

Neu entdeckte Hirnmetastasen

Stellenwert der Radiotherapie

Unter Hirnmetastasen leiden 20–40% aller Tumorpatienten im Verlauf ihrer Krankheit. Die Behandlung von Hirnmetastasen ist immer wieder Gegenstand von Diskussionen, da verschiedene Behandlungsmöglichkeiten bestehen wie Operation, Ganzhirnbestrahlung (WBRT) und stereotaktische Radiotherapie. Wichtig für eine Entscheidungsfindung ist sicherlich der Zustand des Patienten (inkl. Alter und Performance Status) und Tumorfaktoren wie Anzahl und Grösse der Hirnmetastasen, Primärtumor und Ausdehnung des Tumors ausserhalb des ZNS. Auch Analysen anhand verschiedener Prognosefaktoren kommen vermehrt zum Einsatz, um das Überleben der Patienten mit Hirnmetastasen besser abschätzen zu können [1].



20–40% de tous les patients cancéreux souffrent au cours de leur maladie de métastases cérébrales. Le traitement des métastases cérébrales est souvent l'objet de discussions, car il y a diverses options de traitement comme la chirurgie, l'irradiation encéphalique totale et la radiothérapie stéréotaxique. Pour la prise de décision l'état du patient est certainement important (y compris l'âge et l'état de performance) et des facteurs tels que la taille tumorale et le nombre de métastases cérébrales, la tumeur primaire et la propagation de la tumeur à l'extérieur du SNC. Des analyses de différents facteurs de prévision sont également utilisées de plus en plus afin de mieux évaluer la survie des patients atteints de métastases cérébrales.

Welche Prognosefaktoren sind wichtig für das Patientenmanagement?

Patienten mit Hirnmetastasen bilden eine sehr heterogene Patientengruppe. Eine der ersten Auswertungen von Prognosefaktoren war eine 1997 von der RTOG publizierte Analyse (Recursive par-

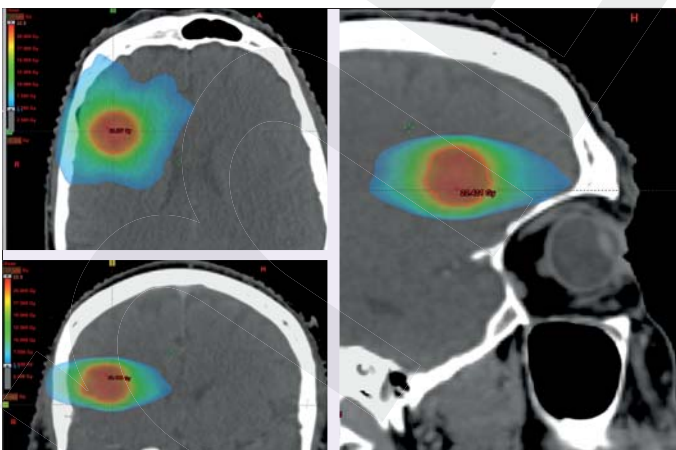


Abb. 1: Radiochirurgie – Patientenbeispiel: Bestrahlungsfeld einer Hirnmetastase



Dr. med. Claudia Linsenmeier
Zürich

titoning analysis=RPA) basierend auf Karnofsky Performance Status, Alter des Patienten und extrakranieller Tumorausbreitung [2]. Die ausgewerteten 1200 Patienten aus verschiedenen prospektiven klinischen Studien wurden alle mindestens einer Ganzhirnbestrahlung unterzogen.

Zusätzlich als Faktor berücksichtigt wurde beim Graded prognostic assessment (GPA) die Anzahl der Hirnmetastasen [3]. In einer erweiterten Analyse, basierend auf 4259 Patienten wurden diese Faktoren mit der Diagnose korreliert und es zeigte sich, dass die signifikanten Prognosefaktoren durchaus diagnoseabhängig sind [4]. Karnofsky Status, Alter des Patienten, Anzahl der Hirnmetastasen und extracraniale Tumorausbreitung sind bei Lungenkarzinomen (NSCLC und SCLC) wichtig. Karnofsky und Anzahl der Hirnmetastasen sind signifikant für Melanome und Nierenzellkarzinome. Der Karnofsky Performance Status alleine hingegen ist ausschlaggebender Prognosefaktor für Mammakarzinom und gastrointestinale Tumore.

Singuläre Hirnmetastase – Stellenwert der Chirurgie?

Für Patienten mit gutem Performance Status (z.B. KPS >70), kontrolliertem extracraniellem Befall und resektabler Metastase verbessert sich das Überleben nach Resektion [5]. Die Ganzhirnbestrahlung im Anschluss verbessert vor allem die lokale Kontrolle ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben [6]. Eine Alternative dazu ist die postoperative Bestrahlung der Tumorphöhle, wie Robbins et al zeigen [7] mit folgender bildgebender Kontrolle, um bei neuen Metastasen oder Rezidiven erneut lokal zu therapieren oder dann die Ganzhirnbestrahlung anzuschliessen.

Singuläre Hirnmetastase – Chirurgie oder Radiochirurgie?

Bei Patienten mit singulären Hirnmetastasen (<3–4cm) und guter Prognose sind beide Therapiemodalitäten eine gute Option. Die Chirurgie hat vor allem den Vorteil, dass sich nach Operation bei raumfordernden Metastasen die Symptome meist prompt bessern. Liegen die Metastasen hingegen in heiklen Hirnregionen wie z.B. im Sprachareal oder sind die Patienten nicht operabel, dann kann die Radiotherapie von Vorteil sein. Die lokale Tumorkontrolle ist vergleichbar und ausschlaggebend für das Gesamtüberleben ist wie erwartet Alter und Allgemeinzustand des Patienten, extracraniieller Tumorbefall und der Abstand von Erstdiagnose zur Diagnose der Hirnmetastasen [8].

TAB. 1	Recursive partitioning analysis (RPA)				
	Karnofsky	Alter	Kotrollierter Primärtumor	Extracranielle Metastasen	Medianes Überleben
Klasse 1	>= 70	< 65 Jahre	ja	nein	7.1 Monate Gute Prognose
Klasse 2	>=70	> 65 Jahre	nein	ja	4.2 Monate
Klasse 3	<70	-	-	-	2.3 Monate Schlechte Prognose

Ganzhirnbestrahlung weniger Hirnmetastasen – besser mit oder ohne lokalen Boost?

Bei einigen wenigen, neuen Hirnmetastasen stellt sich oft die Frage nach lokalem Boost der Hirnmetastasen. Bei Patienten mit guter Prognose und bis zu 4 Hirnmetastasen, alle kleiner als 4 cm, kann ein Metastasenboost die lokale Kontrolle verbessern. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens besteht nur bei singulären Metastasen, die kombiniert behandelt werden [9]. Allerdings gibt es erste Daten, die zeigen, dass vor allem das bestrahlte Volumen ausschlaggebend ist für den Überlebensvorteil und weniger die Anzahl der Metastasen [10].

Gibt es einen Unterschied bei Lebensqualität, Neurokognitiven Defiziten, Überleben und lokaler Kontrolle zwischen Radiochirurgie/Op. ± Ganzhirnbestrahlung?

Die Diskussion über den Einsatz der Ganzhirnbestrahlung bei wenigen Metastasen solider Tumore nach Operation oder lokaler Bestrahlung wurde mit der EORTC Studie 22952–26001 wieder aktuell [11]. Es zeigt sich wie erwartet, dass die Ganzhirnbestrahlung bei 1–3 Hirnmetastasen nach Chirurgie oder Radiochirurgie das Gesamtüberleben nicht beeinflusst (10.9 vs. 10.7 Monate). Allerdings ist die Lokalrezidivrate nach 2 Jahren signifikant geringer und auch die Manifestation neuer Hirnmetastasen. Findet nur eine

lokale Therapie statt sind regelmässige bildgebende Verlaufskontrollen zwingend um weitere Metastasen frühzeitig zu detektieren.

Die Neurokognitiven Defizite nach ZNS Behandlungen sind schwierig zu messen. Einfluss darauf hat nicht nur die lokale Therapie sondern auch Medikation, vorbestehende Defizite, weitere Chemotherapien und nicht zuletzt der extracerebrale Befall. Chang et al, zeigen in einer randomisierten Studie eine Verschlechterung in Bezug auf Gedächtnisfunktion und Erlernen neuer Fähigkeiten nach 4 Monaten in der Patientengruppe mit Ganzhirnbestrahlung im Vergleich zur Radiochirurgie [12].

Aoyama zeigt hingegen sowohl mit einer Messung des Mini Mental Status (MMS) in einer Patientengruppe mit 1–4 Metastasen, dass kein Unterschied in beiden Gruppen besteht [13]. Die Patientengruppe mit Ganzhirnbestrahlung verschlechterte sich sogar signifikant später (16.5 Monate vs. 7.6 Monate).

Multiple Hirnmetastasen – Best supportive care oder Ganzhirnbestrahlung?

Ist das Tumorleiden sehr weit fortgeschritten und der Patient in deutlich reduziertem Allgemeinzustand mit einer sehr schlechten Lebenserwartung, so kann auch auf eine lokale Therapie verzichtet werden und eine alleinige Komforttherapie durchgeführt werden. Der Performance Status und die extracranielle Tumorausbreitung sind wichtige prädiktive Faktoren um die Lebenserwartung abschätzen zu können.

Dr. med. Claudia Linsenmeier

UniversitätsSpital Zürich

Klinik und Poliklinik für Radio-Onkologie

Rämistrasse 100, 8091 Zürich

claudia.linsenmeier@usz.ch

✚ Literatur:

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Prognostische Indizes sind sinnvoll um Therapieentscheide treffen zu können und Patientengruppen zu vergleichen. Einer der einfachsten Indizes ist der RPA (recursive partitioning analysis) basierend auf Karnofsky Performance Status, Alter, extracranielle Metastasen und kontrolliertem Primärtumor (Tabelle 1)
- ◆ Die einer Therapieentscheidung zugrundeliegende Bildgebung sollte wenn immer möglich eine Magnetresonanztomografie sein (MRI). Dies ist auch die Bildgebung der Wahl bei Verlaufskontrollen nach lokaler Therapie
- ◆ Patienten mit singulärer Hirnmetastase und kontrollierter extracranieller Tumorausbreitung sollten primär eine lokale Therapie erhalten, wie Operation oder Radiochirurgie
- ◆ Die Ganzhirnbestrahlung verbessert vor allem die intracranielle Tumorkontrolle, hat jedoch wenig Einfluss auf das Gesamtüberleben
- ◆ Bei bis zu 4 kleinen Hirnmetastasen verbessert eine lokale Boostbestrahlung zusätzlich zur Ganzhirnbestrahlung die lokale Kontrolle der Hirnmetastasen

Message à retenir

- ◆ Les indices pronostiques sont en mesure de prendre des décisions éclairées au sujet du traitement et de comparer des groupes de patients. L'un des Indices le plus simple est le RPA (recursive partitioning analysis) basé sur le statut de performance de Karnofsky, l'âge, les métastases extracranielles et la tumeur primaire contrôlée (tableau 1)
- ◆ L'imagerie sur laquelle la décision thérapeutique est fondée devrait autant que possible être une tomographie par résonance magnétique. C'est aussi l'imagerie de choix pour le suivi après un traitement local
- ◆ Les patients atteints de métastase cérébrale singulière et propagation contrôlée de la tumeur primaire extracranielle devraient recevoir un traitement local primaire, comme la chirurgie ou la radiochirurgie
- ◆ La radiothérapie du cerveau entier améliore notamment le contrôle de la tumeur intracrânienne, mais n'a peu d'impact sur la survie globale
- ◆ Une irradiation „Boost“ locale en plus d'une irradiation encéphalique totale, améliore le contrôle local des métastases cérébrales jusqu'à 4 petites métastases cérébrales

Literatur

1. Tsao MN, R.D., Wirth A, Simon SL, Danielson BL, Gaspar LE, Sperduto PW, Vogelbaum AM, Radawski JD, Wang JZ, Gillin MT, Mohidees N, Hahn CA, Chang EL, Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology*, 2012. 2: p. 210 - 225.
2. Gaspar, L., et al., Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 37(4): p. 745-51.
3. Sperduto, P.W., et al., A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 70(2): p. 510-4.
4. Sperduto, P.W., et al., Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 77(3): p. 655-61.
5. Patchell, R.A., et al., A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*, 1990. 322(8): p. 494-500.
6. Patchell, R.A., et al., Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA*, 1998. 280(17): p. 1485-9.
7. Robbins JR, R.S., Kalkanis S, Cogan C, Rock J, Movsas B, Kim JH, Rosenblum M., Radiosurgery to the Surgical Cavity as Adjuvant Therapy for Resected Brain Metastasis. *Neurosurgery*, 2012.
8. Rades, D., et al., Whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery (WBRT+SRS) versus surgery plus whole brain radiotherapy (OP+WBRT) for 1-3 brain metastases: results of a matched pair analysis. *Eur J Cancer*, 2009. 45(3): p. 400-4.
9. Linskey, M.E., et al., The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2010. 96(1): p. 45-68.
10. Bhatnagar, A.K., et al., Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 64(3): p. 898-903.
11. Kocher, M., et al., Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*, 2011. 29(2): p. 134-41.
12. Chang, E.L., et al., Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2009. 10(11): p. 1037-44.
13. Aoyama, H., et al., Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006. 295(21): p. 2483-91.