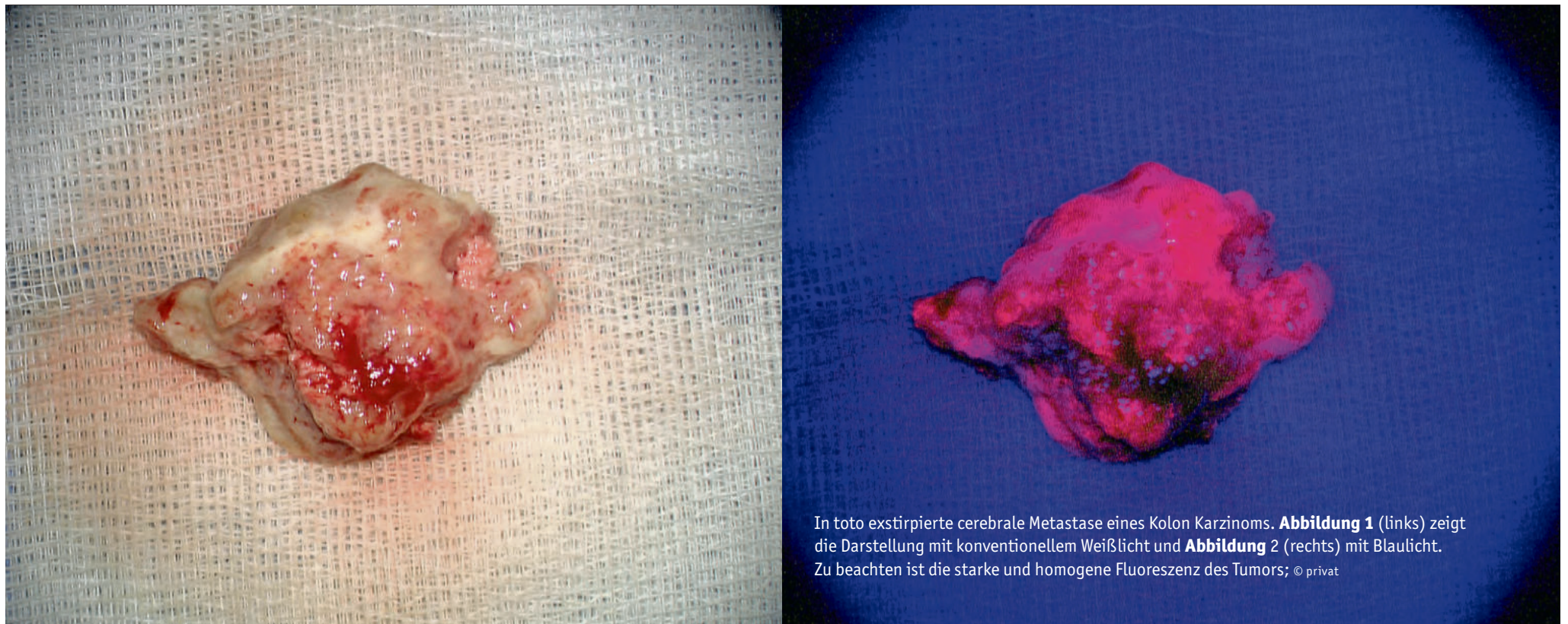


Hirnmetastasen. 5-ALA-Fluoreszenz



In toto extirpierte cerebrale Metastase eines Kolon Karzinoms. **Abbildung 1** (links) zeigt die Darstellung mit konventionellem Weißlicht und **Abbildung 2** (rechts) mit Blaulicht. Zu beachten ist die starke und homogene Fluoreszenz des Tumors; © privat

Resektion von Gehirnmastasen mittels 5-ALA-Fluoreszenz

Hirnmetastasen. Zwei Drittel der Gehirnmastasen zeigen nach Gabe von 5-Aminolävulinsäure eine intraoperative Fluoreszenz, die für Operateure potenziell hilfreich bei der Identifizierung sein könnte.

Die Fluoreszenz ist in den meisten Fällen heterogen im Tumor verteilt und häufig, zumeist weniger intensiv, auch im Bereich der Resektionshöhle vorhanden. Das ist das Ergebnis einer nationalen Studie der Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Universität Wien.¹ Die Studie untersuchte über 150 Patientinnen und Patienten, ist im Journal of Neurosurgery veröffentlicht worden und liefert umfangreiche und aussagekräftige Ergebnisse, die eine wertvolle Grundlage für die Weiterentwicklung dieser potenziell hilfreichen Technologie liefern.

Hirnmetastasen sind die häufigsten Hirntumore bei erwachsenen Patienten und kommen in ca. 20–40 % aller Krebserkrankungen vor. Die neurochirurgische Resektion cerebraler Metastasen ist ein wesentlicher Bestandteil des multimodalen, multidisziplinären Therapieansatzes neben systemischer Therapie, Radiotherapie, Immuntherapie und Radiochirurgie.

Die Chirurgie cerebraler Metastasen beinhaltet – unter Wahrung und / oder Verbesserung einer neurologischen Symptomatik – drei wesentliche Ziele:

- maximale mögliche Tumorresektion,
- signifikante Reduktion einer raumfordernden Wirkung und
- ausreichende Gewebegewinnung, um histo- und molekularpathologische Detailuntersuchungen zu ermöglichen.

Im Allgemeinen sind cerebrale Metastasen umschriebene, oft gut abgegrenzte Tumoren, die daher idealerweise chirurgisch extirpiert werden sollten, um eine *Gross Total Resection* zu erreichen. Eine komplette Tumorresektion führt zu einer signifikant besseren lokalen Tumorkontrolle und daraus folgend besserer Prognose.

Methode mit 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid

5-Aminolävulinsäurehydrochlorid wird als orale Lösung ca. drei Stunden vor der Operation in einer Dosisierung von 20 mg / kg verabreicht. In den Tumorzellen kommt es folgend zu einer Umwandlung in Protoporphyrin IX, welches unter Blaulicht rot fluoresziert. Mittels eines speziell modifizierten Operationsmikroskopes kann von konventionellem Weißlicht auf Violett- / Blaulicht umgestellt werden, um so fluoreszierende Gewebeteile rot sichtbar zu machen. Postoperativ ist es wichtig die Patienten mindestens 24 Stunden vor Sonnenlicht oder intensivem Weißlicht zu schützen, um eine mögliche Phototoxizität der Haut („Sonnenbrand“) zu vermeiden.

Bildgebung

Eine frühpostoperative MRT-Bildgebung innerhalb von 72 Stunden nach dem Eingriff zur Beurteilung des Resektionsausmaßes ist mittlerweile Standard bei verschiedenen Hirntumoren, wie beispielsweise Gliomen. Eine aktuelle internationale Umfrage zeigte, dass ein frühpostoperatives MRT (< 72 h) nur in 61 % nach cerebraler Metastasenresektion durchgeführt wird.² Andererseits werden Resttumore nach vermeintlicher Totalresektion cerebraler Metastasen in bis zu 20 % am frühpostoperativen MRT detektiert.³ Dies dürfte in einer letztlich doch ungenügenden intraoperativen Visualisierung des Metastasengewebes liegen.

In einer gemeinsamen Studie der Abteilung für Neurochirurgie der Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften und



© Daniela Matejschek



Die fluoreszenzgestützte Resektion korreliert bei Gliomen mit einem signifikant besseren 6-Monats-PFS. Für cerebrale Metastasen ist dies noch nicht eindeutig belegt.

Dr. Franz Marhold
Universitätsklinikum St. Pölten – Lilienfeld

der Universitätsklinik für Neurochirurgie der Medizinischen Universität Wien, wurde daher das Fluoreszenzverhalten cerebraler Metastasen exakt analysiert. Ziel dieser deskriptiven Studie war es eine genaue Übersicht der Fluoreszenz der verschiedenen Gewebearten cerebraler Metastasen zu bekommen, um zukünftig an Methoden zu arbeiten das Resektionsausmaß weiter zu verbessern.

Fluoreszenz der cerebralen Metastasen hängt vom Primärtumor ab

Die Analyse umfasste den genauen Fluoreszenzstatus (vorhandene-, nichtvorhandene Fluoreszenz), die Qualität der Fluoreszenz (stark, schwach, keine Fluoreszenz) und die intratumorale Homogenität (homogene, heterogene Fluoreszenz). Dieses Fluoreszenzverhalten wurde dann mit dem Primärtumor abhängig von der Lokalisation und der Gewebearart korreliert.

Im Gesamten zeigte sich eine tumorbedingt vorhandene Fluoreszenz in 66 % der operierten Metastasen. Davon war eine starke Fluoreszenz in 34 %, eine schwache (flaue) Fluoreszenz in 32 % und keine Fluoreszenz in 34 % vorhanden. Weiters zeigten 84 % der fluoreszierenden Metastasen eine heterogene und nur 16 % eine homogene Fluoreszenz.

Bezogen auf die Lokalisation des Primärtumors zeigten cerebrale Metastasen von Nierenzellkarzinomen die höchste Fluoreszenzrate (76 %) und Metastasen von Kolonkarzinomen die höchste Rate an starker (55 %) und homogener (67 %) Fluoreszenz. Bezogen auf den histopathologischen Subtyp zeigten Metastasen von ductalen Mammakarzinomen die höchste (100 %), die stärkste (75 %) und die homogenste (50 %) Fluoreszenz. Im Vergleich mit der Gesamtkohorte zeigten Melanometastasen eine signifikant weniger vorhandene sichtbare Fluoreszenz ($p = 0,037$) und Metastasen vom ductalen Mammakarzinom eine signifikant häufiger vorhandene sichtbare Fluoreszenz ($p = 0,008$).

Fluoreszenz der Resektionshöhle

Zusätzlich wurde die Resektionshöhle analysiert, welche eine Fluoreszenz in 67 % zeigte. Die Ursache dieser Fluoreszenz ist nicht eindeutig geklärt, wobei inflammatorische Prozesse, eine gestörte Blut-Hirnschranke und Tumordinfiltrationen für die Akkumulation von Protoporphyrin IX verantwortlich sein dürften. In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass lokale Tumordinfiltrationen cerebraler Metastasen in das umgebende Hirngewebe in 50 % bis 70 % beobachtet wurden.⁴⁻⁶ Dies zeigt auch eine rezente klinische Arbeit, die die häufige Tumordinfiltration in das umgebende Hirngewebe einerseits bestätigt und des Weiteren einen signifikanten Zusammenhang zwischen fluoreszierender Resektionshöhle und Tumordinfiltration gefunden hat.⁷

Chirurgische Vorteile und zukünftige Entwicklungen

Das Fluoreszenzverhalten von Hirntumoren ist für den jeweiligen Tumortyp spezifisch. Daher müssen die chirurgischen Konsequenzen, die möglicherweise aus einer Fluoreszenz oder Nichtfluoreszenz gezogen werden, immer in Abhängigkeit vom vorliegenden Tumor (Gliom, Meningeom, Metastase, ...) getroffen werden. Dies führt daher zu unterschiedlichen und individualisierten chirurgischen Operationsstrategien.

Im idealen Setting würden alle Tumore, stark und homogen fluoreszieren, was eine eindeutige intraoperative Tumorvisualisierung ermöglicht. Das ist bei cerebralen Metastasen leider nicht der Fall, daher muss das Fluoreszenzverhalten cerebraler Metastasen und der zugehörigen Resektionshöhle mit Vorsicht interpretiert werden. Da nicht alle cerebralen Metastasen fluoreszieren und jene, die fluoreszieren, häufig eine heterogene Fluoreszenzverteilung im Tumor zeigen, kann nicht obligat geschlossen werden, dass, wenn keine Fluoreszenz am Ende der Ope-

Lesen Sie bitte weiter auf Seite 37

Hirnmetastasen. 5-ALA-Fluoreszenz

Fortsetzung von Seite 36

ration mehr vorhanden ist, der Tumor komplett entfernt ist. Demgegenüber steht zusätzlich, dass wir häufig eine (flaue) Fluoreszenz im Tumorbett (Resektionshöhle) beobachten, die ein Hinweis auf eine restliche Tumordinfiltration sein kann, aber nicht sein muss. Eine exakte Inspektion mittels Weißlicht und vorsichtige Interpretation 5-ALA positiver Bereiche im Tumorbett muss daher vorgenommen werden.

Zusammenfassung und Ausblick

Die fluoreszenzgestützte Resektion von Hirntumoren ist in den letzten 15 Jahren eine der wesentlichsten Weiterentwicklungen in der Neurochirurgie gewesen und hat beispielsweise für Patienten mit Glioblastomen zu einer signifikanten Verbesserung des Resektionsausmaßes geführt. Basierend auf unseren Ergebnissen kann die fluoreszenzgestützte Resektion von cerebralen Metastasen in Zukunft zum Ziel der kompletten Tumorentfernung beitragen. Aus den derzeitigen Daten dürfte dies im Besonderen auf ductale Mammakarzinome zutreffen, während Patienten mit cerebralen Melanommetastasen weniger von einer fluoreszenzgestützten Resektion profitieren dürften. Sollte zum Zeitpunkt der Operation der Verdacht auf eine cerebrale Metastase vorliegen, aber kein Primärtumor bekannt sein, empfehlen wir eindeutig die fluoreszenzgestützte Resektion, da es sich ja – entgegen der Erwartung – auch um ein malignes Gliom handeln könnte, welches in der Folge klar von einer fluoreszenzgestützten Resektion profitieren würde.

Im Gegensatz zu Glioblastomen, bei welchen die fluoreszenzgestützte Resektion mit einem signifikant besseren 6-Monats-PFS korreliert, kann dies derzeit für cerebrale Metastasen leider nicht eindeutig abgeleitet werden. ■

Autor:

Dr. Franz Marhold ist an der Abteilung für Neurochirurgie am Universitätsklinikum St. Pölten, Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften, tätig. Er ist Leiter der Arbeitsgruppe Neurotraumatologie der österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie und war federführend am Aufbau der Arbeitsgruppe funktionelle Bildgebung am LK St. Pölten zur optimalen präoperativen Abklärung von Patienten mit Hirntumoren beteiligt.

Referenzen:

- 1.) Marhold F et al., Detailed analysis of 5-aminolevulinic acid induced fluorescence in different brain metastases at two specialized neurosurgical centers: experience in 157 cases. *J Neurosurg.* 2019 Sep 27; 1–12 doi: 10.3171/2019.6.JNS1997.
- 2.) Kiesel B et al., Perioperative imaging in patients treated with resection of brain metastases: a survey by the European Association of Neuro-Oncology (EANO) Youngsters committee. 2020: 1-10
- 3.) Kamp MA et al., Early postoperative magnet resonance tomography after resection of cerebral metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 2015; 1573-1580. doi:10.1007/s00701-015-2479-4
- 4.) Berghoff A et al., Invasion patterns in brain metastases of solid cancers. *Neuro-Oncology* 2013; 15(12): 1664-1672 doi:10.1093/neuonc/not112
- 5.) Baumert BG et al., A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 2006; 66(1): 187-194. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.03.050
- 6.) Neves S et al., Pseudogliomatous growth pattern of anaplastic small cell carcinomas metastatic to the brain. *Clinical neuropathology* 2001; 20(1): 38-42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11220694>.
- 7.) Schatlo B et al., 5-Aminolevulinic Acid Fluorescence Indicates Perilesional Brain Infiltration in Brain Metastases. *World Neurosurgery: X.* 2020; 5:100069. doi:10.1016/j.wnsx.2019.100069