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, et al: Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis. *Ann Oncol* 2013, 24(6): 1543-1548.
15. Varlotto J, Fakiris A, Flickinger J, et al: Matched-pair and propensity score comparisons of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated with resection or stereotactic radiosurgery. *Cancer* 2013, 119(15): 2683-2691.

16. Hellman S, Weichselbaum RR: Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995, 13(1): 8–10.
17. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P: Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, 83(3): 878–886.
18. Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ, et al: Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer* 2012, 118(11): 2962–2970.
19. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA: Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013, 14(1): e28–37.
20. Wang XS, Rhines LD, Shiu AS, Yang JN, et al: Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2012, 13(4): 395–402.
21. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, et al: Sequential Phase I and II Trials of Stereotactic Body Radiotherapy for Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2013, 31(13): 1631–1639.
22. Siva S, Pham D, Gill S, Corcoran NM, Foroudi F: A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma. *BJU international* 2012, 110(11 Pt B): E737–743.
23. Guckenberger M, Bachmann J, Wulf J, et al.: Stereotactic body radiotherapy for local boost irradiation in unfavourable locally recurrent gynaecological cancer. *Radiother Oncol* 2010, 94(1): 53–59.
24. Garg AK, Wang XS, Shiu AS, Allen P, et al.: Prospective evaluation of spinal reirradiation by using stereotactic body radiation therapy: The University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Cancer* 2011; 117(15): 3509–16.
25. King CR, Freeman D, Kaplan I, et al: Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol* 2013, 109(2): 217–221.
26. Yu JB, Cramer LD, Herrin J, Soulos PR, Potosky AL, Gross CP: Stereotactic Body Radiation Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer: Comparison of Toxicity. *J Clin Oncol* 2014.
27. Hoyer M, Roed H, Sengelov L, et al: Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2005, 76(1): 48–53.
28. Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C, et al: Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, 81(1): 181–188.