

Dokument	AA	Gültig ab		Version	1.1
Erlassen durch	Prof Guckenberger	ErstellerIn	N. Andratschke M. Brown M. Mayinger J. Willmann	Ersetzt	1.0
Geltungs- bereich	Therapieindikation Durchführung Nachsorge	Dateiname	Radiochirurgie von Hirnmetastasen		

Radiochirurgie von Hirnmetastasen

<p>Rechtfertigende Indikation:</p> <p><u>Additive postoperative Radiotherapie:</u> Die NCCTG N107C Studie zeigte, dass nach Resektion von Hirnmetastasen eine fraktionierte stereotaktische Radiotherapie der Resektionshöhle der Ganzhirnbestrahlung bezüglich des Gesamtüberlebens gleichwertig ist. Die Neurokognition war nach stereotaktischer Radiotherapie mit einer Hazard Ratio von 0.47 signifikant besser erhalten als nach Ganzhirnbestrahlung (Brown et al., Lancet Oncology, 2017). Daher ist die Radiochirurgie nach Metastasenresektion bei limitierter Hirnmetastasierung als Standard anzusehen und es kann auf eine Ganzhirnbestrahlung verzichtet werden.</p> <p><u>Primäre Radiochirurgie:</u> Die EORTC 22952-26001 Studie, welche die Wertigkeit einer alleinigen Radiochirurgie ohne Ganzhirnbestrahlung zur Behandlung einer limitierten Hirnmetastasierung untersuchte, ergab ein gleichwertiges Gesamtüberleben bei sehr guter lokaler Kontrolle der therapierten Metastasen (Kocher et al., JCO, 2011). Daher ist die Radiochirurgie bei limitierter Hirnmetastasierung als Standardtherapie anzusehen.</p> <p>Die Radiochirurgie ist daher auch bei multiplen Hirnmetastasen (n<10) als Standard einer Ganzhirnbestrahlung vorzuziehen. Bei mehr als 10 Hirnmetastasen kann die Radiochirurgie bei guter technischer Durchführbarkeit ebenfalls in Erwägung gezogen werden, um die neurokognitiven Folgen einer Ganzhirnbestrahlung zu vermeiden. (Yamamoto et al., Lancet Oncology, 2014)</p>	<p>Evidenz</p> <p>Brown et al., Lancet Oncology, 2017</p> <p>Kocher et al., JCO, 2011</p> <p>Yamamoto et al., Lancet Oncology, 2014b</p>
---	---

Einschlusskriterien:

Primäre Radiotherapie

1-4 Hirnmetastasen

Bei Patienten mit bis zu 4 Metastasen ist die Radiochirurgie (SRS) oder fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (SRT) ohne Ganzhirnbestrahlung die bevorzugte Behandlungsoption (Kocher et al., JCO, 2011). Dies steht im Einklang mit der von der ASTRO empfohlenen "Choosing wisely list", die 2014 veröffentlicht wurde. Die additive Ganzhirnbestrahlung reduziert die Entwicklung neuer Hirnmetastasen, hat jedoch keine Auswirkung auf das Überleben. Dies muss dem Patienten im Hinblick auf die alleinige Durchführung einer Überwachungs-MRT-Bildgebung nach SRS/SRT klar kommuniziert werden. Bei dieser Indikation ist es wichtig zu betonen, dass qualitativ hochwertige Daten des Evidenz Grades I vorliegen, welche belegen, dass SRS/SRT die bevorzugte Behandlungsoption bleiben sollte (insbesondere bei asymptomatischen Patienten). Hiervon auszunehmen sind neue Daten des Evidenz Grades I (z.B. für die systemische Behandlung von Tumoren mit Treibermutationen).

[Kocher et al., JCO, 2011](#)

5-9 Hirnmetastasen

Hier wurde kein in einer sehr grossen multi-institutionellen Datenbankanalyse Überlebensunterschied zwischen Patienten beobachtet, die eine alleinige SRS bei bis zu 4 Metastasen erhielten, verglichen mit Patienten, bei denen 5-9 Metastasen diagnostiziert wurden (Yamamoto et al., Lancet Oncology, 2014b). Die SRS oder SRT ist daher in unserer Klinik die bevorzugte Behandlungsoption bei 4-9 Hirnmetastasen, um eine Ganzhirnbestrahlung möglichst hinauszuzögern und mögliche neurokognitive Defizite zu verringern.

[Yamamoto et al., Lancet Oncology, 2014b](#)

Aus diesem Grund wird ein vorsichtiger Ansatz gewählt, bei dem die SRS nur bei Läsionen unter einem Zentimeter und die SRT nur bei größeren Läsionen durchgeführt wird.

>9 Hirnmetastasen

In dieser Patientenkohorte gibt es keine hochgradige Evidenz, welche unsere Behandlung lenken könnte. Die Ganzhirnbestrahlung wird somit nach wie vor als Standardtherapie betrachtet. SRS oder SRT kann jedoch bei mehr als 9 Metastasen sinnvoll sein, dies sollte mit dem Patienten individuell diskutiert werden (Yamamoto et al., Radiation Oncology, 2013; Yamamoto et al., Journal of Neurosurgery, 2014a; Yamamoto et al., Lancet Oncology, 2014b). Abhängig von der Prognose des Patienten (geschätzt nach GPA-Klasse) kann ein integrierter oder sequentieller stereotaktischer Boost zur lokalen Dosis-Eskalation in Betracht gezogen werden. Da der Nachweis des Evidenz Grades I für eine Dosis-Eskalation fehlt, bleibt dies eine individuelle Entscheidung.

[Yamamoto et al., Radiation Oncology, 2013](#)

[Yamamoto, Journal of Neurosurgery, 2014a](#)

[Yamamoto et al., Lancet Oncology 2014b](#)

Eine Ganzhirnbestrahlung mit integrierter Hippocampus-Schonung kann zum aktuellen Zeitpunkt nicht empfohlen werden: in einer prospektiv-randomisierten Studie wurde zwar ein kurzfristiger positiver Effekt auf die Neurokognition beobachtet (Brown et al., JCO, 2020), aber aufgrund von wenigen Langzeitüberleben in der Studie und der höheren integralen Gesamthirndosis bei Hippocampus-Schonung und damit beobachteten MR-Veränderungen (erhöhte Leukenzephalopathie-Rate; Andratschke et al., JCO, 2020; Mayinger et al., European Journal of Cancer, 2020) ist die tatsächliche Wertigkeit, insbesondere bei Langzeitüberleben, ungeklärt.

[Brown et al., JCO, 2020](#)

[Kundapur et al., Red Journal, 2015](#)

[Gondi et al., JCO, 2014](#)

[Mayinger et al., European Journal of Cancer, 2020](#)

Bei Patienten mit ausgedehnter extrakranialer Erkrankung, schlechtem Allgemeinzustand und eingeschränkten oder fehlenden systemischen Therapie-Optionen sollte eine best-supportive-care Strategie unter früher Einbeziehung des Palliative Care Teams der Klinik erfolgen.

Re-Bestrahlung nach Ganzhirnradiotherapie

1-4 Hirnmetastasen

Evidenz zur Ganzhirnbestrahlung plus sofortigem SRS/SRT-Boost, der die Durchführbarkeit und Sicherheit von SRS oder SRT als Salvage-Massnahme nach vorheriger Ganzhirnbestrahlung unterstützt, liegt in Form von 2 randomisierten Studien und retrospektiven

[Andrews et al., Lancet, 2004](#)

[Kocher et al., JCO, 2011](#)

<p>Datenbankanalysen vor (Andrews et al., Lancet, 2004; Kocher et al., JCO, 2011; Sahgal et al., Red Journal, 2015; Sperduto et al., Journal of Neuro-Oncology, 2013).</p>	<p>Sahgal et al., Red Journal, 2015</p>
<p>>4 Hirnmetastasen</p>	<p>Sperduto et al., Journal of Neuro-Oncology, 2014</p>
<p>Im Falle einer disseminierten Krankheit muss die Entscheidung für eine erneute SRS/SRT mit anderen verfügbaren Behandlungsoptionen, dem möglichen therapeutischen Nutzen und den damit verbundenen Risiken abgewogen werden. Gegenwärtig wird in unserer Klinik analog der Evidenz für 1-4 Hirnmetastasen und für die primären Radiochirurgie ohne vorangegangene Ganzhirnbestrahlung bei >4 Hirnmetastasen entschieden und die SRS oder SRT angewandt.</p>	
<p>Wiederholte Radiochirurgie bei neu aufgetretenen Hirnmetastasen</p>	
<p>Wenn das Intervall bis zur vorherigen SRS/SRT 3 Monate oder mehr ist, gelten die gleichen Kriterien wie ohne vorhergehende Bestrahlung und eine erneute SRS/SRT soll durchgeführt werden. Die Durchführbarkeit bezüglich Toleranz der ZNS und übriger Risikoorgane ist aktuell nicht optimal definiert und richtet sich somit nach den Kriterien für die primäre Radiochirurgie und den dafür geltenden Dosis-Empfehlungen und -Grenzwerten.</p>	<p>Fritz et al., Frontiers in Oncology, 2018</p>
<p>Wenn das Intervall bis zur vorherigen SRS/SRT weniger als 3 Monate beträgt, sollte die Ganzhirnbestrahlung je nach Anzahl (>4), Größe, Lokalisation der Metastasen und einer eventuell vorhandenen meningealen Aussaat diskutiert werden. Gegebenenfalls kann auch eine wiederholte Radiochirurgie angebracht sein. (Fritz et al., Frontiers in Oncology, 2018; Moraes et al., Neuro-Oncology, 2019)</p>	<p>Moraes et al., Neuro-Oncology, 2019</p>
<p>Falls es sich um eine in-field-Rezidiv nach SRS/SRT handelt (verifiziert in multiparametrische cMRI und FET-PET), kann eine erneute SRT mit nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung und Ausschluss anderer Alternativen in Erwägung gezogen werden (McKay et al., Journal of Neurosurgery, 2016; Iorio-Morin, Journal of Neuro-Oncology, 2019).</p>	<p>McKay 2016, Journal of Neurosurgery</p> <p>Iorio-Morin, 2019, Journal of Neuro-Oncology</p>
<p>Postoperative Radiotherapie</p>	
<p>Eine postoperative Strahlentherapie ist nach chirurgischer Resektion von Metastasen indiziert. Es gelten die gleichen Regeln für die Entscheidungsfindung wie bei der primären Strahlentherapie. Bei grossen Hirnmetastasen und/oder ausgedehnter duraler Beteiligung kann eine Ganzhirnbestrahlung mit dem Ziel, das weitere leptomeningeale Tumorrezidiv zu reduzieren, in Betracht gezogen werden. Andernfalls wird eine stereotaktische Radiochirurgie oder eine fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie (6 x 5Gy @80%) der Resektionshöhle durchgeführt.</p>	

Staging: <ul style="list-style-type: none">Ggf. vorhergehendes extrakraniales Staging				
Vorbereitende/Ergänzende Untersuchungen: <ul style="list-style-type: none">Stereotaxie-MRI, bei Radiotherapiebeginn nicht älter als 7 Tage				
Planungs-CT bei perkutaner Bestrahlung: <ul style="list-style-type: none">SRS/SRT Planungs-CT mit KontrastmittelBei der postoperative SRS/SRT ohne Hinweis auf Resttumor im cMRI kann bei Bedarf auf die KM-Gabe verzichtet werden				
Zielvolumen Definition: <ul style="list-style-type: none">GTV Definition in der T1-KM Sequenz (Stereotaxie-MRI)bei nicht operierten, intakten Hirnmetastasen: GTV=CTV (CTV als Struktur nicht notwendig) PTV Sicherheitssaum von 1mmbei postoperativer SRS/SRT: GTV nur bei Resttumor, CTV=Resektionshöhle, PTV Sicherheitssaum von 2 mm				
OAR Definition: <ul style="list-style-type: none">Brain (ohne Brainstem)Brain - PTVEye R, Eye LLens R, Lens LLacrimal Gland R, Lacrimal Gland LOptic nerve R, Optic nerve LOptic nerve R PRV, Optic nerve L PRVOptic chiasmOptic chiasm PRVBrainstemSpinal Cord				
PRV Saum 2 mm.				
Dosierung und Fraktionierung:				Toma-Dasu et al., Journal of Neurosurgery, 2014 Wiggenraad et al., Green Journal, 2011
Keine Vorbestrahlung abgesehen von SRS/SRT				
# der Metastasen	Grösse	Dosis	Kommentar	
1-9 Kumulatives Volumen ≤ 30cc.	< 2.5 cm	1 x 18-20Gy @80%	Keine zentralen, zystischen Veränderungen oder Nekrose	
		6 x 5Gy @80%	Falls zentral-zystische Veränderungen oder Nekrose; Frühe Entscheidung über fraktionierten Ansatz aufgrund signifikanter Änderung der Planungsparameter erforderlich	
	>2.5 cm	6 x 5Gy @80%	Alternative Option - 3 x 8-9 Gy bei einem Durchmesser von weniger als 3.5 cm (Toma-Dasu et al., Journal of Neurosurgery, 2014; Wiggenraad et al., Green Journal, 2011)	
≥ 10 Kumulatives Volumen ≤ 30cc.	<2 cm	1 x 18-20Gy @80%	Individueller Entscheidungsfindungsprozess	
	>2 cm	6 x 5Gy @80%		

>= 10 für SRS/SRT Aufgrund von Verteilung der Läsionen, miliarer Verbreitung und/oder meningealer Anhaftung oder Invasion nicht zugänglich	vorzugsweis e Ganzhirnrad iotherapie	10 x 3Gy (Standard) Best supportive care in Erwägung ziehen	GPA score >=2.0 GPA score 0-1, hoch palliativ	Toma-Dasu et al., Journal of Neurosurgery, 2014 Wiggenraad et al., Green Journal, 2011
Nach Ganzhirnbestrahlung				
# der Metastasen 1-9 Kumulatives Volumen <= 30cc.	< 2 cm	1 x 18-20Gy @80%	Keine zentralen, zystischen Veränderungen oder Nekrose	
		6 x 5Gy @80%	Keine zentralen, zystischen Veränderungen oder Nekrose; Frühe Entscheidung über fraktionierten Ansatz aufgrund signifikanter Änderung der Planungsparameter erforderlich	
	> 2 cm	6 x 5Gy @80%	Alternative Option - 3 x 8-9 Gy bei einem Durchmesser von weniger als 3.5 cm (Toma-Dasu et al., Journal of Neurosurgery, 2014; Wiggenraad et al., Green Journal, 2011)	
>= 10 Kumulatives Volumen <= 30cc.	< 1 cm	1 x 18-20Gy @80%	Individueller Entscheidungsfindungsprozess	
	> 1 cm	6 x 5Gy @80%		
Postoperative Bestrahlung				
Grösse der OP- Höhle	Grösse	Dosis	Kommentar	
≤ 10cc → SRS	< 4 cc	1x20Gy@80%	Alternative Fraktionierung (6x5Gy@80%) bei ungünstiger PTV-Lage zu Risikoorganen	
	4.1-7.9 cc	1x18Gy@80%		
	8.0-10.0 cc	1x17Gy@80%		
> 10cc → SRT	> 10cc	6 x 5Gy @80%		
Bestrahlungsplanung: <ul style="list-style-type: none">CT-Linac:<ul style="list-style-type: none">Auf Planungs CT6FFF mit 1400 MU/min DosisrateTriple AAA oder Accuros AlgorithmusRapidArc				

Planakzeptanzkriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Entsprechend Clinical Protocols 	
Bestrahlungsapplikation: <ul style="list-style-type: none"> • Tägliche CBCT Bildgebung • Kaderarzt bei erster Fraktion anwesend • Einstellung kann für n+1 Fraktion an MTRAs delegiert werden • Offline Review bei Delegation vor Folgefraktionen 	
Nachsorge: <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation ECOG, Outcome, Tox. CTCAE v5.0, QoL • Erste klinische VK 6-8 Wochen nach SRS/ SRT, anschliessend alle 3 Monate, im 1. Jahr mit entsprechender Bildgebung • Jahr 2-5 alle 6 Monate mit entsprechender Bildgebung • Brief an Zuweiser, Hausarzt und alle involvierten Ärzte 	
Laufende Studien <u>IOSI RTO 001</u> <ul style="list-style-type: none"> • Prüfarzt USZ <ul style="list-style-type: none"> ○ Prof. Andratschke • Wichtigste Einschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ Additive Radiochirurgie nach Resektion cerebraler Metastase ○ Keine vorherige cerebrale Radiotherapie ○ 2 – 6 Wochen post Op 	IOSI Studie