

Alina Stenke

Dr. med.

Die Rolle der stereotaktischen Radiochirurgie bei zerebralen Metastasen des malignen Melanoms

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktormutter: Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs

Das maligne Melanom zeigt eine hohe Affinität zur Metastasierung ins zentrale Nervensystem und ist einer der häufigsten Primärtumore zerebraler Metastasen. Wenngleich in diesem Stadium aufgrund der ungünstigen Überlebensprognose meist ein palliativer Therapieansatz verfolgt werden muss, ermöglicht eine aggressive lokale Therapie mittels stereotaktischer Radiochirurgie oder neurochirurgischer Resektion in Einzelfällen ein Langzeitüberleben.

Im Zeitraum von 1990 bis 2012 wurden am Universitätsklinikum Heidelberg sowie am Deutschen Krebsforschungszentrum bei 181 Patienten insgesamt 342 zerebrale Metastasen des malignen Melanoms mittels stereotaktischer Radiochirurgie am Linearbeschleuniger bestrahlt. Diese Arbeit evaluiert retrospektiv die Therapieergebnisse mit besonderem Augenmerk auf der Prüfung etablierter und potenzieller Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben. Die Anzahl zu bestrahlender zerebraler Metastasen wurde nicht beschränkt.

Es wurden 79 Frauen und 102 Männer behandelt. Zum Zeitpunkt der ersten stereotaktischen Radiochirurgie betrug das mediane Alter 57 Jahre (19 bis 94 Jahre), und die extrazerebrale Tumoraktivität war in 43% der Fälle kontrolliert. Bei 48% der Patienten lag eine singuläre zerebrale Metastase vor, während bei 41% der Patienten 2 bis 3 und bei 11% der Patienten 4 oder mehr zerebrale Metastasen vorlagen. Der größte Durchmesser der bestrahlten Metastase betrug im Median 12 Millimeter (2 bis 40 Millimeter) und die mediane applizierte Dosis lag bei 20 Gray (10 bis 25 Gray) bezogen auf die zielvolumenumschließende 80%-Isodose. Eine zusätzliche Ganzhirnbestrahlung erhielten 9% der Patienten vor, 11% der Patienten mit und 13% der Patienten nach der ersten stereotaktischen Radiochirurgie. Die Nachbeobachtung erfolgte im Median über 3,6 Monate (0,0 bis 199,2 Monate). Bei Schluss der Datenerhebung lebten noch 8,3% der Patienten.

Das mediane Gesamtüberleben ab der ersten stereotaktischen Radiochirurgie betrug 6,3 Monate (95%-Konfidenzintervall 4,9 bis 7,6 Monate) mit Überlebensraten nach 6, 12 und 24 Monaten von 49%, 24% und 13%. Als unabhängige und statistisch signifikante Einflussfaktoren zeigten sich in der multivariaten Analyse nach dem Cox-Regressions-Modell die Anzahl zerebraler Metastasen ($p < 0,001$), der Laktatdehydrogenase-Serumspiegel ($p < 0,001$), eine symptomatische zerebralen Metastasierung ($p = 0,003$) sowie der Karnofsky

Index ($p=0,021$). Die Gültigkeit der Recursive Partitioning Analysis Klassen und des Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment konnte in der univariaten Analyse mit dem Log-Rang-Test bestätigt werden (beide $p<0,001$).

Eine lokale Kontrolle der bestrahlten Metastase konnte bei 83% der 158 bildgebend nachbeobachteten Metastasen erreicht werden. Dabei zeigte sich in 14% der Fälle eine komplette Remission, in 29% der Fälle eine partielle Remission und in 40% der Fälle eine stabile Erkrankung. Unter den 43 Patienten mit mindestens zwei bestrahlten und bildgebend nachbeobachteten Metastasen zeigte der Chi-Quadrat-Test einen signifikanten Zusammenhang des Therapieansprechens der jeweils ersten zwei bestrahlten Metastasen ($p<0,001$). Sollten zukünftige Studien eine solche Korrelation bestätigen, könnte der Ansatz individuelle Therapieentscheidungen insbesondere bei stereotaktischer Re-Bestrahlung unterstützen.

Das mediane intrazerebral progressionsfreie Überleben der 106 Patienten mit mindestens einem Monat Nachbeobachtungszeit und mindestens einer Bildgebung im Verlauf betrug ab der ersten stereotaktischen Radiochirurgie 4,9 Monate (95%-Konfidenzintervall 3,3 bis 6,4 Monate) mit Überlebensraten nach 6, 12 und 24 Monaten von 33%, 15% und 9%. Als unabhängige und statistisch signifikante Einflussfaktoren zeigten sich in der multivariaten Analyse nach dem Cox-Regressions-Modell die Anzahl extrazerebral betroffener Organsysteme ($p=0,001$) sowie das Metastasierungsstadium bei Erstdiagnose ($p=0,037$).

Unerwünschte Nebenwirkungen der stereotaktischen Radiochirurgie waren überwiegend mild und häufig reversibel. Die häufigste klinische Nebenwirkung waren Kopfschmerzen (7% der Patienten), die häufigste radiologische Veränderung war ein lokalisiertes Ödem im Bestrahlungsgebiet (9% der Patienten). Eine Radionekrose wurde in zwei Fällen histopathologisch bestätigt, in einem Fall als bildgebende Veränderung beobachtend verfolgt.

Für eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung vor oder im Rahmen der ersten stereotaktischen Radiochirurgie wurde kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben oder auf die intrazerebrale Kontrolle nachgewiesen. Größere Studien sollten die zeitliche Abfolge und eventuelle Kombinationen einzelner Therapieverfahren weiter untersuchen und optimieren.

Diese Arbeit bestätigte die stereotaktische Radiochirurgie als wirksame Therapieoption zur Behandlung zerebraler Metastasen des malignen Melanoms mit hohen lokalen Ansprechraten bei insgesamt geringer Toxizität. Eine verlängerte Überlebenszeit kann insbesondere bei Patienten mit einer geringen Anzahl zerebraler Metastasen, asymptomatischer zerebraler Metastasierung, einem Karnofsky Index von mindestens 70 und einem Laktatdehydrogenase-Serumspiegel im Normbereich erreicht werden.