

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Aktuelle Standards und Trends in
der Therapie von Hirnmetastasen des
Urothelkarzinoms der Harnblase**

Protzel C, Helke K, Kautz H

Klebingat KJ, Pechoel M

Schröder H, Zimmermann U

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2004; 11 (3)*

(Ausgabe für Österreich), 16-20

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2004; 11 (3)*

(Ausgabe für Schweiz), 15-19

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2004; 11 (3)*

(Ausgabe für Deutschland), 13-17

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

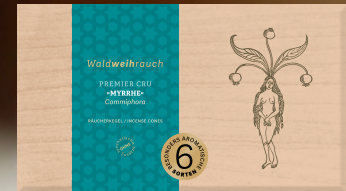
Unsere Räucherkegel fertigen wir aus den feinsten **Kräutern** und **Hölzern**, vermischt mit dem wohlriechenden **Harz** der **Schwarzföhre**, ihrem »Pech«. Vieles sammeln wir wild in den Wiesen und Wäldern unseres **Bio-Bauernhofes** am Fuß der Hohen Wand, manches bauen wir eigens an. Für unsere Räucherkegel verwenden wir reine **Holzkohle** aus traditioneller österreichischer Köhlerlei.

»Eure Räucherkegel sind einfach wunderbar.
Bessere Räucherkegel als Eure sind mir nicht bekannt.«
– Wolf-Dieter Storl

synthetische
OHNE
Zusätze

Waldweihrauch

»Feines Räucherwerk
aus dem *Schneeberg*«
L A N D



www.waldweihrauch.at

Aktuelle Standards und Trends in der Therapie von Hirnmetastasen des Urothelkarzinoms der Harnblase

Ch. Protzel¹, K. Helke², H. Schröder³, H. Kautz⁴, M. Pechoel¹, U. Zimmermann¹, K.-J. Klebingat¹

Auch 80 Jahre nach der Erstbeschreibung von Hirnmetastasen eines Urothelkarzinoms der Harnblase hat sich an der extrem ungünstigen Prognose der Patienten insgesamt wenig geändert. Die Überlebenszeiten für Erkrankte mit solitären Metastasen werden mit 4–14 Monaten angegeben. Für multiple Filiae beträgt sie nur 2–4 Monate. Im Gegensatz dazu zeigt sich jedoch eine steigende Inzidenz von Harnblasenkarzinompatienten mit Hirnmetastasen. Ursächlich erscheint hierbei die verlängerte Überlebenszeit von Patienten mit fortgeschrittenen Urothelkarzinomen nach Einführung der Polychemotherapie. Die Magnetresonanztomographie des Schädels gilt als diagnostische Methode der Wahl bei Verdacht auf Hirnmetastasen. Als Standardtherapie gelten die Resektion von Einzelmetastasen und die Ganzschädelbestrahlung, im Falle von multiplen Metastasen die alleinige Strahlentherapie. Aufgrund der geringen Behandlungserfolge gibt es intensive Bemühungen um neue Therapieansätze. Hierbei könnten die stereotaktische Bestrahlung und neue Chemotherapeutika in Zukunft von Bedeutung sein. Erste Untersuchungen zeigten eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens bei geringen Nebenwirkungen.

The poor prognosis of patients with brain metastasis from bladder cancer has not changed even 80 years after the first description in the literature. The median survival of patients with solitary metastasis varies from 4 to 14 months and 2 to 4 months for patients with multiple metastases. Nevertheless there is an increasing incidence of patients with brain metastasis from bladder cancer. This seems to be a result of the longer survival of patients with advanced bladder cancer after the introduction of multidrug chemotherapy. MRI is the best imaging modality for diagnosing brain metastasis. The standard therapy for single metastasis is resection followed by whole brain irradiation and for multiple metastases palliative radiotherapy. Because of the poor outcome of these therapies there is an intensive search for new treatment strategies. Radiosurgery and new chemotherapy drugs are promising and might improve prognosis in the future. Recent results show a longer remission with only mild side effects. J Urol Urogynaekol 2004; 11 (3): 16–20.

Hirnmetastasen eines Urothelkarzinoms der Harnblase wurden erstmalig 1924 von Lower und Watkins beschrieben [1]. Damals verstarben die betroffenen Patienten innerhalb von wenigen Wochen nach Diagnosestellung. Zerebrale Metastasen des Harnblasenkarzinoms wurden anfänglich als seltene Ereignisse beschrieben [2]. Jedoch haben sich diesbezüglich in den Jahren seit Einführung der Polychemotherapie mit einer nachfolgenden Verlängerung der Überlebenszeit der Patienten mit muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen Veränderungen ergeben. Dies belegt eine Häufung von Publikationen und Beobachtungen am eigenen Patientengut [3–6].

Patienten mit Hirnmetastasen unterliegen einer sehr ungünstigen Prognose. Die medianen Überlebenszeiten werden im Falle von solitären Hirnmetastasen zwischen vier und vierzehn Monaten beschrieben. Noch dramatischer zeigt sich die Prognose im Falle von multiplen Hirnmetastasen bzw. Metastasen des Hirnstammes. Fast 80 Jahre nach der Erstbeschreibung von Hirnfiliae des Urothelkarzinoms berichteten Mahmoud-Ahmed et al. in ihrer 2002 publizierten Arbeit zum Patientengut der Cleveland-Klinik trotz neuer diagnostischer und therapeutischer Optionen über eine ernüchternde Überlebensbilanz der Patienten von zwei Monaten [7]. Die Autoren fordern als Resümee eine Optimierung der Therapie sowie neue Therapieansätze.

Dies veranlaßte uns zu einer aktuellen Analyse der Datenlage zu zerebral metastasierten Urothelkarzinomen. Wir analysierten in der vorliegenden Arbeit die Daten zu Inzidenz, Diagnostik, Behandlungsstrategie und Prognose von Hirnfiliae im Falle von metastasierten Harnblasenkarzinomen unter besonderer Berücksichtigung neuer therapeutischer Optionen.

Inzidenz

Die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms zeigt in den westlichen Industriestaaten eine steigende Tendenz [8–10]. Dabei handelt es sich in ca. 30 % der Erkrankungen um muskelinvasive Harnblasenkarzinome. Über 40 % dieser Karzinome zeigen eine Metastasierung. Dabei werden Lymphknoten (65 %), Lunge (24 %), Leber (35 %) und Knochen (25 %) als häufigste Lokalisationen geschildert [11]. Berichte über Hirnmetastasen hingegen finden sich in der Literatur eher selten. Die Inzidenz wird mit 0,3 bis 1 % angegeben [12, 13]. Diese Tatsache steht im Gegensatz zu der von Babaian et al. beschriebenen Häufigkeit von Hirnmetastasen mit bis zu 8 % in Autopsiestudien [14].

Hirnmetastasen treten zumeist in Kombination mit Filiae in anderen Organen auf. Berichte über eine primäre ausschließliche Hirnmetastasierung sind selten. Häufiger finden sich jedoch Hirnmetastasen als primäre Rezidivlokalisierung nach vorausgegangener Chemotherapie. Diese Tatsache, wie auch eine Häufung der Inzidenz von Hirnmetastasen seit Einführung der Polychemotherapie legt Überlegungen zu einer späten Manifestation und somit einem frühen Versterben der Patienten vor klinischer Symptomatik in der Vor-Chemotherapie-Ära nahe. Diesbezüglich wurde auch eine Persistenz der zerebralen Absiedlungen unter Chemotherapie aufgrund der Impermeabilität der Blut-Hirnschranke für Zytostatika diskutiert [3, 15]. Letzterer Hypothese widersprechen jedoch vereinzelte Berichte über die Remission von Hirnmetastasen unter Chemotherapie [16, 17].

Aus der ¹Klinik und Poliklinik für Urologie, ²Klinik für Strahlentherapie und ³Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald; ⁴Radiologische Gemeinschaftspraxis Ludwigslust

Korrespondenzadresse: Dr. med. Chris Protzel, Klinik und Poliklinik für Urologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Fleischmannstr. 42–44, D-17487 Greifswald, E-mail: protzel@mail.uni-greifswald.de

Symptomatik

Das klinische Bild der Hirnmetastase variiert nach Lokalisation und Zahl der Foliae. In neurologisch relevanten Hirnabschnitten können schon kleinste Metastasen zu neurologischen Symptomen führen. In neurologisch stummen Regionen hingegen führen erst große Foliae, häufig mit perifokalem Ödem durch allgemeine Hirndrucksteigerung, zu einer Symptomatik. Klinisch zeigt sich diese Hirndrucksymptomatik mit Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen. Hinzu treten kognitive Defizite, fokale Krampfanfälle, Hemiparesen und Hirnnervenausfälle. Die Infiltration der Meningen kann zu einer Nackensteife führen. Kleinhirnmetastasen können Ataxien, Dysdiadochokinese sowie Dysmetrie verursachen und führen durch Kompression des vierten Ventrikels häufig zu einem Verschlusshydrozephalus [18].

Diagnostik

Sollte im Rahmen der Primärdiagnostik eines Harnblasenkarzinoms eine Fernmetastasierung beschrieben werden, halten wir die Durchführung einer Magnetresonanztomographie- (MRT-) Untersuchung des Kopfes für indiziert. Dabei erscheint die MRT-Untersuchung dem CT deutlich überlegen. Hierbei spielen insbesondere die höhere Kontrastauflösung, die multiplanare Abbildung und die fehlende Beeinträchtigung durch knocheninduzierte Artefakte (speziell in der hinteren Schädelgrube) eine entscheidende Rolle [19, 20]. Die kontrastmittelverstärkte MRT gilt daher zur Zeit als das Verfahren der Wahl. Die Abbildung 1 zeigt das MRT-Bild eines Patienten unserer Klinik mit multiplen Hirnfiliae eines Harnblasenkarzinoms.

Bei diffizilen Fragestellungen im Falle multipler kleiner Foliae versprechen MRT-Untersuchungen mit erhöhter Kontrastmitteldosis oder die Anwendung der sogenannten Magnetisations-Transfer-Technik genauere Aussagen [19].

Eine generelle wiederholte MRT-Kontrolle im Rahmen der Nachbetreuung von Harnblasenkarzinomen ist unseres Erachtens nach nicht notwendig. Obligat hingegen erscheint die bildgebende Diagnostik bei Auftreten einer neurologischen Symptomatik oder einer Wesensveränderung.

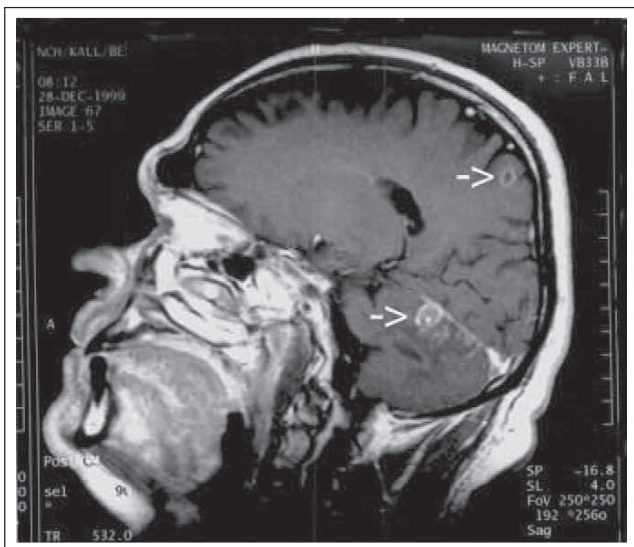


Abbildung 1: Parietale und zerebelläre Hirnmetastasen eines 60-jährigen Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase.

In der Nachbetreuung von Patienten mit therapierten Hirnfiliae scheinen neue MRT-Techniken wie die Arterial-Spin-Labeling-Technik (ASL-Technik) und die ^1H -MR-Spektroskopie genauere Aussagen zur biologischen Aktivität zu versprechen [21].

Therapie

1. Solitäre Hirnmetastasen

Die solitäre Hirnmetastase ist eine klassische Indikation zur neurochirurgischen Intervention. Diese Metastasen sind das Einsatzgebiet der Neuronavigation. Diese neurochirurgische Methodik arbeitet mit einer dreidimensionalen Rekonstruktion von CT/MRT-Daten und ermöglicht somit die zielgenaue Lokalisation auch tiefer gelegener Tumoren. Als Vorbedingungen gelten hierbei das Fehlen einer extrazerebralen Metastasierung, ein kontrollierter Primärtumor und ein Karnofsky-Status > 70 . Abweichend davon wird jedoch auch im Falle von Hirnmetastasen mit neurologischer Symptomatik trotz Vorliegen extrazerebraler Metastasen die Indikation zum neurochirurgischen Vorgehen gesehen. Eine Metastasenlokalisierung im Hirnstamm zieht eine problematische neurochirurgische Versorgung nach sich und sollte Ausnahmefällen vorbehalten bleiben [22].

Mit dem Ziel, eventuell verbliebene Tumorzellen in der Umgebung der Resektionshöhle zu beseitigen und einer multifokalen okkulten zerebralen Metastasierung entgegenzuwirken, wird postoperativ die Strahlentherapie des gesamten Hirnschädels empfohlen. Dabei gilt die hypofraktionierte perkutane Strahlentherapie mit Einzeldosen von 2–3 Gy bis zu Gesamtdosen von 30–40 Gy als gültige Standardtherapie.

Dieses therapeutische Vorgehen wird jedoch zum Teil kontrovers diskutiert. Rosenstein et al. [5] berichten für Patienten mit Urothelkarzinom einen Überlebensvorteil für die Kombination von Resektion und Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie (medianes Überleben 19 vs. 6 Monate). Dieser Überlebensvorteil konnte von der Arbeitsgruppe um Salvati et al. [23] nicht nachvollzogen werden, welche für ihre Patientengruppe ein mittleres Überleben von 5,5 Monaten nach Kombination von neurochirurgischer Intervention und Strahlentherapie aufzeigten. Über ähnliche Daten berichten Dhote et al. (7 Monate) und Kabalin et al. (4 Monate) [3, 4].

Ist eine Operation der Solitärmetastase nicht möglich, stellen die alleinige Ganzhirnbestrahlung, die stereotaktisch geführte Radiochirurgie oder die Kombination beider Bestrahlungstechniken mögliche therapeutische Optionen dar. Die Wahl der Methode sollte sich an dem Vorliegen prognosebestimmender Faktoren, wie z. B. Karnofsky-Index des Patienten, Vorhandensein oder Fehlen einer extrazerebralen Tumormanifestation, orientieren. Nach Hasegawa et al. [24] profitieren insbesondere Patienten mit den besseren prognostischen Faktoren von einer stereotaktischen Bestrahlung.

2. Multiple Hirnmetastasen

Das Auftreten multipler Hirnmetastasen ist ein prognostisch sehr ungünstiges Zeichen. Aufgrund der kurzen Lebenserwartung der Patienten sollte die Therapie unter strikter Beachtung einer akzeptablen Lebensqualität für den Patienten erfolgen. Bei guter Zugänglichkeit erscheint auch die Resektion mehrerer Hirnfiliae als möglich. Die Zahl der resektablen Metastasen wird mit 3–4 angegeben,

jedoch unter der Voraussetzung der extrazerebralen Tumorkontrolle und einem entsprechenden Allgemeinzustand des Patienten [22, 25]. Das Vorliegen multipler Hirnfiliae sowie ein schlechter Allgemeinzustand schließen ein operatives Vorgehen aus und fordern ein anderes Behandlungskonzept.

Die bisher zum Urothelkarzinom der Harnblase publizierten Arbeiten beschränken sich fast ausschließlich auf eine Radiatio des gesamten Hirnschädels mit mittleren Überlebenszeiten von zwei Monaten. Vor dem Hintergrund des Berichtes über das Überleben eines Patienten über 4 Wochen unter alleiniger Kortison-Therapie erscheinen diese Daten in noch kritischerem Licht [12]. Aufgrund dieser katastrophalen Überlebenszeiten werden von den Autoren immer wieder alternative Therapieansätze gefordert.

Wir berichteten kürzlich über einen Patienten mit multiplen Hirnfiliae, der unter einer Kombinationstherapie von Strahlentherapie und Gemcitabine-Monochemotherapie eine partielle Remission erfuhr und diese unter guter Lebensqualität 15 Monate nach Diagnose der multiplen Metastasen überlebte [17].

3. Symptomatische Therapie

Im Mittelpunkt der symptomatischen Therapie steht die Verhinderung oder die Reduktion der Hirndrucksymptomatik infolge des perifokalen Ödems der Metastasen bzw. infolge der neurochirurgischen Intervention. Als Medikamente der ersten Wahl stellen sich dabei die Kortikosteroide dar. Ihre Applikation kann sowohl oral als auch intravenös erfolgen (Dexamethason 12–24 mg/d, Prednisolon 100–160 mg/d). Hierbei sollte auf eine entsprechende Zusatzmedikation zur Protektion der Magenschleimhaut geachtet werden.

Des weiteren werden zur Steigerung der osmotischen Diffusion intravenös Osmodiuretika verabreicht (Mannitol 20 % oder Sorbitol 40 % 1–1,5 mg/kg KG). Auf die Gabe von hirnödemverstärkenden Substanzen sollte nach Möglichkeit verzichtet werden (Nitroverbindungen, Kalziumantagonisten) [26]. Die perioperative Hirnödemprophylaxe erfolgt mittels 40 mg Dexamethason unter der OP, 4 x 8 mg an Tag 1 + 2, dann 3 x 4 mg [22]. Um einem radiogenen Hirnödem vorzu-

beugen, werden Dexamethasondosen zwischen 8–24 mg pro Tag symptom- und befundorientiert eingesetzt.

Des weiteren erfordern Herdsymptomaten mit fokalen Epilepsien oder ein hirnorganisches Psychosyndrom eine entsprechende Zusatzmedikation mit Antiepileptika und Psychopharmaka.

Prognose

Die Prognose der Patienten mit Hirnmetastasen ist ausgesprochen schlecht. Übereinstimmend wird von den Autoren ein Überlebensvorteil im Falle von solitären im Vergleich zu multiplen Hirnmetastasen beschrieben. Die Angaben bewegen sich zwischen 4 und 14 Monaten für solitäre Metastasen im Vergleich zu 2–4 Monaten im Falle multipler Metastasen (vergleiche Tabelle 1).

Interessant erscheinen in diesem Zusammenhang die Daten von Salvati et al., die bei 5 von 6 Patienten die systemische Progression des Harnblasenkarzinoms als Todesursache fanden. Des weiteren wiesen 3 der 6 Patienten ein lokales Rezidiv auf [23]. Daraus ergeben sich für zukünftige Therapieansätze zwei Hauptschwerpunkte: zum einen eine bessere lokale Kontrolle und zum anderen die Verhinderung des systemischen Progreß.

Neue therapeutische Konzepte

Neue therapeutische Ansätze ergeben sich aus der Entwicklung neuer Bestrahlungstechniken sowie dem Einsatz neuer Chemotherapeutika.

Auf dem Gebiet der Strahlentherapie bietet die stereotaktische Bestrahlung eine interessante Alternative für neurochirurgisch schwer zugängliche Metastasen bzw. für multiple Hirnfiliae. Dabei wird mit Hilfe stereotaktischer Koordination eine kleinvolumige, extrem konzentrierte Dosisapplikation auf ein genau definiertes Bestrahlungsziel möglich. Durch einen steilen Dosisabfall außerhalb des Tumors gelingt eine optimale Schonung des angrenzenden gesunden Hirnparenchyms. Auf diese Weise kann die Metastase mit einer sehr hohen Strahlendosis (15–20 Gy) in nur einer einzigen Sitzung zerstört werden, ohne

Tabelle 1: Therapeutische Strategien für Hirnmetastasen des Harnblasenkarzinoms (modifiziert nach Protzel et al. [17])

Autor [Lit.]	Vorthherapie	Metastasierung (Patienten)	Therapie	Überlebenszeit in Monaten ^(a) (Multiple Filiae)
Bloch et al. 1987 [37]	Radiatio	solitär (2)	Resektion + Radiatio	Median 8
Kabalin et al. 1988 [4]	CMV	solitär (4) ^(b)	Resektion + Radiatio vs. Alleinige Radiatio (1 Pat.)	Median 4 vs. 4
Anderson et al. 1992 [12]	Radiatio + Chemotherapie	solitär (7) multipel (2)	Resektion + Radiatio vs. Alleinige Radiatio vs. Steroid (1 Pat.)	Median 27,7 vs. 1,8 (maximal 2) vs. 1
Rosenstein et al. 1993 [5]	MVAC	solitär (13) ^(c) multipel (6) ^(d)	Resektion + Radiatio vs. Alleinige Radiatio	Median 19 vs. 6 (median 3)
Salvati et al. 1993 [23]	Radiatio ± Chemotherapie	solitär (6)	Resektion + Radiatio	Median 5,5
Dhote et al. 1998 [3]	MVAC	solitär (6) multipel (2)	Resektion + Radiatio vs. Alleinige Radiatio	Median 7 vs. 2,8 (median 4,5)
Mahmoud-Ahmed et al. 2002 [7]	Operation ± Chemotherapie	solitär (2) multipel (14)	Resektion + Radiatio vs. Alleinige Radiatio vs. stereotaktische Radiatio	Median 7,7 vs. 2 vs. 12 ^(e)
Protzel et al. 2002 [17]	Operation	multipel (1)	Radiatio + Gemcitabine	15

CMV = Cisplatin, Methotrexat, Vinblastin; MVAC = Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin. (a) Zeit zwischen Auftreten der Metastasen und Tod der Patienten.

(b) Ein Patient starb vor Therapiebeginn. (c) Ein Patient mit alleiniger Resektion. (d) Ein Patient lehnte die Behandlung ab. (e) Ein Patient nach stereotaktischer Bestrahlung.

dabei das umliegende Gewebe signifikant zu schädigen. Die stereotaktisch geführte Einzeitbestrahlung (sog. Radiochirurgie) wird an einem für die Stereotaxie modifizierten Linearbeschleuniger (X-Knife) oder an einem Gamma-Knife durchgeführt. Auch fraktionierte Bestrahlungen können heute unter Stereotaxiebedingungen vorgenommen werden. Hirnmetastasen stellen durch ihre biologischen Eigenschaften (rund, gut abgrenzbar) ein ideales Ziel für radiochirurgische Interventionen dar. Da mit zunehmendem Behandlungsvolumen die Gefahr möglicher Nebenwirkungen wächst, besteht eine Einschränkung bezüglich der Anzahl und Größe der radiochirurgisch behandelbaren Tumoren. Üblicherweise werden maximal drei Metastasen einzeitig bestrahlt. Der maximale Metastasendurchmesser sollte 3 cm nicht überschreiten.

Erste publizierte Daten erscheinen dabei sehr erfolgversprechend. Mahmoud-Ahmed et al. [7] berichten für das Urothelkarzinom über die Behandlung eines Patienten mit einer Überlebenszeit von 12 Monaten. Diverse Autoren konnten in retrospektiven Analysen eine Überlegenheit der stereotaktischen Bestrahlung im Vergleich zur Ganzschädelbestrahlung herausarbeiten [27, 28]. Von einigen Autoren wird auch der kombinierte Einsatz von stereotaktischer und Ganzschädelbestrahlung diskutiert. Als wichtiges Argument erscheint dabei die im Vergleich zu neurochirurgischen Eingriffen deutlich geringere Morbidität und Mortalität der Behandlung [27, 29]. In diesem Sinne stellen sich auch die ersten Ergebnisse der Arbeitsgruppe um O'Neill dar, welche in einer Phase II-Studie in der Therapie solitärer Hirnmetastasen bei Überlebensdaten eine deutlich bessere lokale Kontrolle mittels stereotaktischer Bestrahlung erzielen konnten. Einer lokalen Rezidivrate von 58 % nach neurochirurgischer Versorgung stand eine Rate von 0 % nach Radiochirurgie gegenüber [30]. Aufgrund dieser geringen Nebenwirkungen wird ebenfalls ein Einsatz der stereotaktischen Bestrahlung im palliativen Therapieansatz bei multiplen Hirnfiliae vorgeschlagen [31].

Daten zur Wirkung der systemischen Chemotherapie bei Hirnmetastasen des Urothelkarzinoms geben immer wieder Anlaß zur Diskussion. Trotz Impermeabilität der Blut-Hirnschranke für einen Großteil der gebräuchlichen Chemotherapeutika werden zum einen ein Durchbrechen dieser Schranke durch Tumorangioneogenese sowie Veränderungen nach chirurgischen oder strahlentherapeutischen Interventionen als mögliche Wege des Wirkeintritts diskutiert. Ein Teil insbesondere der neuen Chemotherapeutika scheint jedoch auch die normale Blut-Hirnschranke zu passieren. Als interessante Substanz hat dabei Gemcitabine auf sich aufmerksam gemacht [32]. Diese Substanz weist bei von verschiedenen Autoren bestätigter Wirksamkeit als Monochemotherapeutikum sehr moderate Nebenwirkungen auf [33, 34]. Albers et al. [35] berichten über eine Wirksamkeit (partielle Remission + stable disease 50 %) in der Second line-Therapie des Harnblasenkarzinoms bei ausgesprochen geringen Nebeneffekten und einer Verbesserung der Lebensqualität bei 50 % der behandelten Patienten. Als weiterer interessanter Aspekt ergibt sich die beschriebene Radiosensitivierung im kombinierten Einsatz Gemcitabine und Strahlentherapie [36]. Somit erscheint Gemcitabine als eine interessante Therapieoption im palliativen Konzept bei Hirnmetastasen des Harnblasenkarzinoms. Es verspricht bei sehr moderaten Nebenwirkungen neben einer systemischen Tumorkontrolle auch die Möglichkeit eines direkten Therapie-

erfolges in bezug auf die Hirnmetastasen in Kombination mit einer Radiatio [17].

Zusammenfassung

Seit dem Einsatz der Chemotherapie zeigt sich eine steigende Inzidenz von Hirnmetastasen bei fortgeschrittenen Urothelkarzinomen der Harnblase. Als Standard-Therapie im Falle solitärer Metastasen gilt heute die Resektion der Metastasen mit anschließender Radiatio. Zum Vorteil der kombinierten Therapie gegenüber der alleinigen Strahlentherapie finden sich zum Teil sehr widersprüchliche Angaben. Für multiple Filiae gilt bis dato die alleinige Radiatio des Hirnschädels als therapeutischer Standard. Die Überlebensprognosen im Falle multipler Hirnfiliae sind noch schlechter als die für solitäre Filiae. Dabei spielt die systemische Progression des Harnblasenkarzinoms eine bedeutende Rolle.

Daraus lassen sich zwei Hauptziele der Therapie von Hirnmetastasen des fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms erkennen. Zum einen ist das schnelle Erreichen einer lokalen Kontrolle der Hirnmetastasen durch die Resektion und/oder Strahlentherapie notwendig, zum anderen die Aufgabe der Verhinderung eines systemischen Progreß.

Die Strahlentherapie stellt ein wirksames Instrument zur Erzielung einer lokalen Kontrolle und zur Behandlung von neurologischen Symptomen dar. Inwiefern der Einsatz neuer strahlentherapeutischer Konzepte wie der stereotaktischen Bestrahlung zur Verbesserung der Überlebensdaten im Vergleich zum bisherigen Vorgehen führt, bleibt abzuwarten.

Bezüglich der systemischen Kontrolle eröffnen neue wirksame und nebenwirkungsarme Chemotherapeutika wie Gemcitabine interessante Therapieoptionen. Die Penetration durch die Blut-Hirnschranke sowie auch die direkte Wirkung auf Hirnfiliae und Radiosensitizing-Effekt sollten Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Unter der Voraussetzung der beschriebenen kurzen Überlebenszeiten und dem schlechten Allgemeinzustand der meisten Patienten sollte jedoch jedes neue palliative Therapiekonzept unter strenger Ausrichtung auf die Erhaltung einer für die Betroffenen akzeptablen Lebensqualität erstellt werden.

Literatur:

1. Lower WE, Watkins RM. Primary carcinoma of bladder with metastasis to brain. *Am J Med Sci* 1924; 167: 434-7.
2. Leadbetter WF, Colston JAC. Brain metastasis in carcinoma of the bladder. *J Urol* 1937; 38: 267.
3. Dhote R, Beuzeboc P, Thiounn N, Flam T, Zerbib M, Christoforov B, Debré B. High incidence of brain metastases in patients treated with an M-VAC regimen for advanced bladder cancer. *Eur Urol* 1998; 33: 392-5.
4. Kabalin JN, Freiha FS, Torti FM. Brain metastases from transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1988; 140: 820-4.
5. Rosenstein M, Wallner K, Scher H, Sternberg CN. Treatment of brain metastases from bladder cancer. *J Urol* 1993; 149: 480-3.
6. Shamdas GJ, McLaren GD, Grimm T, Everson LK. Solitary cerebellar metastasis from transitional cell carcinoma of bladder. *Urology* 1992; 40: 50-3.
7. Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Kupelian PA, Klein EA, Peereboom DM, Dreicer R, Barnett GH. Brain metastases from bladder carcinoma: presentation, treatment and survival. *J Urol* 2002; 167: 2419-22.
8. Silverberg E, Holleb AI. Cancer statistics 1972. *CA Cancer J Clin* 1972; 22: 2-20.
9. Silverberg E, Lubera J. Cancer statistics, 1989. *CA Cancer J Clin* 1989; 39: 3-20.

10. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland. 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe, 2002.
11. Sengelov L, Kamby C, von der Maase H. Pattern of metastases in relation to characteristics of primary tumor and treatment in patients with disseminated urothelial carcinoma. *J Urol* 1996; 155: 111–4.
12. Anderson RS, El-Mahdi AM, Kuban DA, Higgins EM. Brain metastases from transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Urology* 1992; 39: 17–20.
13. Tabbara W, Mehio A. Metastatic pattern of bladder carcinoma. In: *Bladder Cancer, Part A*, A. Liss Inc, 1983; 145.
14. Babaian RJ, Johnson DE, Llamas L, Ayala AG. Metastases from transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Urology* 1980; 16: 142–4.
15. Levin VA. Chemotherapy of primary brain tumors. *Neurol Clin* 1985; 3: 855–66.
16. Nakagawa S, Nakao M, Toyoda K, Nukui M, Takada H, Ebisui K. Complete remission of brain metastasis of bladder cancer treated by M-VAC therapy. *Hinyokika Kyo* 1989; 35: 333–5.
17. Protzel C, Zimmermann U, Asse E, Kallwellis G, Klebingat KJ. Gemcitabine and radiotherapy in the treatment of brain metastases from transitional cell carcinoma of the bladder: a case report. *J Neurooncol* 2002; 57: 141–5.
18. Chumas P, Condon B, Oluoch-Olunya D, Griffiths S, Hadley D, Teasdale G. Early changes in peritumorous oedema and contralateral white matter after dexamethasone: a study using proton magnetic resonance spectroscopy. *J Neurol Neurosurg Psych* 1997; 62: 590–5.
19. Hartmann M, Sartor K. Neuroradiologische Diagnostik bei Hirnmetastasen. *Onkologie* 2000; 6: 930–8.
20. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 1999; 44: 275–81.
21. Weber MA, Lichy MP, Thilmann C, Gunther M, Bachert P, Maudsley AA, Delorme S, Schad LR, Debus J, Schlemmer HP. Monitoring of irradiated brain metastases using MR perfusion imaging and ¹H MR spectroscopy. *Radiologie* 2003; 43: 388–95.
22. Schackert G, Steinmetz A, Sobottka SB. Neurochirurgische Therapie der Hirnmetastasen. *Onkologie* 2000; 6: 939–47.
23. Salvati M, Cervoni L, Orlando ER, Delfini R. Solitary brain metastases from carcinoma of the bladder. *J Neurooncol* 1993; 16: 217–20.
24. Hasegawa T, Kondziolka D, Flickinger JC, Germanwala A, Lunsford LD. Brain metastases treated with radiosurgery alone: an alternative to whole brain radiotherapy? *Neurosurgery* 2003; 52: 1318–26.
25. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996; 78: 1781–8.
26. Wagner K, Astudillo N, Adamietz IA. Hirndrucksteigerung bei Tumorpriente. *Onkologie* 1999; 5: 1062–5.
27. Grosu AL, Feldmann HJ, Stark S, Pinsker M, Nieder C, Kneschaurek P, Lumenta C, Molls M. Stereotactic radiation therapy with a modified linear accelerator in patients with brain metastases. *Nervenarzt* 2001; 72: 770–81.
28. Sperduto PW. A review of stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases. *Technol Cancer Res Treat* 2003; 2: 105–10.
29. Feldmann HJ. Stereotaktische Strahlentherapie plus Ganzhirnbestrahlung gegenüber alleiniger Ganzhirnbestrahlung für Patienten mit multiplen Hirnmetastasen. *Onkologie* 2000; 6: 1026–7.
30. O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ, Pollock BE, Ballman KV, O'Fallon JR. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1169–76.
31. Herfarth KK, Izwekova O, Thilmann C, Pirzkal A, Delorme S, Hofmann U, Schadendorf D, Zierhut D, Wannenmacher M, Debus J. Linac-based radiosurgery of cerebral melanoma metastases. Analysis of 122 metastases treated in 64 patients. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 366–71.
32. Apparaju S, Gudelsky GA, Desai PB. Studies on the disposition of gemcitabine in rat brain using in vivo microdialysis. *AAPS Annual Meeting and Exposition*; 2000 Oct 29–Nov 2; Indianapolis, Indiana. 2000; abstr 3437.
33. Pollera CF, Ceribelli A, Crecco M, Calabresi F. Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from a phase I study. *Ann Oncol* 1994; 5: 182–4.
34. Stadler WM, Kuzel T, Roth B, Raghavan D, Dorr FA. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3394–8.
35. Albers P, Siener R, Perabo FG, Steiner G, Härtle M, Fallahi M, Blatter J, Müller SC. Gemcitabine monotherapy as 2nd-line treatment in cisplatin refractory transitional cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 346 (abstr 1360).
36. Lawrence TS, Eisbruch A, McGinn CJ, Fields MT, Shewach DS. Radiosensitization by gemcitabine. *Oncology* 1999; 12: 55–60.
37. Bloch JL, Nieh PT, Walzak MP. Brain metastases from transitional cell carcinoma. *J Urol* 1987; 137: 97–9.



Dr. med. Chris Protzel

Geboren 1969 in Leipzig. Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität zu Greifswald. Promotion 1996 am Institut für Biochemie der Universität Greifswald. Facharztausbildung an der Klinik für Urologie der Universität Greifswald. 2003 Facharzt für Urologie. Studien- und Forschungsaufenthalte in Madison, Wisconsin und Wien.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)