

- Zusammenfassung -

Laura Hahnemann
Dr. med.

Therapie von Hirnmetastasen mittels stereotaktischer Radiochirurgie in Kombination mit Systemtherapie: Onkologische Ergebnisse und prognostische Faktoren

Fach: Radiologie
Doktormutter: Prof. Dr. med. Laila König

Hirnmetastasen sind die häufigsten intrakraniellen Tumoren. Aufgrund ihrer Lokalisation und ihres Volumens stellen gerade Hirnstammmetastasen und postoperative Resektionshöhlen besondere Anforderungen an die stereotaktische Radiotherapie. Die stereotaktische Radiotherapie, die sich durch die präzise Applikation einer hohen Strahlendosis und einen steilen Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens auszeichnet, zeigte weniger neurologische Komplikationen und konnte die Ganzhirnbestrahlung als Standardtherapie für Hirnmetastasen in limitierter Anzahl ersetzen. Bei direkt angrenzenden, dosislimitierenden Risikoorganen kann die Gesamtdosis in mehreren Fraktionen appliziert werden, um das gesunde Gewebe zu schonen und gleichzeitig biologisch effektive Dosen zu erreichen, ohne die Tumorkontrolle zu verschlechtern. Hirnstammmetastasen und zerebrale Resektionshöhlen sind daher mögliche Indikationen für die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie. Es besteht jedoch Ungewissheit bezüglich der optimalen Dosis und Fraktionierung sowie der Auswirkungen auf die Tumorkontrolle und Toxizität bei Kombination mit systemischen Therapien. Ziel dieser Arbeit war die Analyse der Effektivität, Sicherheit und möglicher Prognosefaktoren der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie.

In dieser monozentrischen Studie wurden zwei Kohorten untersucht, die zwischen 06/2016 und 12/2021 (Kohorte A) und zwischen 09/2016 und 05/2022 (Kohorte B) eine fraktionierte stereotaktische Radiotherapie erhielten. In Kohorte A wurden 65 Patient*innen mit 69 Hirnstammmetastasen, und in Kohorte B 105 Patient*innen mit 113 zerebralen Resektionshöhlen eingeschlossen, die mit 30 Gray in 6 Fraktionen beziehungsweise 35 Gray in 7 Fraktionen (jeweils auf die 70% umschließende Isodose dosiert) bestrahlt wurden. Für beide Kohorten wurde das Gesamtüberleben, die totale intrakranielle Kontrolle und die lokale Kontrolle mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert und potenzielle Einflussfaktoren mittels Cox-Regression untersucht. Verabreichte Systemtherapien und Nebenwirkungen, insbesondere das Auftreten von Radiotherapie-induzierten Kontrastmittelanreicherungen, wurden analysiert.

Das mediane Gesamtüberleben in Kohorte A lag bei 8,9 Monaten. Fünf Patient*innen (7,7%) entwickelten einen lokalen Progress. Nach einem Jahr betrug die totale intrakranielle Tumorkontrolle 35,0% und die lokale Kontrolle 84,1%. Eine Radiotherapie-induzierte Kontrastmittelanreicherung wurde bei 8,1% diagnostiziert. In der univariaten Regressionsanalyse erwies sich der Karnofsky Index ($p= 0,001$) als unabhängiger prognostischer Faktor für ein längeres Gesamtüberleben. Die häufigsten akuten Nebenwirkungen waren Fatigue (41%), Ataxie (12%) und Kopfschmerzen (16%). Die simultane Gabe von Immun- oder zielgerichteter Therapie bei Bestrahlung zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

In Kohorte B betrug das mediane OS 28,7 Monate. Die totale intrakranielle Tumorkontrolle und die lokale Kontrolle lagen nach einem Jahr bei 61,6 % und 96,4 %. Insgesamt wurde bei 5,1% der Patient*innen eine lokale Progression (Median nicht erreicht) und bei 20,4% eine Radiotherapie-induzierte Kontrastmittelanreicherung im Bereich der zerebralen Resektionshöhle (im Median nach 14,3 Monaten) diagnostiziert. Die Abwesenheit von extrakraniellen Metastasen erwies sich in der multivariaten Analyse als unabhängiger Prognosefaktor für ein besseres Gesamtüberleben ($p= <0,001$), ebenso ein höherer Karnofsky-Index in der univariaten Analyse ($p= 0,041$). Eine signifikant bessere totale intrakranielle Kontrolle zeigte sich bei simultaner Immun- oder zielgerichteter Therapie ($p= 0,024$). Krampfanfälle (3 %) und Hirnödeme (1 %) wurden als akute Toxizität Grad 3 festgestellt. Eine Meningeosis carcinomatosa entwickelte sich bei 13% der Patient*innen im weiteren Verlauf.

Die Ergebnisse zeigen, dass das Fraktionierungsschema von 30 Gray in 6 Fraktionen für Hirnstammmetastasen und 35 Gray in 7 Fraktionen für zerebrale Resektionshöhlen eine wirksame und sichere Behandlungsmethode darstellt. Mit der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie kann eine ausgezeichnete lokale Kontrolle ohne schwerwiegende Toxizität erreicht werden. Der Einfluss der verschiedenen Systemtherapien im Krankheitsverlauf oder bei simultaner Gabe zur Bestrahlung konnte aufgrund der Heterogenität der Tumorhistologie, sowie der verabreichten Medikamente nicht abschließend beurteilt werden. Eine engmaschige und langfristige Nachsorge, einschließlich zerebraler Bildgebung, ist unerlässlich, um frühzeitig Tumorprogressionen oder Radiotherapie-induzierte Kontrastmittelanreicherung erkennen und behandeln zu können.