

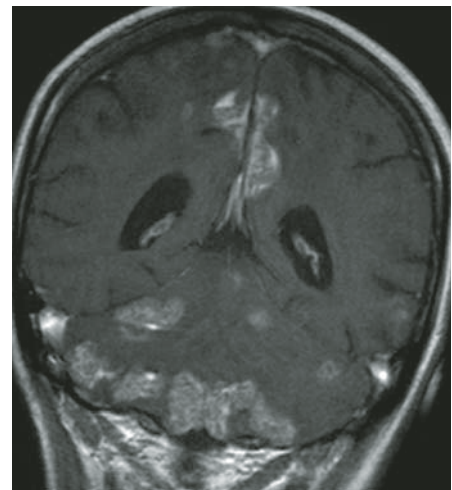
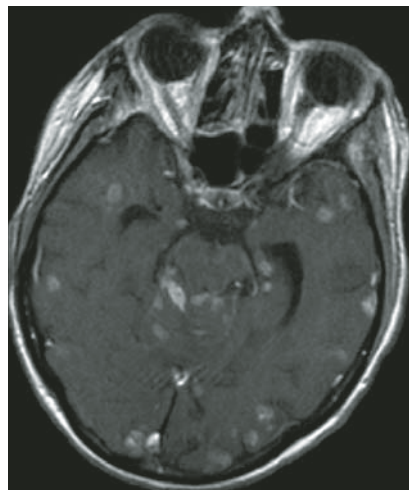


Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 46

Therapeutische Ansätze bei Hirnmetastasen

MICHAEL WELLER

Mehr als 20% aller Patienten mit primär extrazerebralen Tumoren entwickeln im Verlauf der Erkrankung Hirnmetastasen. Die Kontrolle der Metastasierung im Zentralnervensystem hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität und die Überlebenszeit der betroffenen Patienten. Die spezifischen Therapieoptionen umfassen Operation, Radiochirurgie, fraktionierte Strahlentherapie und Chemotherapie.



Axiale und koronare T1-gewichtete MRT mit Gadolinium des Gehirns (hintere Schädelgrube) bei multiplen Metastasen eines Mammakarzinoms.

© U. Ememann, Abteilung für Neuroradiologie, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Tübingen.

Hirnmetastasen solider primär extrazerebraler Tumoren sind die häufigsten Hirntumoren. Sie entstehen je nach Primärtumor spät oder früh im Verlauf der Erkrankung und sind nicht selten auch die Erstmanifestation des Tumorleidens (Tabelle 1). Es finden sich erhebliche Unterschiede

in der Häufigkeit und dem Zeitpunkt der Ausbildung von Hirnmetastasen bei verschiedenen Primärtumoren. Aus diesem Grund gehört der Ausschluss von Hirnmetastasen zur Basisdiagnostik bei der Diagnose eines Bronchialkarzinoms, nicht aber beim Mammakarzinom, weil die Hirnmetastasen hier meist erst im wei-

teren Verlauf auftreten, und auch nicht bei der Diagnose eines Kolonkarzinoms, weil Hirnmetastasen hier selten sind. Das Bronchialkarzinom als sehr häufiger Tumor ist für etwa 50% aller Hirnmetastasen verantwortlich, das Mammakarzinom für 15–20%, gastrointestinale Tumoren, Melanom und urogenitale Tumoren für je 5–10% und unbekannte Primärtumoren für 10%.

Die häufigsten klinischen Auffälligkeiten, die zur Diagnose einer Hirnmetastasierung führen, sind Kopfschmerzen (50%), Halbseitenlähmung (50%), organische Wesensänderung (30%) und epileptische Anfälle (15–20%).

Die Methode der Wahl zur Diagnostik von Hirnmetastasen ist die Magnetresonanztomografie (MRT) mit Kontrastmittel. Da sie insbesondere für den Nachweis kleiner Läsionen der Computertomografie (CT) überlegen ist, sollte die CT nur bei Kontraindikationen für die MRT und sonst allenfalls bei Verlaufskontrollen zum Einsatz kommen. Wenn das Beschwerdebild oder der neu-

Häufigkeit von Hirnmetastasen (klin. Kriterien oder bei Autopsie) und Intervall von der Tumordiagnose bis zur Hirnmetastasierung

Tabelle 1

Primärtumor	Häufigkeit [%]		Intervall [Monate]	
	Klinik	Autopsie	Median	Spannbreite
Bronchialkarzinom				
▶ Kleinzellig	30–45	30–70	2,6	0–15
▶ Adenokarzinom	24–30	50	2	0–66
▶ Plattenepithelkarzinom	30	40	0,2	0–31
Mammakarzinom	10–20	20–40	23	0–121
Melanom	20–45	40–90	36	3–83
Nierenzell- und Harnblasenkarzinom	20	20	39	19–119
Kolorektales Karzinom	4	6–10	22	0–48

(Quelle: nach Weller 2003)

rologische Untersuchungsbefund durch den Nachweis der zerebralen Metastasierung nicht hinreichend erklärt sind, sollten eine MRT der Neuroachse und eventuell eine Liquoruntersuchung ergänzt werden.

Bei weniger als der Hälfte der Patienten liegen zum Zeitpunkt der Metastasierung im Zentralnervensystem nach bildgebenden Kriterien einzelne Hirnmetastasen vor. Die einzelne Hirnmetastase wird als singular bezeichnet, wenn sie die einzige Metastase im Gehirn ist, als solitär, wenn sie die einzige bekannte Metastase im Organismus ist. Die Verdachtsdiagnose wird je nach Gesamtkonstellation durch eine gezielte Biopsie oder die Resektion mit anschließender histologischer Aufarbeitung gesichert. Für singular Läsionen wird dies auch bei bekanntem Tumorleiden generell empfohlen. Bei bekanntem Tumorleiden mit Tropismus für die Metastasierung im Zentralnervensystem, z.B. metastasierendem Bronchialkarzinom oder malignem Melanom, kann auch ohne histologische Sicherung der Diagnose behandelt werden, wenn die Bildgebung multiple typisch konfigurierte, kontrast-

mittelaufnehmende Raumforderungen zeigt (Abbildung).

Die mediane Überlebenszeit ab Diagnose der Hirnmetastasierung beträgt 3–6 Monate, die 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei 10%. Einzelne Patienten mit Hirnmetastasen überleben nach adäquater Therapie fünf Jahre rezidivfrei.

Für eine günstige Prognose sprechen das Fehlen extrakranieller Tumormanifestationen oder die Beherrschbarkeit der Grunderkrankung, ein langes Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und Diagnose der Hirnmetastasen, eine supratentorielle Tumorlokalisation, eine singular Hirnmetastase, hoher Karnofsky-Index, niedriges Alter und spezielle Histologien des Primärtumors wie Keimzelltumor oder Mammakarzinom.

Therapie

Spezifische Therapieoptionen bei Hirnmetastasen sind Operation, Radiochirurgie, fraktionierte Strahlentherapie und Chemotherapie. Zum differenziellen Einsatz der genannten Therapieformen sei auch auf die Leitlinien der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) in der Deutschen Krebsgesellschaft (www.

neuroonkologie.de) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (www.dgn.de) verwiesen.

Mit der Therapie zerebraler Metastasen befassten sich bisher nur wenige randomisierte Studien (Tabelle 2). Bei der Beurteilung der Studienergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die mediane Überlebenszeit kein geeigneter Parameter für die Beurteilung der lokalen Therapieverfahren ist, weil mindestens 50% der Patienten nicht an den Hirnmetastasen, sondern an den Folgen der systemischen Tumorprogression versterben.

— Operation

Drei randomisierte Studien untersuchten die Frage, ob die Kombination aus Operation und Ganzhirnbestrahlung der alleinigen Ganzhirnbestrahlung bei der Therapie singularer zerebraler Metastasen überlegen ist. Zwei dieser Studien (Patchell et al. 1990, Vecht et al. 1993) legen einen Zugewinn an Überlebenszeit durch die Operation nahe, während eine dritte Studie dies nicht bestätigt (Mintz et al. 1996). Zahlreiche retrospektive Fallsammelstudien unterstützen den Stellenwert der Resektion singularer Metastasen.

Ergebnisse randomisierter Studien zur Therapie von Hirnmetastasen

Tabelle 2

	Primärtumor	Patienten n	Therapie	Mortalität [%]	Ansprechen	Medianes Überleben [Monate]	1-Jahres-Überleben [%]
Patchell et al. (1990)	diverse	25	Op + WBRT	4		9	45
		23	WBRT	4		3,5	5
Vecht et al. (1993)	diverse	32	Op + WBRT	9		10	41
		31	WBRT			6	23
Mintz et al. (1996)	diverse	41	Op + WBRT	10		5,6	12
		43	WBRT	7		6,3	30
Patchell et al. (1998)	diverse	49	Op + WBRT			11,2	
		46	Op			10,3	
Kondziolka et al. (1999)	diverse	14	WBRT			7,5	
		13	WBRT + RC			11	
Andrews et al. (2004)	diverse	167	WBRT			6,5	
		164	WBRT + RC			5,7	
Antonadou et al. (2002)	diverse	23	WBRT		7 CR, 7 PR	7	
		25	WBRT/Temozolomid plus Temozolomid		9 CR, 14 PR	8,6	
Verger et al. (2005)	Melanome	41	WBRT		2 CR, 11 PR	3,1	
		41	WBRT/Temozolomid plus Temozolomid		2 CR, 11 PR	4,5	

Op Operation, WBRT Strahlentherapie, RC Radiochirurgie, CR komplettes Ansprechen, PR partielles Ansprechen

Entscheidungskriterien für primäre Operation oder Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit Hirnmetastasen

Für die Operation sprechen:	Für den Verzicht auf die Operation und die primäre Ganzhirnbestrahlung sprechen:
▶ guter Allgemeinzustand	▶ multiple Hirnmetastasen
▶ geringe neurologische Defizite	▶ solitäre und singuläre Metastasen bei inoperabler Lokalisation oder allgemeiner Inoperabilität
▶ keine oder stabile extrakranielle Tumormanifestationen	▶ progrediente extrazerebrale Tumormanifestationen bei Lebenserwartung > 3 Monate
▶ strahlenresistenter Primärtumor	▶ kleinzelliges Bronchialkarzinom oder Lymphom
▶ unbekannter Primärtumor	
▶ bildgebend Zweifel an der Diagnose einer Metastase	
▶ operativ zugängliche Läsion	
▶ geringes Risiko neurologischer Defizite durch den Eingriff	

Bei der Entscheidung für oder gegen eine operative Versorgung sind eine Reihe von Patientencharakteristika zu berücksichtigen (Tabelle 3). Die Kriterien sind im Gesamtkontext zu werten. So kann auch die Resektion von zwei oder drei Metastasen sinnvoll sein, wenn die anderen Kriterien erfüllt sind.

— Radiochirurgie

Unter Radiochirurgie versteht man die externe Bestrahlung einer umschriebenen Läsion mit einer einzelnen hohen Dosis von etwa 15–24 Gy je nach Größe der Läsion.

Radiochirurgie kann mit Gamma Knife oder Linearbeschleuniger verabreicht werden und ist bei radiosensitiven und radioresistenten Tumoren wirksam. Sie konkurriert bezüglich der Indikation mit der Resektion für Metastasen bis zu einem Durchmesser von etwa 3 cm, geht in der Anwendungsbreite jedoch über die Möglichkeiten der Neurochirurgie hinaus, weil multiple Metastasen einfacher behandelt werden können und Narkose- und Intubationsfähigkeit keine Voraussetzung für die Radiochirurgie sind.

Die lokalen Kontrollraten nach Radiochirurgie liegen bei 73–94%. Die Kombination der Radiochirurgie mit der Ganzhirnbestrahlung ist der alleinigen Ganzhirnbestrahlung bezüglich der Ansprechraten überlegen (Kondziolka et al. 1999) und verlängert bei Patienten mit einzelnen Metastasen auch die

Überlebenszeit (Andrews et al. 2004), nicht jedoch in der Gesamtgruppe aller Patienten (Tabelle 2).

— Fraktionierte Strahlentherapie

Die Ganzhirnbestrahlung mit 10 x 3 Gy oder 18–20 x 2 Gy, seltener auch höheren Einzeldosen, ist die Primärtherapie der Wahl für viele Patienten mit Hirnmetastasen (Tabelle 3). Je günstiger die Prognose bezüglich der Überlebenszeit ist, desto geringer sollte zur Prävention von Neurotoxizität die Höhe der Einzelfraktionen gewählt werden.

Die Ganzhirnbestrahlung führt bei etwa 70% der Patienten zu einer Rückbildung neurologischer Defizite und hebt die mediane Überlebenszeit von 1–2 Monate ohne tumorspezifische Therapie auf 3–6 Monate an. Die Ganzhirnbestrahlung wird nicht nur als Primärtherapie, sondern auch adjuvant nach Operation oder Radiochirurgie eingesetzt. Nach der Resektion einzelner Metastasen verbessert sie die lokale Tumorkontrolle im Gehirn, beeinflusst jedoch nicht die mediane Überlebenszeit (Patchell et al. 1998).

Ob die Ganzhirnbestrahlung als konsolidierende Maßnahme nach erfolgreicher lokaler Therapie erforderlich und sinnvoll ist, bleibt offen. Sowohl für die Operation als auch für die Radiochirurgie steht die Beantwortung der Frage an, ob die Ganzhirnbestrahlung mit Blick auf das Risiko der erhöhten lokalen Rezidivrate aufgeschoben und dann mit Erfolg

bei Rezidiv oder Progression eingesetzt werden kann.

— Chemotherapie

Die systemische Chemotherapie spielt in der Behandlung von Hirnmetastasen eine geringere Rolle als Operation und Strahlentherapie. Viele der häufig in das Zentralnervensystem metastasierenden Tumoren sind primär relativ resistent gegenüber Chemotherapie. Die Wahl der Zytostatika orientiert sich an der Chemotherapie der Wahl für den jeweiligen Primärtumor. Die Ansprechrate bei Hirnmetastasen entspricht weitgehend der Ansprechrate bei anderen Organmetastasen und liegt beim Mammakarzinom bei bis zu 50%. Bei alleiniger Chemotherapie sind die Remissionen in der Regel jedoch nur von kurzer Dauer. Oft wird die Chemotherapie bei primär ungünstiger Konstellation eingesetzt: bei Patienten, die nach längerem Krankheitsverlauf nach mehreren Chemotherapien Hirnmetastasen entwickeln, die zunächst chirurgisch und radioonkologisch behandelt werden und dann rezidivieren. Die Bedeutung der Blut-Hirn-Schranke für die Resistenz gegenüber systemischer Chemotherapie ist überschätzt worden. Große, in der Bildgebung kontrastmittelaufnehmende Läsionen werden durch die systemische Chemotherapie genauso erreicht wie andere Organmetastasen. Bei der Induktion der Regression mikroskopischer Metastasen könnten schranken-gängige Zytostatika jedoch eine Rolle spielen.

Zwei aktuelle Studien zu Temozolomid legen nahe, dass die primäre Kombination der Ganzhirnbestrahlung mit Chemotherapie gegenüber alleiniger Ganzhirnbestrahlung vorteilhaft sein könnte (Tabelle 2).

Eine Studie wies eine Erhöhung der Ansprechrate von 67% mit alleiniger Strahlentherapie auf 96% bei kombinierter Behandlung sowie auch eine Verbesserung des Neurostatus nach, wenngleich die mediane Überlebenszeit nicht signifikant beeinflusst wurde (Antonadou et al. 2002). Eine zweite Studie berichtete eine Reduktion der Mortalität durch die Hirnmetastasen bei Patienten mit malignem Melanom von 69% auf 41% ($p = 0,03$) (Verger et al. 2005).

Progression oder Rezidiv

Die Therapieoptionen bei Progression oder Rezidiv werden durch die in Tabelle 3 aufgeführten Kriterien und durch die Primärtherapie bestimmt. Sowohl Reoperation als auch insbesondere Radiochirurgie kommen auch nach stattgehabter Ganzhirnbestrahlung in Frage. Ist diese noch nicht erfolgt, so ist sie dann meist indiziert.

Flankierende Therapiemaßnahmen

Neben der tumorspezifischen Therapie kommt der Behandlung des tumorassoziierten Hirnödems und des auch dadurch erhöhten intrakraniellen Drucks durch Kortikosteroide sowie der Therapie und Prävention epileptischer Anfälle große Bedeutung für das Wohlbefinden der Patienten und die Lebensqualität zu. Die Indikation zur Kortikosteroid- und Antikonvulsivabehandlung muss im Verlauf jedoch zur Prävention z.T. erheblicher Nebenwirkungen immer wieder überprüft werden. Zudem muss nach der Strahlentherapie des Gehirns auf klinische Zeichen der Hypophyseninsuffizienz geachtet werden. Spezifische neurologische Defizite können gezielte rehabilitative Maßnahmen erfordern.

Literatur

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: 1665–72.
2. Antonadou D, Paraskevidis M, Sarris G, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3644–50.
3. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain

- radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 427–34.
4. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996; 78: 1470–6.
5. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494–500.
6. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Post-operative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain. A randomized trial. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 1485–9.
7. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 33: 583–90.
8. Verger E, Gil M, Yaya R, et al. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2005; 61: 185–91.
9. Weller M. Hirnmetastasen solider extrazerebraler Tumoren. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC, Hrsg. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. München: Kohlhammer; 2003: 829–47.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Michael Weller
Universitätsklinikum Tübingen
Neurologische Klinik
Hoppe-Seyler-Strasse 3
72076 Tübingen
E-Mail: michael.weller@uni-tuebingen.de

Für den Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) zum Behandlungsmanagement. www.onkosupport.de

Termine zum Thema Supportivtherapie

- 13.–15. Januar 2006 in München**
Expertenworkshop Supportivtherapie in der Onkologie
www.onkosupport.de
- 22.–26. März 2006 in Berlin**
27. Deutscher Krebskongress
www.krebskongress2006.de
- 22.–24. Juni 2006 in Toronto/Kanada**
18th International Symposium on Supportive Care in Cancer
www.mascc.org

Weitere Informationen

Die Leitlinien zur Therapie von Hirnmetastasen sind auf den Internetseiten der **Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) in der Deutschen Krebsgesellschaft** (www.neuroonkologie.de) und der **Deutschen Gesellschaft für Neurologie** (www.dgn.de) abrufbar.