

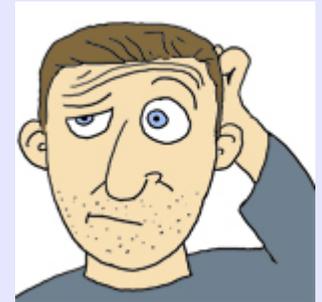
# Medikamentöse Therapie von Hirntumoren

A. Korfel

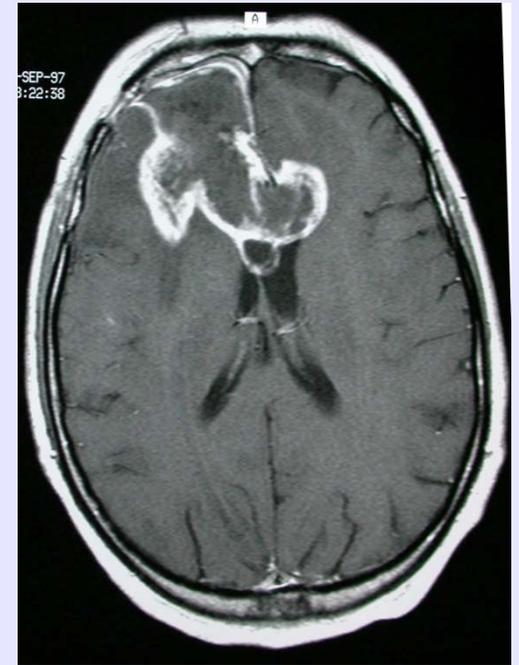
Klinik f. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie  
Charite, Berlin

# Interessant für den Hämatatoonkologen?

1. Gliome
2. Primäre ZNS Lymphome
3. Sekundäre ZNS Lymphome
4. Hirnmetastasen

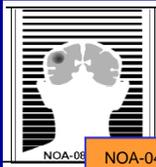


# Anaplastische Gliome, WHO Grad III „State of the Art“ bis 2008

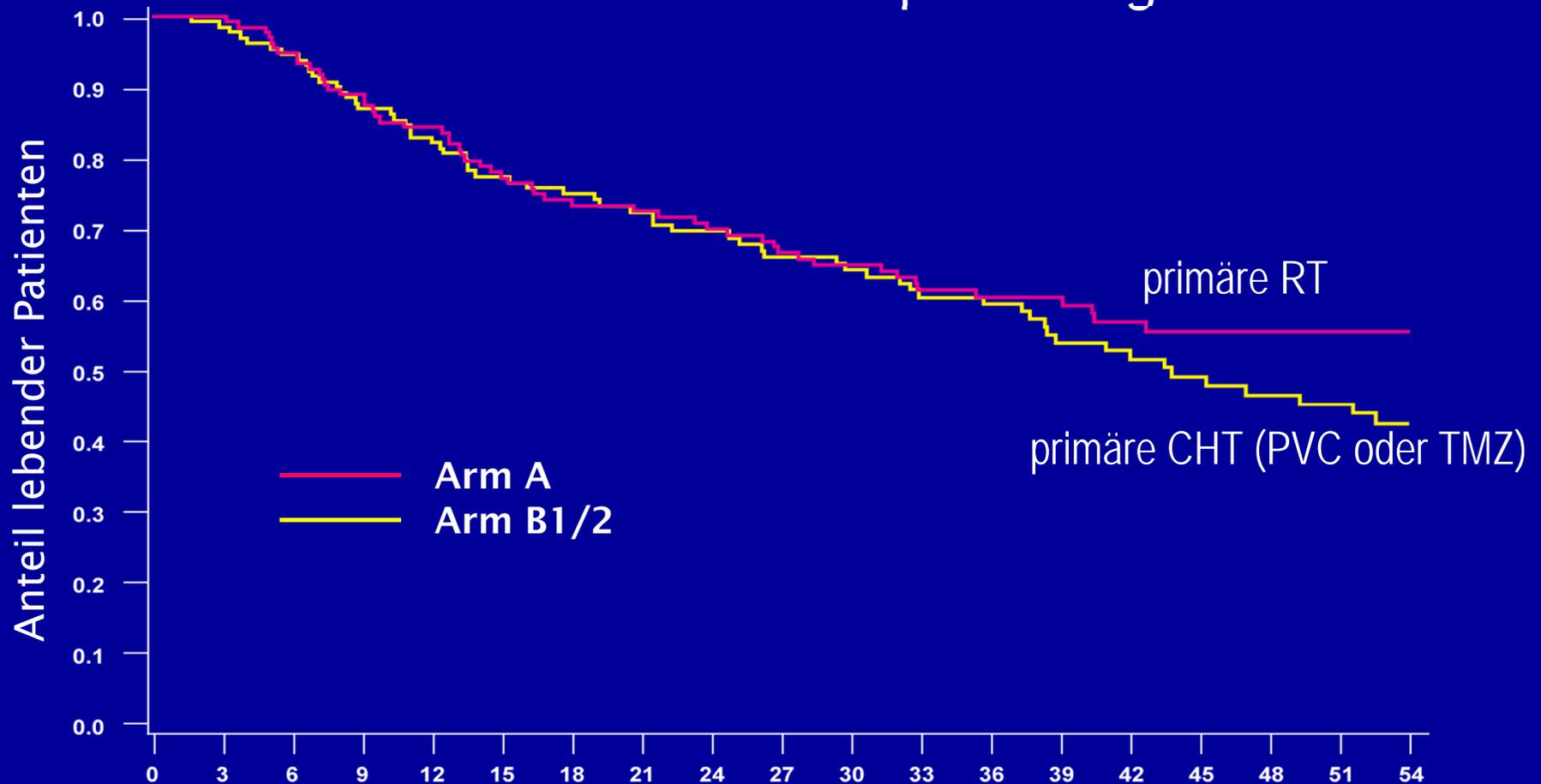


Tumorresektion +

- **Astrozytome:** 54 – 60 Gy (+ Chemotherapie)
- **Oligoastrozytome:** 54 – 60 Gy (+ Chemotherapie)
- **Oligodendrogliome:** Primäre Chemotherapie (PCV? Temodal?)  
oder Strahlentherapie.  
Kombination verlängert nicht das Überleben



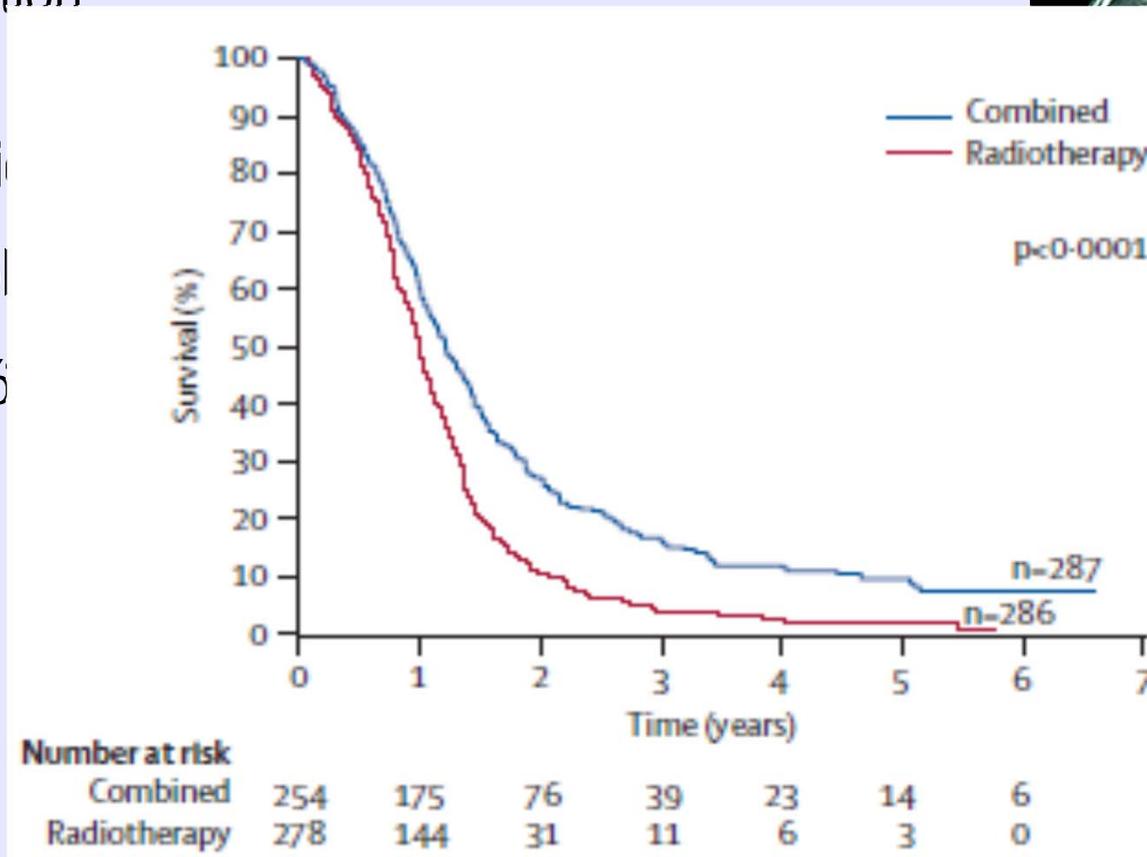
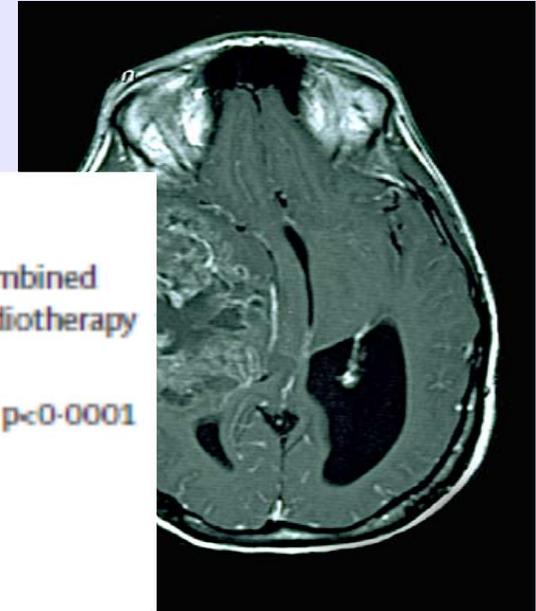
# Anaplastische Gliome, WHO Grad III (NOA 04): Zeit bis zum Therapieversagen



Fazit: Bei Gliomen WHO G3 OP + Strahlentherapie oder  
Chemotherapie

# Glioblastoma multiforme, WHO IV

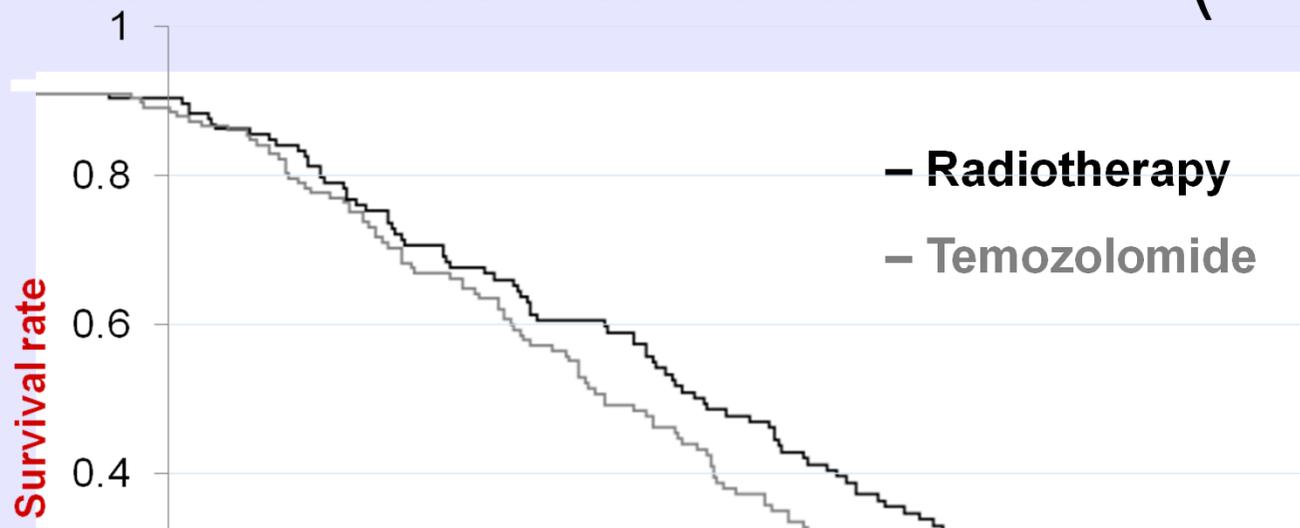
- Tumorresektion
- Bestrahlung  
Temozolomid
- 6 X Temozolomid
- → ÜLZ 14,6



Stupp et al New Engl J Med 2005  
Stupp et al Lancet Oncol 2009



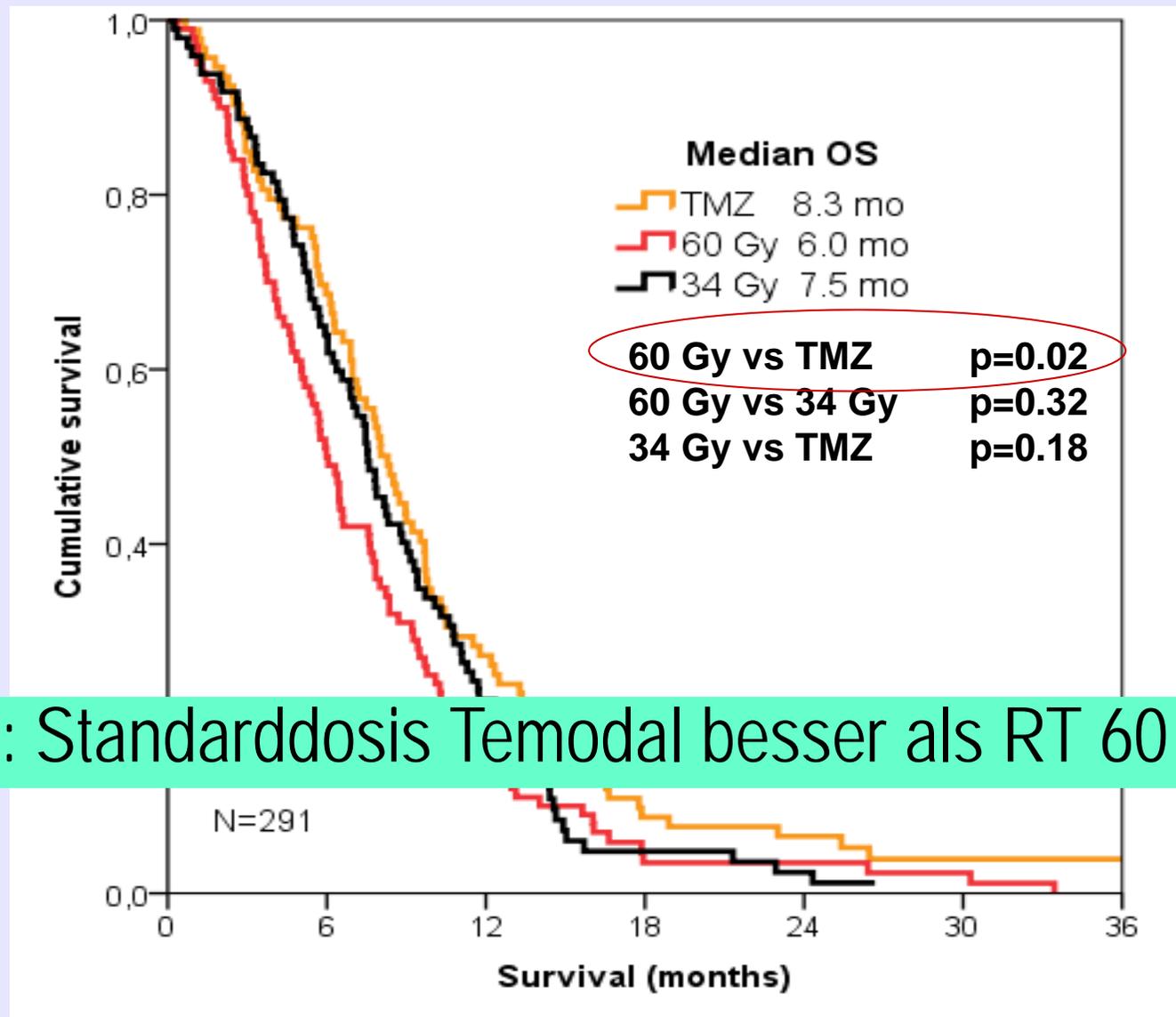
# NOA-08/Methvsalem Studie (>65J)



ITT Population (n=373)	Radiotherapy 54-60 Gy (n=179)	Temozolomide 100 mg/m <sup>2</sup> for 7 days every 14 days (n=194)
Hazard ratio (95% CI)	1.24 (0.94–1.63)	
Median OS (95% CI)	293 (249–342)	245 (211–289)
OS12, %	38.3	30.8

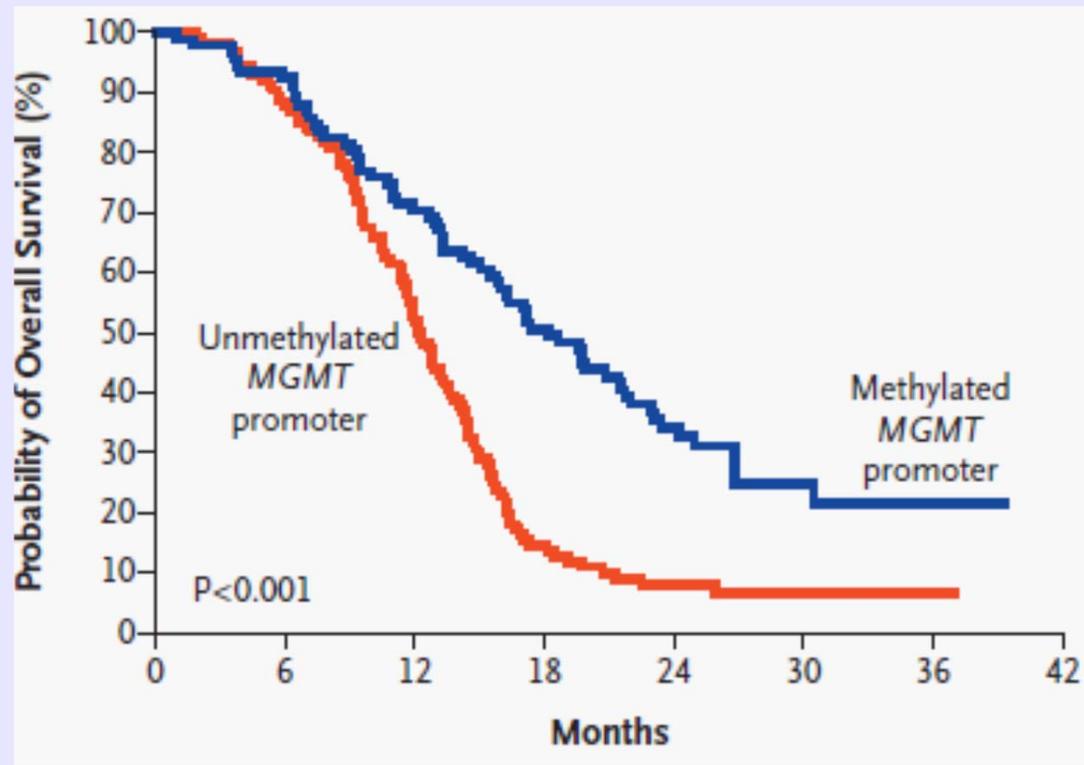
Fazit: RT Vorzug vor „week-on-week-off“ TMZ

# Nordic Clinical Brain Tumor Study Group trial (>60J)



Fazit: Standarddosis Temodal besser als RT 60 Gy

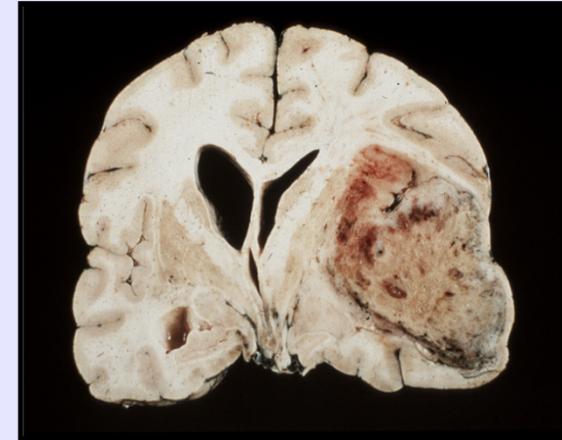
# Resistenz gegenüber Chemotherapie



Hegi et al, 2005

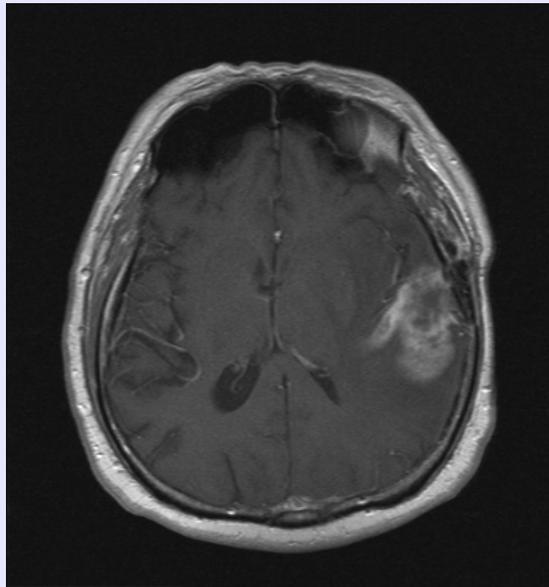
# Neue Konzepte und Studien

- Tyrosinkinaseinhibitoren „nibs“
- Antikörper
- Integrinantagonisten
- Neoangiogeneseinhibitoren
- TGF $\beta$ -Antisense Oligonukleotide
- Fusionsproteine zur Neutralisierung von CD95L
- Vakzinierungsstrategien
- Intensivierte Chemotherapien

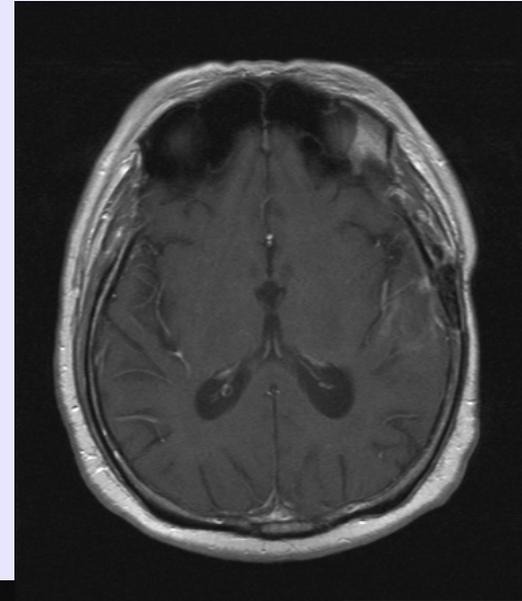


# Ansprechen auf Bevacizumab Monotherapie

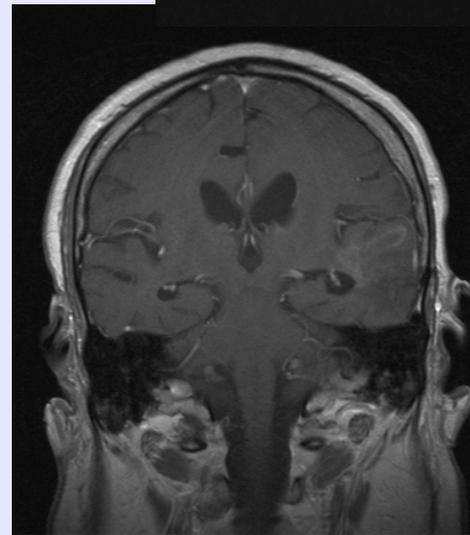
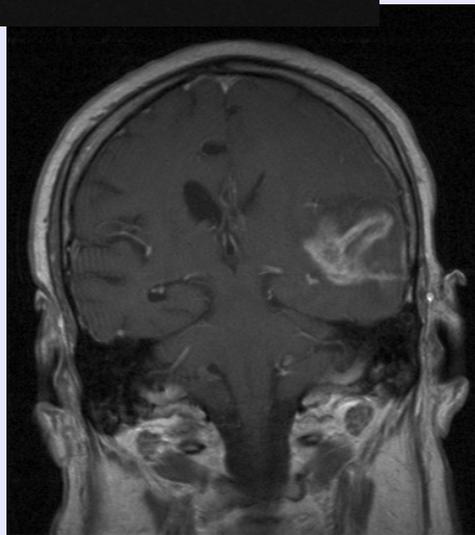
vor



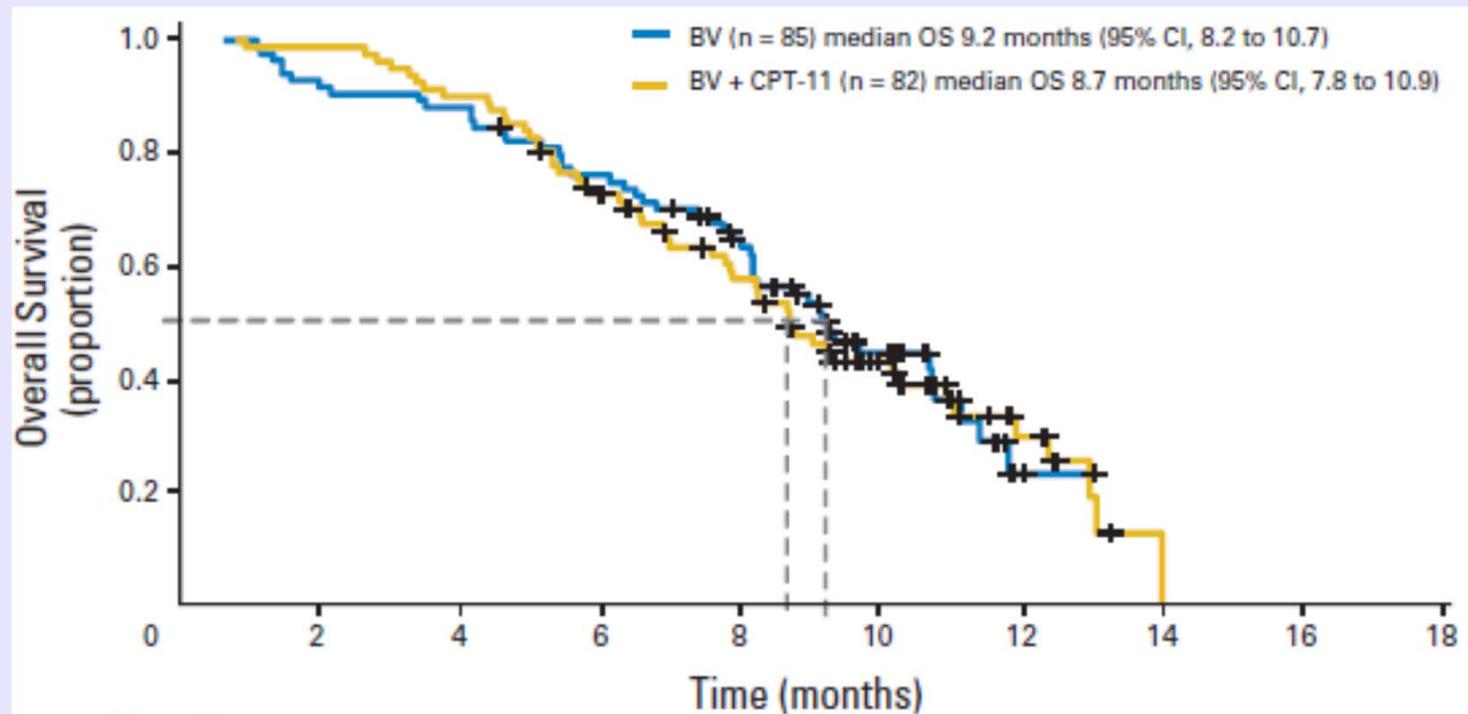
M, 64  
Gbm Rezidiv



nach

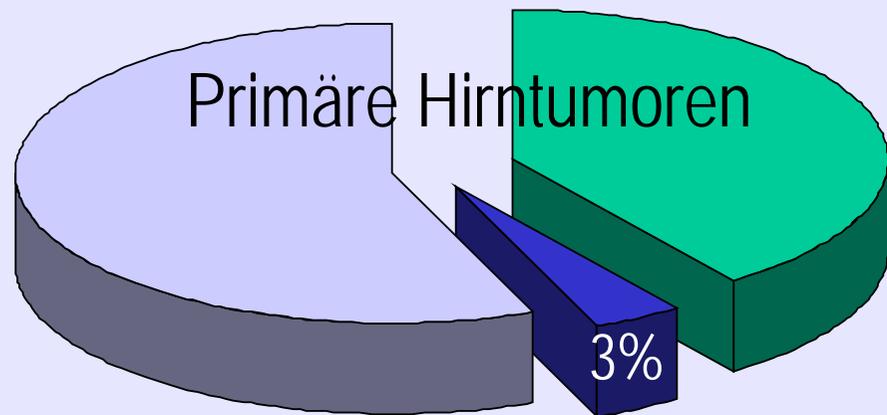


# GBM-Rezidiv: Bevacizumab oder Bevacizumab + Irinotecan



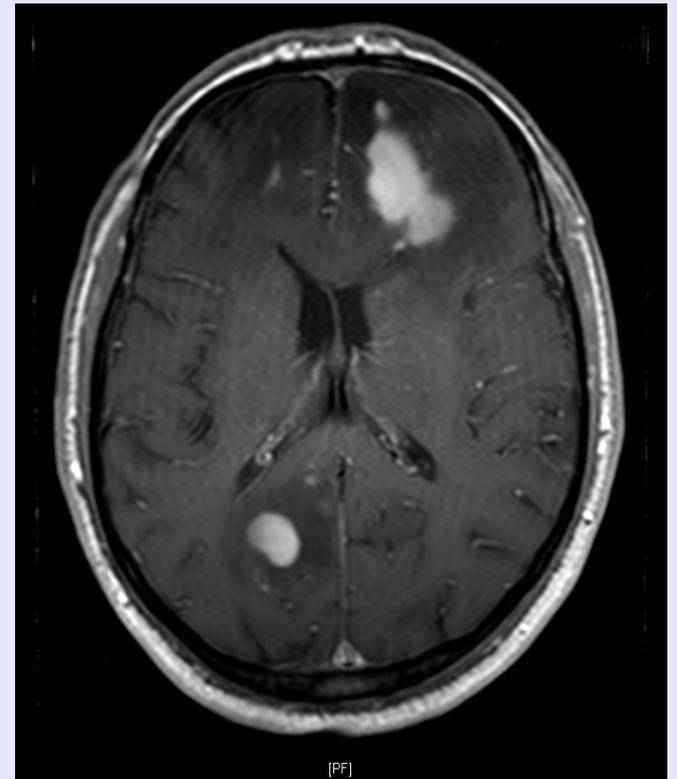
Die **FDA** hat 05.2009 Avastin® für Rezidive maligner Gliome zugelassen.  
Die **EMA** hat 11.2009 Avastin® für Rezidive maligner Gliome nicht zugelassen.

# Primäre ZNS Lymphome

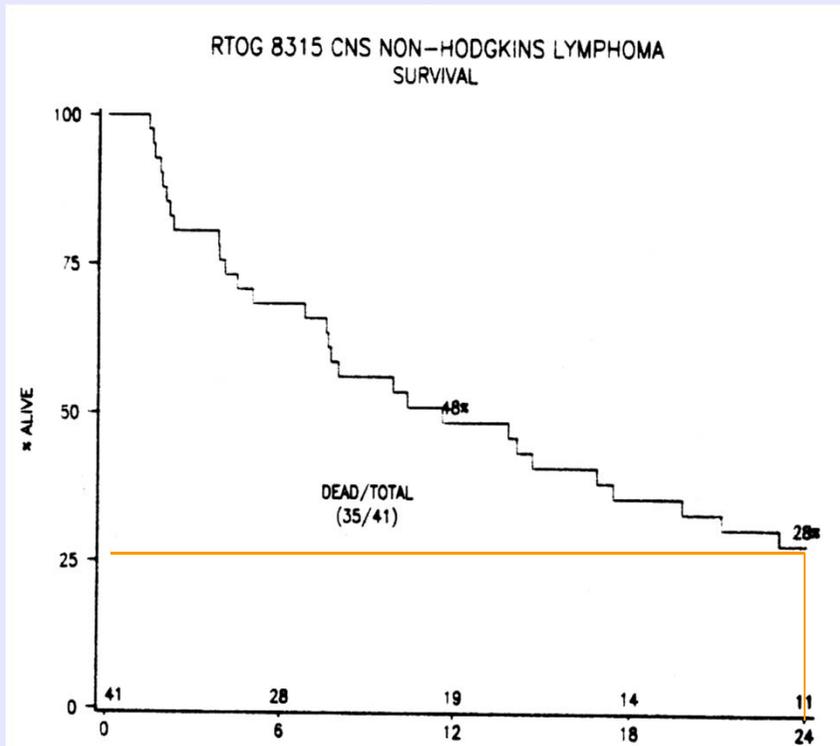


Im Gegensatz zu anderen aggressiven Lymphomen:

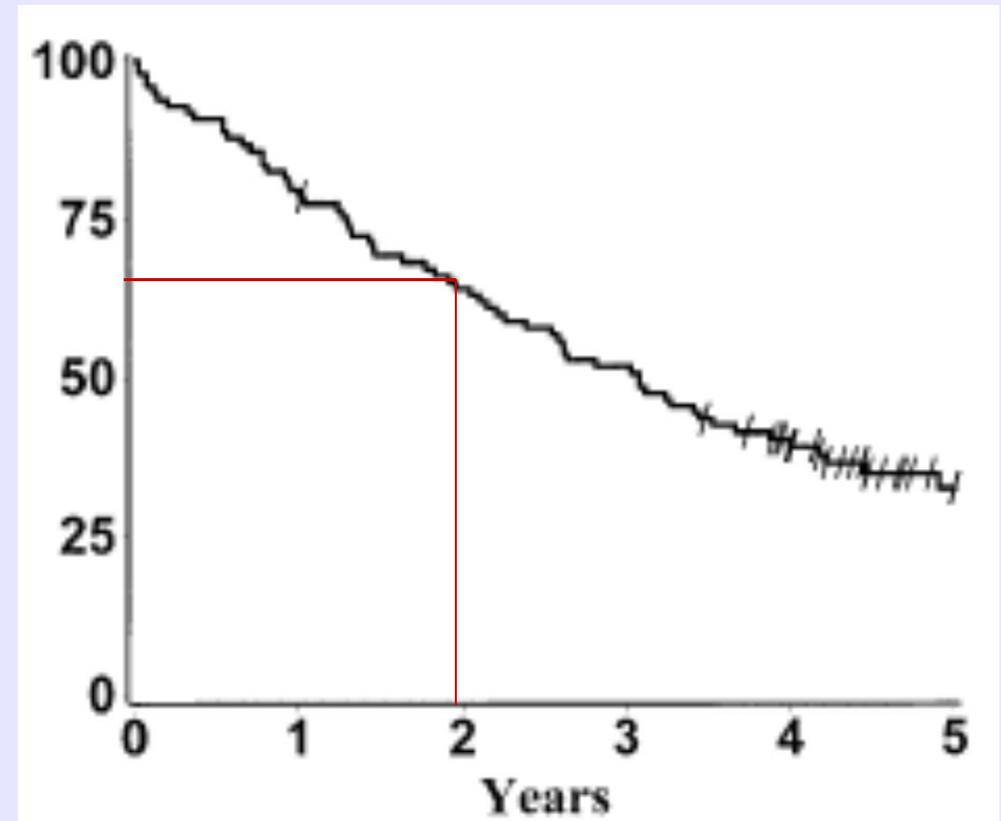
- aggressiver Verlauf
- auf ZNS beschränkt
- sehr empfindlich auf HDMTX



# PZNSL: Ganzhirnbestrahlung vs. Chemo-Radiotherapie



Nelson et al, 1992

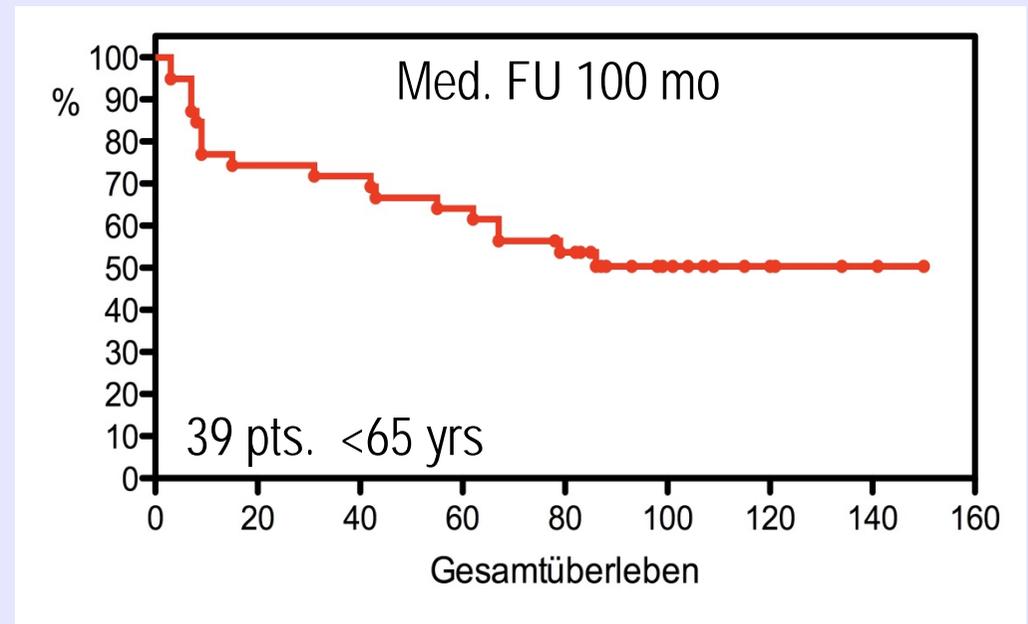


DeAngelis et al, 2002

Fazit: Chemotherapie (HDMTX-basiert) ist bei PZNSL Standardtherapie

# PZNSL: Bonner Protokoll mit Chemotherapie allein

- med. OS 54 mo
- 33% Patienten WBRT
- im Verlauf keine Langzeittoxizität

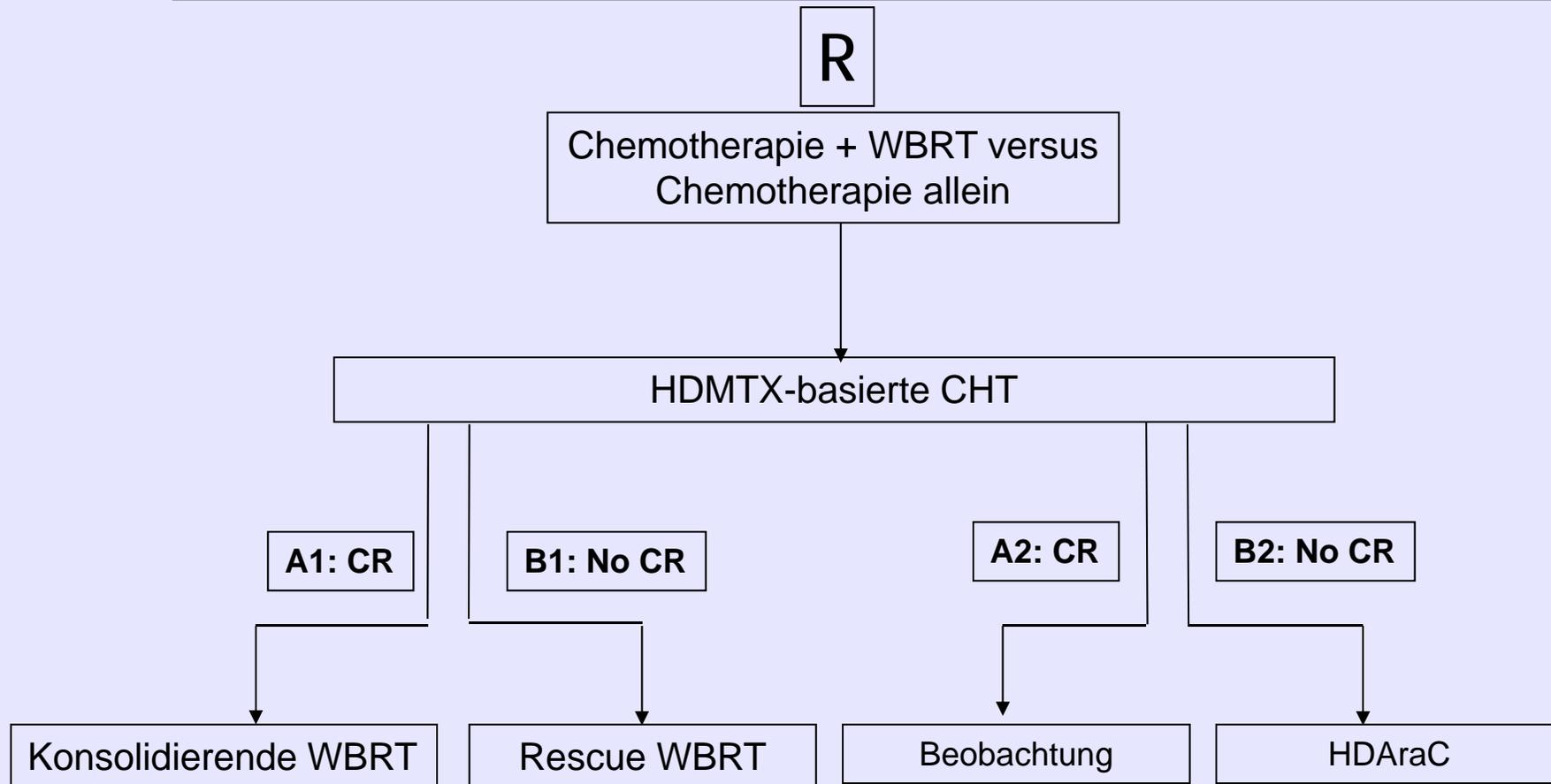


# Ist bei PZNSL eine konsolidierende WBRT notwendig?

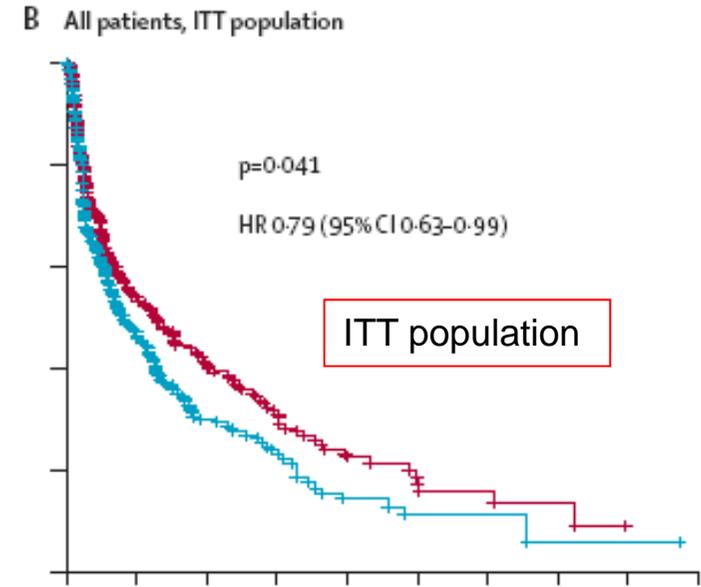
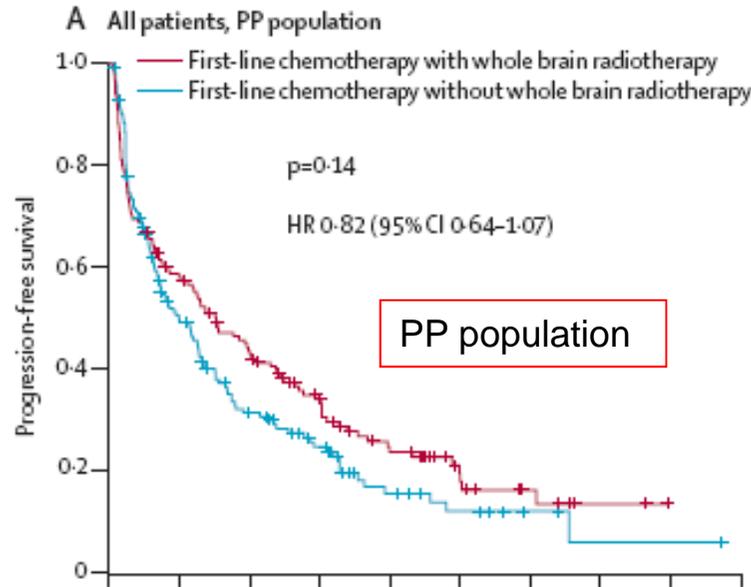
**High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial**

Lancet Oncol 11, 2010

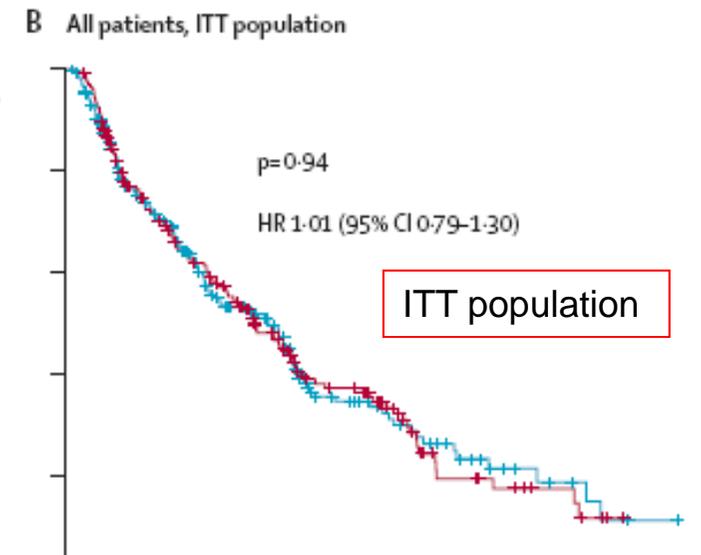
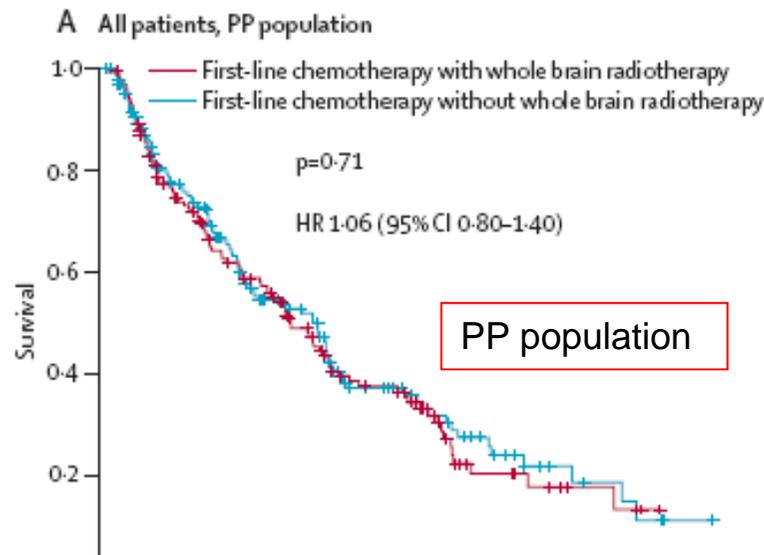
*Eckhard Thiel\*, Agnieszka Korfel\*, Peter Martus, Lothar Kanz, Frank Griesinger, Michael Rauch, Alexander Röth, Bernd Hertenstein, Theda von Toll, Thomas Hundtberger, Hans-Günther Mergenthaler, Malte Leithäuser, Tobias Birnbaum, Lars Fischer, Kristoph Jahnke, Ulrich Herrlinger, Ludwig Plasswilm, Thomas Nägele, Torsten Pietsch, Michael Bamberg, Michael Weller*



# PFS



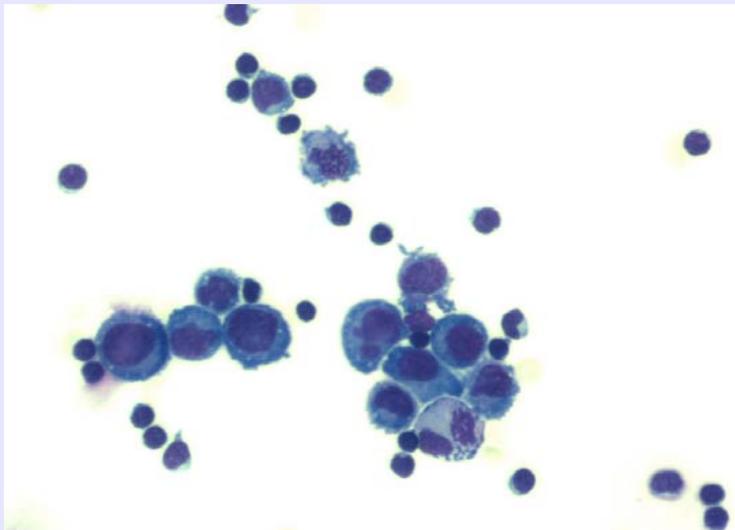
# OS



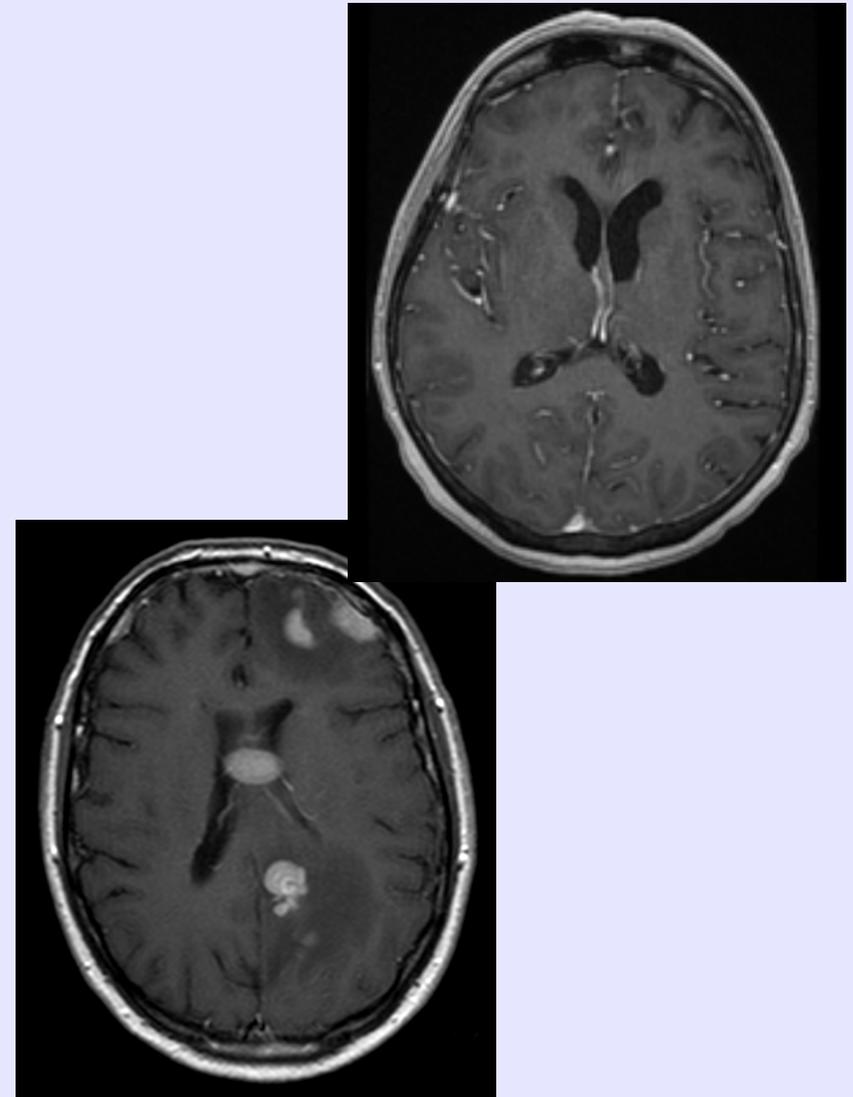
Thiel et al., Lancet Oncol, 2010

PZNSL: WBRT verlängert das PFS, aber nicht das OS

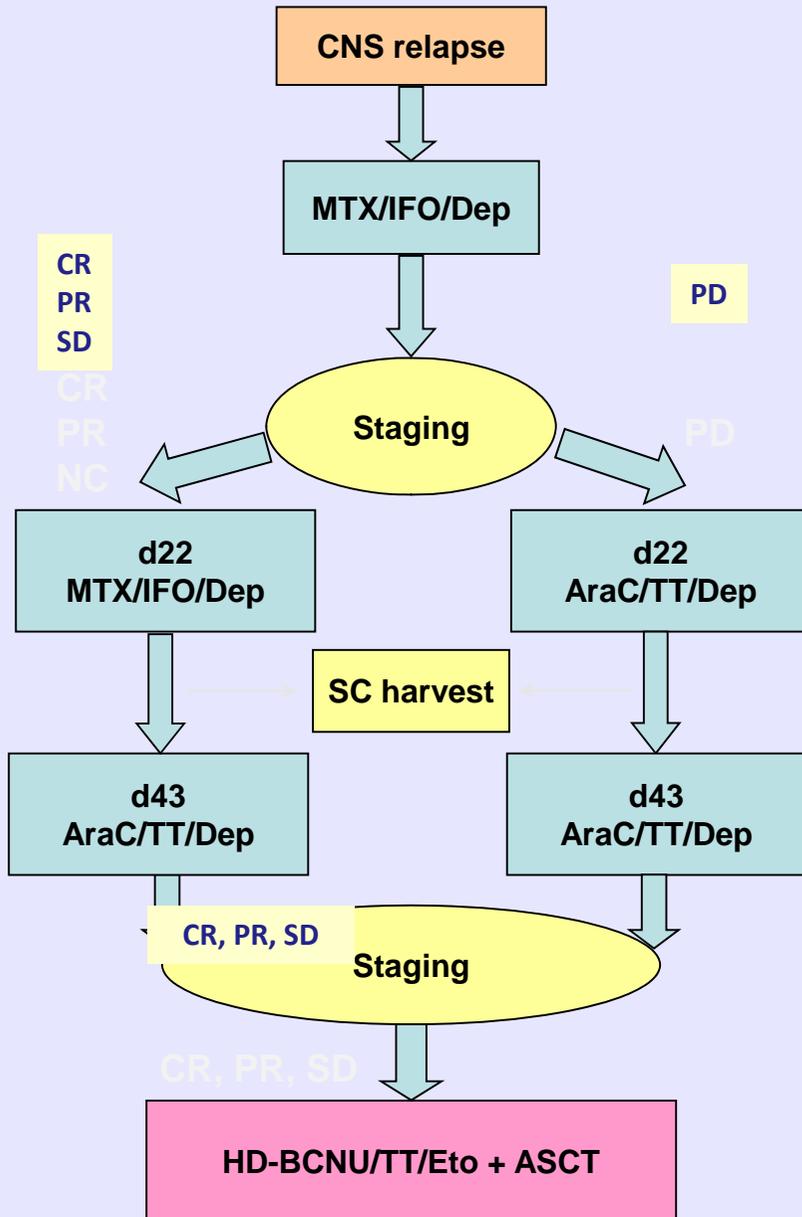
# Sekundäre ZNS-Lymphome



- bei <5% aller aggressiver Lymphome
- med. 8 Mo. nach ED
- mit konventioneller Therapie (RT, i.th. Chemotherapie) Gesamtüberleben <6Mo



# Kombinierte systemische und intrathekale Chemotherapie einschl. HD-ASCT bei sekundärem ZNS-Lymphom



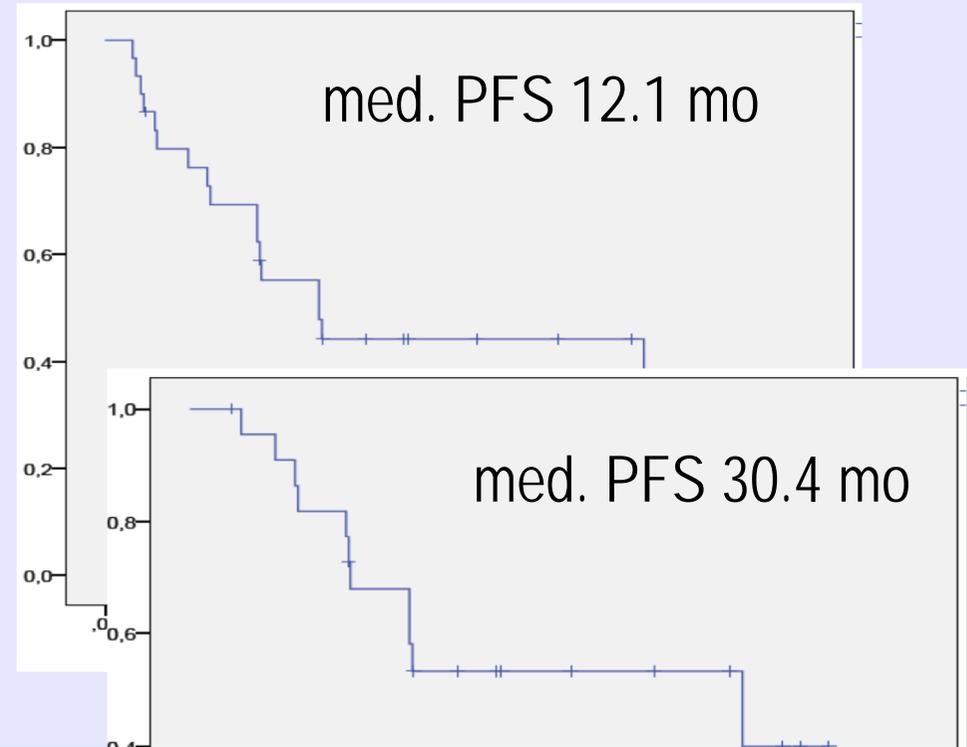
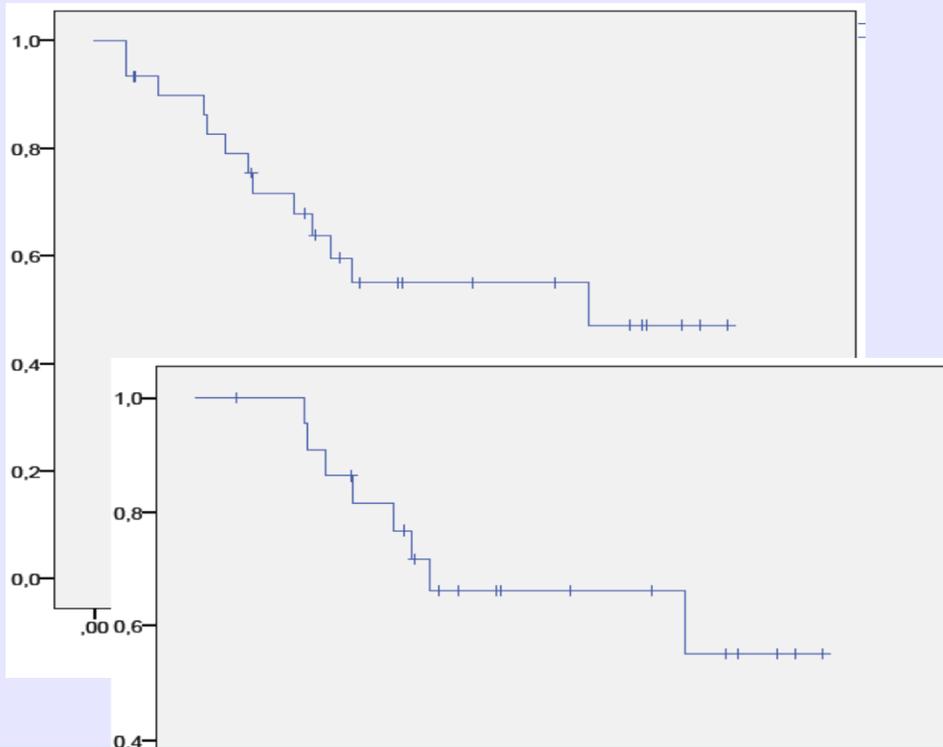
## Induction chemotherapy

- **MTX** 4 g/m<sup>2</sup> d1
- **IFO** 2 g/m<sup>2</sup> d3-5
- **Liposomal AraC** 50mg ith. d6  
+ Dexamethasone
- **AraC** 3 g/m<sup>2</sup> d1-2
- **TT** 40 mg/m<sup>2</sup> d2
- **Liposomal AraC** 50mg ith. d6  
+ Dexamethasone

## High-dose chemotherapy

- **BCNU** 400 mg/m<sup>2</sup> d -5
- **TT** 2 x 5 mg/kg d -4 to -3
- **ETO** 150 mg/m<sup>2</sup> d -5 to -3
- **ASCT** d0

# OAS und PFS für alle Patienten

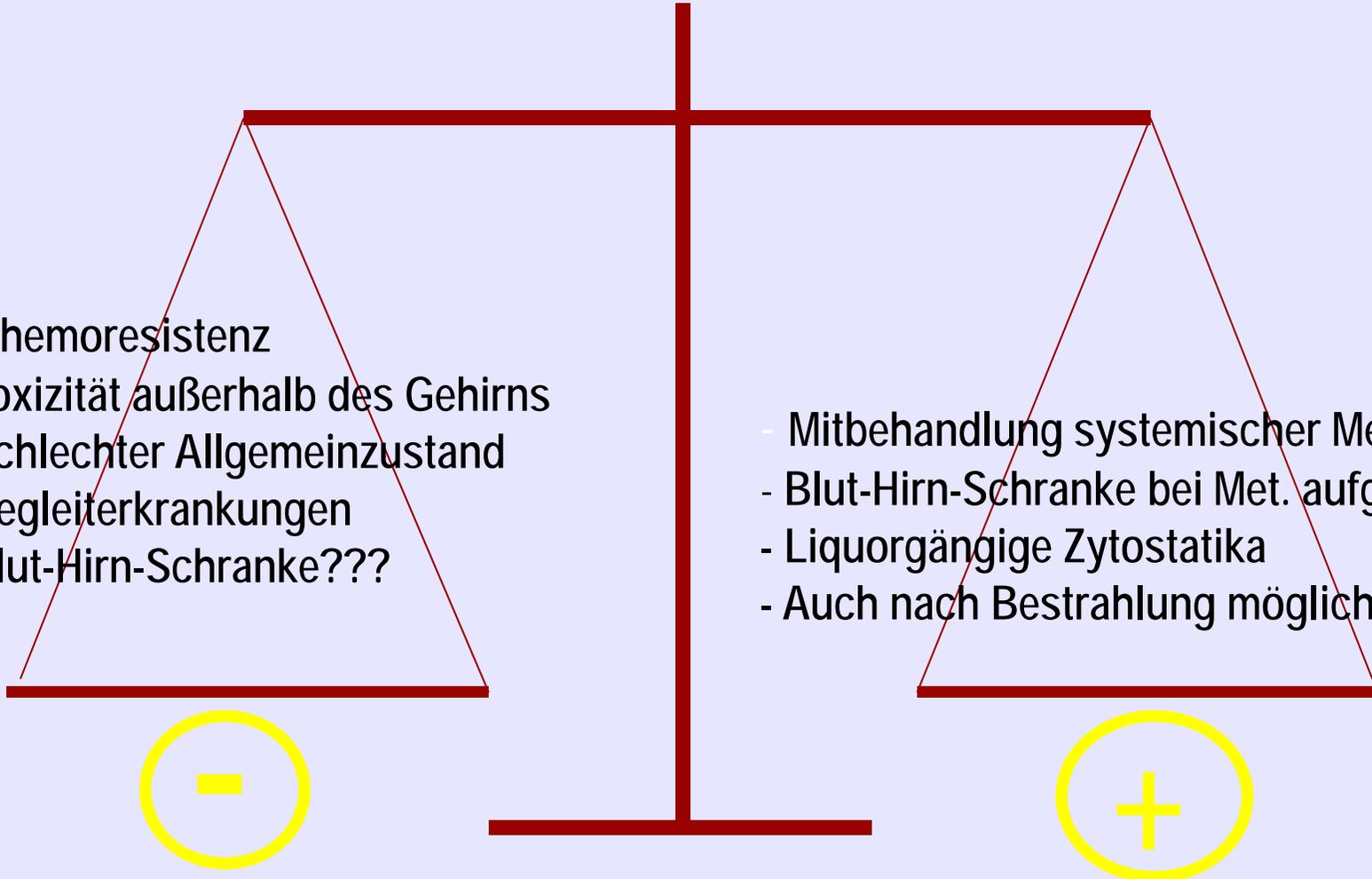


Fazit: Mit HD-ASCT kann eine Langzeitkontrolle (Heilung?) erreicht werden



nach HDACST

# Systemische Therapie von Hirnmetastasen: Vor- und Nachteile

- 
- Chemoresistenz
  - Toxizität außerhalb des Gehirns
  - Schlechter Allgemeinzustand
  - Begleiterkrankungen
  - Blut-Hirn-Schranke???

- Mitbehandlung systemischer Met.
- Blut-Hirn-Schranke bei Met. aufgehoben
- Liquorgängige Zytostatika
- Auch nach Bestrahlung möglich

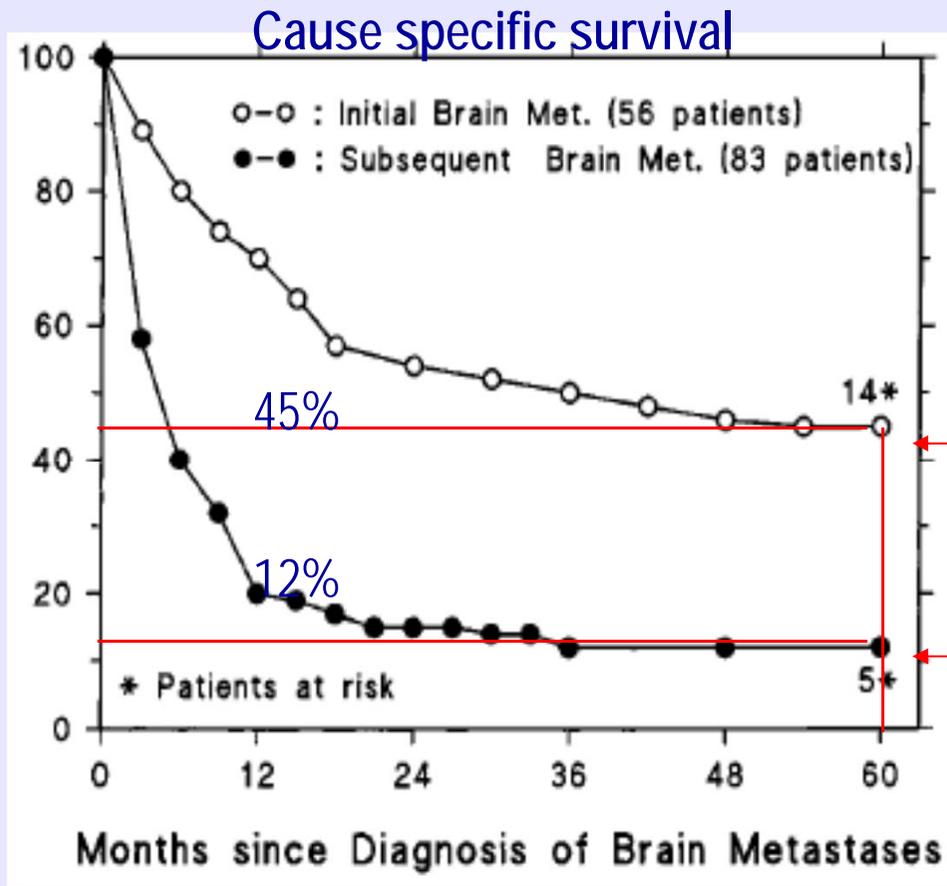
# Häufigkeit von Hirnmetastasen nach Tumorart

Bronchialkarzinom	16-20%
Melanom	7%
Nierenzellkarzinom	7-10%
Mammakarzinom	5%
Keimzelltumore	1-4%
Kolorektales Karzinom	1-2%



Barnholtz-Sloan 2004  
Schouten 2002

# Keimzellumore: Hirnmetastasen bei ED vs. im Rezidiv



Prognostisch günstig:

- OP
  - keine Leber-/Knochenmetastasen
- Kein Einfluß von RT und intensivierter CHT

Prognostisch günstig:

- RT
- keine extrazerebralen Metastasen
- erstes Rezidiv

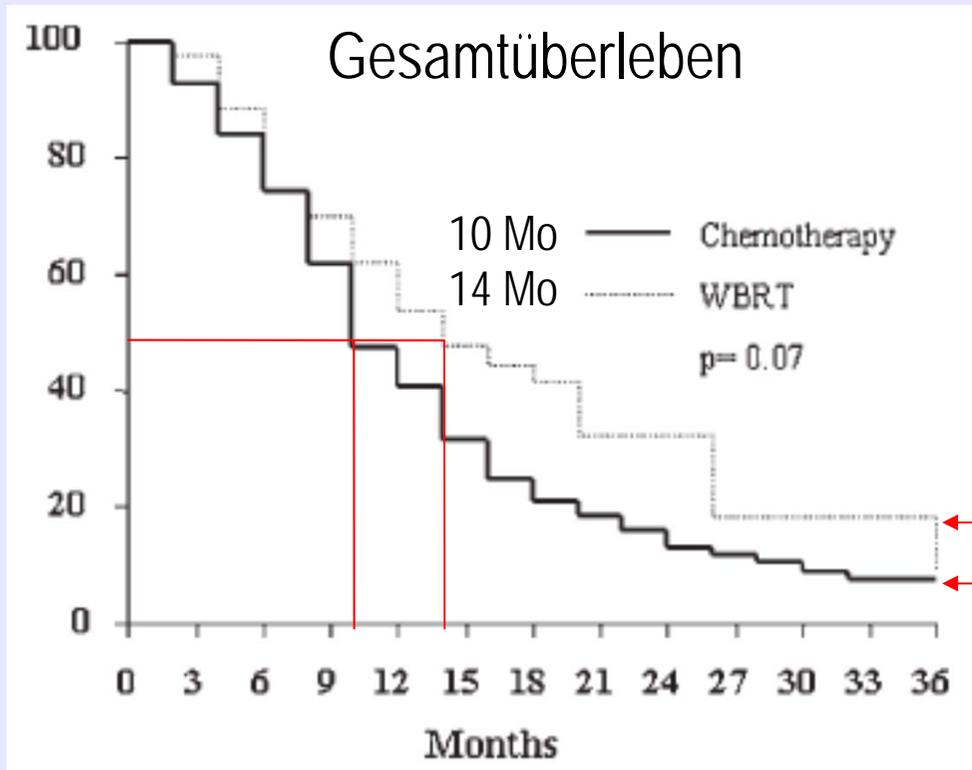
Gr. 1: alle CHT, 36 RT, 10 OP

Gr. 2: 35 CHT, 59 RT, 24 OP

# Und bei Hirnmetastasen anderer Tumore?

1. kann CHT als Erstlinientherapie (vor RT) benutzt werden?
2. verbessert CHT die Wirksamkeit der RT?
3. was kann CHT allein?

# Chemotherapie als Erstlinientherapie I



bei Symptomen und limitierter syst. Metastasierung eher RT

bei Fehlen von Symptomen und ausgedehnter syst. Metastasierung eher CHT

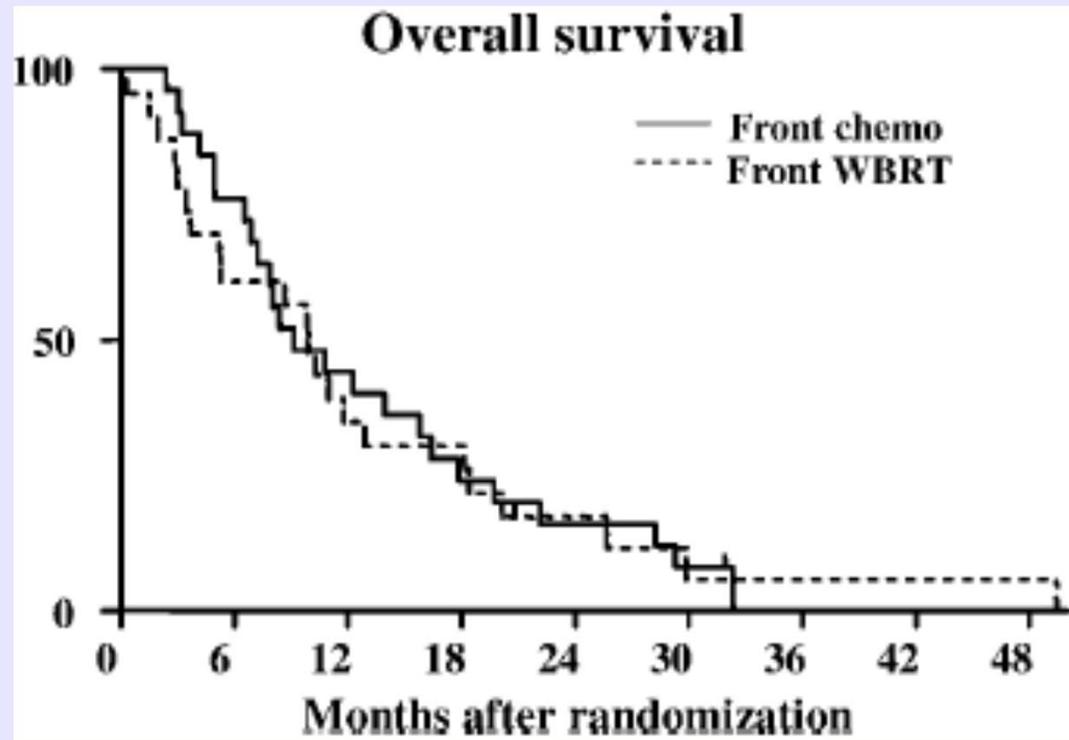
48% brauchten 2linien CHT wg. PD

22% brauchten RT wg. PD

n=156, NSCLC, initial 110 CHT, 46 initial RT

Moscetti 2007

# Chemotherapie als Erstlinientherapie II



OS 9.1 vs. 9.9 Mo

RR 28 vs. 39%

PFS 3.6 vs. 4.4 Mo

G3-4 Neutropenie  
40 vs. 79%

n=48, NSCLC, asymptotische Hirnmetastasen, Gemcitabin + Vinorelbin

CHT---RT vs. RT---CHT

Lee 2008

# Verbessert CHT die Wirksamkeit der RT?

Tumor	N	Studiendesign	Ansprechen (%)	Überleben (Mo.)
NSCLC (Antonadou 2002)	52	Strahlen +/- Temodal	96 vs. 67	8,6 vs. 7
NSCLC (Verger 2003)	82	Strahlen +/- Temodal	32 vs. 32	4,5 vs. 3,1
NSCLC (Ushio 1991)	88	Strahlen	36	6,8
		Strahlen+Nitrosoharnstoff	69	7,3
		Strahlen+Nitrosoharnstoff/Tegafur	74	7,6

# Chemotherapie allein

## Kleinzelliges Bronchialkarzinom:

- Ansprechen 50-70% bei Erstdiagnose,  
32-67% im Rezidiv
- Remissionsdauer <6 Mo. , Überleben 4-8 Mo.

Kristjansen 1988, Lee 1989, Twelves 1990, Kristjansen 1993

Giaccone 1988, Postmus 1989+1995, Groen 1993, Malacarne 1996, Kaba 1997

## Mammakarzinom (meist mit Vorbehandlung):

- Ansprechrates 50-60%, Dauer 7-10 Mo.
- Überleben 6-39 Mo.

Rosner 1986, Cocconi 1990, Boogerd 1992, Kaba 1997, Franciosi 1998



# „Neue“ Substanzen: Ansprechraten

- Temozolomid <10%
- Topotecan 33%
- Capecitabin mit Lapatinib 20%
- Kombinationen bis 50%
- Gefitinib 10%

Friedman 2003  
Korfel 2002  
Postmus 2000  
Lin 2007  
Ceresoli 2004

# Hirnmetastasen: Indikationen zur Chemotherapie

1. Bei sehr chemoempfindlichen Tumoren (Keimzelltumore, SCLC) festes Bestandteil der multimodalen Behandlung
2. Bei NSCLC (Mammakarzinom?), insbesondere mit asymptomatischen Hirnmetastasen als Erstlinientherapie möglich
3. Nach Versagen oder Kontraindikationen gegen OP und WBRT als palliative Maßnahme, insbesondere bei aktiver systemischer Metastasierung