

# Strahlentherapie bei Oligometastasierung am Beispiel von Hirnmetastasen und metastatisch bedingter Rückenmarkskompression

PD Dr. Dirk Rades, Lübeck



Patienten mit Oligometastasierung haben eine bessere Überlebensprognose als Patienten mit multiplen Metastasen und können von aggressiveren Therapien wie einer Kombination von konventioneller Strahlentherapie und chirurgischen Verfahren oder einer Radiochirurgie profitieren. Am Beispiel von Patienten mit Hirnmetastasen und metastatisch bedingter Rückenmarkskompression wird die Rolle der Strahlentherapie bei Patienten mit Oligometastasierung beleuchtet.

## Hirnmetastasen

Hirnmetastasen kommen bei 20–40 % aller Tumorpatienten vor. Häufigste Primärtumoren sind das Bronchialkarzinom (50 %) und das Mammakarzinom (15–20 %). Die Überlebensprognose beträgt meist nur wenige Monate. Die häufigste Therapie ist die Ganzhirnbestrahlung (Whole Brain Radiotherapy, WBRT). Bei Patienten mit Oligometastasierung (1–4 Hirnmetastasen, kontrollierte extrakranielle Erkrankung) ist die Kombination aus WBRT und stereotaktischer Einzelbestrahlung (stereotactic radiosurgery, SRS) der alleinigen WBRT und der alleinigen SRS hinsichtlich der lokalen Kontrolle signifikant überlegen [1, 2]. Ein Überlebensvorteil zeigte sich nur gegenüber der alleinigen WBRT bei einem Karnofsky-Index  $\geq 70\%$  und kontrollierter extrakranieller Erkrankung sowie Vorliegen einer Hirnmetastase [1].

Von einer Operation profitieren die Patienten nur bei Resektion aller Läsionen. Insofern wird die Operation meist bei Patienten mit nur 1–2 Hirnmetastasen durchgeführt. Alternativ kann auch in diesen Fällen eine SRS + WBRT erfolgen. Nach den vorliegenden retrospektiven Daten scheint die lokale Kontrolle nach SRS + WBRT besser zu sein als nach OP + WBRT, nicht jedoch das Überleben [3].

Bei Patienten mit einer Läsion führt die Operation mit nachfolgender WBRT (OP + WBRT) zu signifikant besserer Kontrolle der resezierten Metastase sowie signifikant besserem Überleben als die alleinige WBRT [4]. Die Mortalität bis 30 Tage nach Operation beträgt 4–10 %. Zu einer Hirndrucksymptomatik kommt es nach OP + WBRT und alleiniger WBRT gleichermaßen bei etwa 30 % der Patienten.

Die OP + WBRT ist der alleinigen Operation hinsichtlich lokaler Kontrolle, intrazerebraler Kontrolle und Überleben signifikant überlegen [5]. Ob die WBRT zu mehr neurokognitiven Defiziten führt, ist unklar, da auch andere Faktoren zu entsprechenden Funktionsstörungen führen können. Die Hauptursache neurokognitiver Defizite ist allerdings das intrazerebrale Rezidiv [6]. Es gibt keine prospektiven Daten, die den Verzicht auf die WBRT nach Operation von Hirnmetastasen rechtfertigen. Eine Verbesserung der Ergebnisse nach OP + WBRT scheint durch eine Erhö-

hung der Strahlentherapie (Boost) im Bereich der resezierten Metastasen möglich. Bei inoperablen solitären Metastasen (Hirnstamm) oder bei funktionaler Inoperabilität der Patienten stellt eine Kombination von SRS und WBRT die effektivste Therapie dar.

## Metastatisch bedingte Rückenmarkskompression (MBRK)

Fast 10 % aller Tumorpatienten entwickeln eine MBRK. Häufigste Primärtumoren sind das Mammakarzinom, das Prostatakarzinom und das Bronchialkarzinom mit je etwa 20 %. Die alleinige Strahlentherapie ist die häufigste Therapie. Das mediane Überleben beträgt meist 2–4 Monate. Schmerzen lassen sich durch eine einmalige Bestrahlung (1 mal 8 Gy) in 70–80 % der Fälle wesentlich und in 50 % der Fälle vollständig bessern [7]. Soll eine Rekalzifizierung der metastatisch befallenen Wirbelkörper erreicht werden, sind 30 Gy in 10 Fraktionen (10 mal 3 Gy) zu bevorzugen. Auch kommt es nach 1 mal 8 Gy häufiger zu Schmerz-Rezidiven und pathologischen Frakturen. Was die Besserung motorischer Defizite anbelangt, sind Kurzzeit-Schemata wie 1 mal 8 Gy oder 5 mal 4 Gy in 5 Tagen ähnlich effektiv wie die Langzeit-Schemata 10 mal 3 Gy in 2 Wochen und 20 mal 2 Gy in 4 Wochen [8]. Allerdings kommt es nach Bestrahlung mit einem Kurzzeitregime häufiger zu MBRK-Rezidiven im Bestrahlungsfeld (In-field-Rezidiv) [9]. Patienten mit Oligometastasierung (Befall von 1–3 Wirbelkörpern, keine weiteren ossären oder viszeralen Metastasen) haben aufgrund der besseren Überlebensprognose ein höheres Risiko, In-field-Rezidive zu erleiden. Bei Oligometastasierung ist eine Langzeitstrahlentherapie mit besserer lokaler Kontrolle und besserem Überleben assoziiert als Kurzzeitregimes [10]. Insofern ist bei den meisten Patienten mit Oligometastasierung eine Langzeitstrahlentherapie zu empfehlen. Es gibt Patienten, die trotz limitierter Metastasierung eine Überlebensprognose von  $< 6$  Monaten aufweisen und ein mögliches Rezidiv voraussichtlich nicht erleben. Hier sollte eine Kurzzeitstrahlentherapie erwogen werden, die weniger belastend und weniger zeitintensiv ist. Bei Patienten mit guter Prognose ist eine Intensivierung der Therapie zu erörtern (Operation plus Langzeitstrahlentherapie oder Dosisescalation unter

Verwendung moderner Hochpräzisionsstrahlentherapie-Techniken). Bei Patienten mit Plasmazytom oder Mammakarzinom mit Oligometastasierung und langsamer Entwicklung der MBRK liegt eine prognostisch äußerst günstige Konstellation vor. In diesem Subkollektiv betragen nach alleiniger Strahlentherapie der Anteil gehfähiger Patienten 99–100 %, die lokalen Kontrollraten nach 2 Jahren 87–100 % und die 2-Jahres-Überlebensraten 73–94 % [10]. Bei diesen Patienten sind Diskussionen hinsichtlich einer Erhöhung der Strahlentherapie zur Verbesserung der Langzeitkontrolle und hinsichtlich des Verzichts auf eine Operation angesichts der Komplikationsraten von über 10 % von besonderer Bedeutung. Die meisten Daten zur MBRK beruhen auf retrospektiven oder qualitativ unzureichenden prospektiven Studien, sodass ein hoher Bedarf an randomisierten Studien besteht.

## 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 randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 1665–1672.
2. Aoyama H, Shirato H, Tago M 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: 2483–2491.

3. O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ et al. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1169–1176.
4. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases of the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494–500.
5. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain. A randomized trial. *JAMA* 1998; 280: 1485–1489.
6. Regine WF, Scott C, Murray K et al. Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs. accelerated-hyperfractionated radiotherapy: an analysis from Radiation Therapy Oncology Group Study 91-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 711–717.
7. Steenland E, Leer J, van Houwelingen H et al. The effect of a single fraction compared to multiple fraction on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999; 52: 101–109.
8. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3366–3375.
9. Rades D, Fehlauer F, Schulte R et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3388–3393.
10. Rades D, Veninga T, Stalpers LJA et al. Excellent outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression (MSCC) in patients with oligometastases. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 50–56.

## PROGRAMM

Freitag, 22. Juni 2007

14.30–16.00 Uhr, R – Raum Lübeck

Lokale Therapie von Metastasen

Vorsitz: H. Dieterich (Rheinfelden)

J. H. Karstens (Hannover)

D. Rades (Lübeck)

## Jahresversammlung 2007 der AG MiMi

### Zeit

Donnerstag, 21.6.2007, 13.00–14.30 Uhr

im Rahmen der 27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie

### Ort

Radisson SAS Senator Hotel, Willy-Brandt-Allee 6, Lübeck (unmittelbar neben dem Kongresszentrum MUK), Raum Hamburg

TOP 1: Genehmigung der Tagesordnung

TOP 2: Wahl des 1. Koordinators

TOP 3: Jahresbericht des 1. AG Sprechers

TOP 4: aktueller Stand der Duktoskopie-Multizenterstudie

TOP 5: aktueller Stand des Zentralen Biopsieregisters

TOP 6: Qualitätsindikatoren MiMi

TOP 7: Aktueller Stand der Hochfrequenzablationsstudie

TOP 8: Internetportal

TOP 9: Sonstiges