

Eine präzise individuelle Prognoseeinschätzung ist für die Therapieentscheidung wichtig

Primäres Management von Hirnmetastasen

Durch verbesserte Kontrolle primärer Tumorerkrankungen und längerem Überleben werden vermehrt Patienten mit Hirnmetastasen diagnostiziert. In der Schweiz sind es etwa 6000 Neuerkrankungen pro Jahr. Betroffen sind hauptsächlich Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, Lungen- und Mammarkarzinom. Um eine Therapie optimal planen zu können, ist die individuelle Prognose eines Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens von Hirnmetastasen möglichst genau einzuschätzen und das Therapieansprechen nach standardisierten Kriterien zu beurteilen.



Grâce à un meilleur contrôle des tumeurs primaires et une survie accrue le nombre de patients diagnostiqués avec des métastases cérébrales a augmenté. En Suisse, il y a environ 6000 nouveaux cas par an. Principalement les patients atteints d'un mélanome avancé, du poumon et du cancer du sein sont affectés. Afin de planifier une thérapie optimale, le pronostic individuel d'un patient au moment de l'apparition de métastases cérébrales et la réponse au traitement selon les critères normalisés sont à évaluer.

Neben lokalen Therapiemodalitäten (Operation, selektive Bestrahlung) hat auch die Systemtherapie einen Stellenwert bei Hirnmetastasen und richtet sich nach der Empfindlichkeit des Primärtumors und berücksichtigt erworbene Resistenzen. Die Ganzhirnbestrahlung ist dagegen weitgehend in den Hintergrund getreten.

Individuelle Prognose nach Tumorentität und -subtyp

Eine Datenbankanalyse der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) mit knapp 4000 Patienten war die Grundlage für einen Prognose-Score, der seither für die häufigsten Tumoren, welche zu Hirnmetastasen neigen, vorliegt. Das DS-GPA (Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment) ist im Internet unter <http://brainmetgpa.com> einfach zugänglich (Tab. 1), (1).

Die Prognose der Hirnmetastasen variiert von einer Tumor(sub)entität zur andern und wird durch tumorspezifische klinische Faktoren mitbestimmt. Beim Lungenkarzinom mit Hirnmetastasen zum Beispiel spielt das Alter des Patienten, sein Karnofsky Performance Status, das Ausmass der extrakraniellen Erkrankung und die Anzahl der Hirnmetastasen eine Rolle für die Berechnung des Scores. Vier prognostische Klassen können alleine mit diesen Faktoren berechnet werden und lassen eine Spannweite des medialen Überlebens zwischen 3–14.8 Monaten erwarten. Die gleiche Studiengruppe hat 2016 zusätzliche molekulare Kriterien beim Lungenkarzinom definiert und zeigen können, dass Patienten mit einem NSCLC und einer EGFR- oder ALK-Alteration eine deutlich bessere Prognose (medianes Überleben bis 4 Jahre) aufweisen, als solche ohne entsprechende molekulare Marker. In der Zwischenzeit wurde der originale DS-GPA Score erweitert zum neuen Lung-molGPA (Tab. 2), (2).



Dr. med. Silvia Hofer
Luzern

RANO Response-Kriterien bei Hirnmetastasen

Seit 2015 sind RANO (Response Assessment Neuro Oncology) Kriterien für Hirnmetastasen publiziert (Tab. 3), (3). Sie helfen, Metastasen-bedingte von Therapie-verursachten radiologischen Veränderungen zu unterscheiden, vermindern Fehlbeurteilungen und ermöglichen Vergleichbarkeit therapeutischer Massnahmen. Wichtige Komponenten sind das Ausmessen und Zusammenzählen von Target Läsionen, welche mindestens 1 cm Länge aufweisen sowie Bestätigungsbilder zu definierten zeitlichen Abständen, um Pseudo-Response und Pseudo-Progression auszuschliessen. Zusätzlich wird der Steroidbedarf eines Patienten und sein klinisch-neurologischer Status berücksichtigt. Zystische Läsionen und Resektionshöhlen sollen nicht ausgemessen werden, ebenso sind Läsionen mit nekrotischen Komponenten nur in Ausnahmefällen für die Response Beurteilung zugelassen. Der Tumorload ausserhalb des ZNS wird weiterhin nach RECIST-Kriterien beurteilt.

Lokale Therapiemodalitäten

Die Resektion von Hirnmetastasen ist die bevorzugte Therapiemodalität, wenn kein Primärtumor bekannt und eine histologische Diagnose erwünscht ist, im Falle von raumfordernder Wirkung oder ausgeprägter Ödembildung einer Metastase, bei kritisch-bedrohlicher Lage oder Grösse der Läsion. Eine postoperative stereotaktische Bestrahlung kann das Rezidivrisiko deutlich senken.

Bei fehlender Indikation für eine Resektion soll, wenn die technischen Voraussetzungen vorhanden sind, eine stereotaktische Bestrahlung auch bei mehreren Hirnmetastasen angeboten werden. Mehrere neuere randomisierte Studien haben gezeigt, dass die Ganzhirnbestrahlung das Gesamtüberleben bei Hirnmetastasen nicht verbessern kann, kognitive Fähigkeiten jedoch bereits nach 3 Monaten negativ beeinflusst werden und bestenfalls lediglich die intrazerebrale Tumorkontrolle günstig beeinflusst wird (4,5). Wenn auf eine Ganzhirnbestrahlung verzichtet wird, werden regelmässige MR Nachkontrollen (alle 3 Monate) empfohlen. Bei Patienten mit sehr vielen Hirnmetastasen oder schlechtem Performance Status kann eine palliative Ganzhirnbestrahlung erwogen werden, bei einem schlechten DS-GPA ist auch «best supportive care» eine Option.

Systemtherapie

Es ist bekannt, dass eine intakte Bluthirnschranke (BHS) ein Hindernis für eine Systemtherapie in präventiver Absicht darstellen kann, hingegen ist die BHS bei manifesten Hirnmetastasen nicht mehr funktionell und auch schwerere Moleküle erreichen zumin-

TAB. 1 Original DS-GPA (1)

Lungenkarzinom		Score			Total Score		Mittlere Überlebenszeit in Monaten (95% CI)	
Prognostische Faktoren	0	0.5	1.0			Lungenkarzinom	NSCLC	SCLC
Alter (Jahre)	>60	50–60	<50			0–1.0	3.02 (2.63 bis 3.84)	2.79 (1.83 bis 3.12)
KPS	<70	70–80	90–100			1.5–2.0	5.49 (4.83 bis 6.40)	4.90 (4.04 bis 6.51)
ECM	+	n/a	–			2.5–3.0	9.43 (8.38 bis 10.80)	7.67 (6.27 bis 9.13)
Anzahl HM	>3	2–3	1			3.5–4.0	14.78 (11.80 bis 18.80)	17.05 (4.70 bis 27.43)
Melanom		Score			Melanom			
Prognostische Faktoren	0	1.0	2.0			0–1.0	3.38 (2.53 bis 4.27)	
KPS	<70	70–80	90–100			1.5–2.0	4.70 (4.07 bis 5.39)	
Anzahl HM	>3	2–3	1			2.5–3.0	8.77 (6.74 bis 10.77)	
						3.5–4.0	13.23 (9.13 bis 15.64)	
Brustkrebs		Score			Brustkrebs			
Prognostische Faktoren	0	0.5	1.0	1.5	2.0	0–1.0	3.35 (3.13 bis 3.78)	
KPS	≤50	60	70–80	90–100	n/a	1.5–2.0	7.70 (5.62 bis 8.74)	
Subtyp	Basal	n/a	LumA	HER2	LumB	2.5–3.0	15.07 (12.94 bis 15.87)	
Alter (Jahre)	≥60	<60	n/a	n/a	n/a	3.5–4.0	25.30 (23.10 bis 26.51)	
Nierenzellkarzinom		Score			Nierenzellkarzinom			
Prognostische Faktoren	0	1.0	2.0			0–1.0	3.27 (2.04 bis 5.10)	
KPS	<70	70–80	90–100			1.5–2.0	7.29 (3.73 bis 10.91)	
Anzahl HM	>3	2–3	1			2.5–3.0	11.27 (8.80 bis 14.80)	
						3.5–4.0	14.77 (9.73 bis 19.79)	
GI Karzinom		Score			GI Karzinom			
Prognostischer Faktor	0	1	2	3	4	0–1.0	3.13 (2.37 bis 4.57)	
KPS	<70	70	80	90	100	1.5–2.0	4.40 (3.37 bis 6.53)	
						2.5–3.0	6.87 (4.86 bis 11.63)	
						3.5–4.0	13.54 (9.76 bis 27.12)	

nach Sperduto P et al. (1)

KPS: Karnofsky Performance Status, ECM: Erkrankung ausserhalb des ZNS, HM: Hirnmetastasen, GI: Gastrointestinale Karzinome; n/a: not applicable

dest das Zentrum einer Metastase im Gehirn. Allerdings ist zu beachten, dass Hirnmetastasen einiger Tumorentitäten nicht abgegrenzt sind, sondern ein infiltratives Wachstum ins gesunde Hirnparenchym zeigen, ähnlich den Gliomen. Dies gilt insbesondere für Lungenkarzinommetastasen (SCLC und NSCLC) und für Melanom-Metastasen. Es ist deshalb nicht erstaunlich, dass die Systemtherapie in der Infiltrationszone nicht wirken kann, weil dort die BHS noch intakt ist (6). Ein weiteres Problem für die Systemtherapie, besonders für gezielte Therapien, ist die «branched evolution» von Metastasen im Gehirn. Der Primärtumor und Hirnmetastasen zeigen genetisch unterschiedliche Alterationen (sogenannte «private Mutationen»), welche wiederum nicht identisch sein müssen mit Metastasen in der Peripherie, die somit kein gut zugängliches Surrogat darstellen für eine Therapiewahl (7). Hirnmetastasen scheinen unter sich aber dieselben Alterationen zu haben. Die Konkordanz von Driver-Mutationen bei Primärtumoren und deren Hirnmetastasen ist unterschiedlich. Sie ist höher bei BRAF-mutierten Melanomen und ALK positiven NSCLC als bei EGFR-mutierten NSCLC und niedriger beim Hormonrezeptor Status oder HER2 Status beim Mammakarzinom.

TAB. 2 Molekular ergänzte Lung-molGPA (2)

		Score		
Prognostische Faktoren	0	0.5	1.0	
Alter (Jahre)	≥70	<70	n/a	
KPS	<70	80	90–100	
ECM	vorhanden			nicht vorhanden
Anzahl Hirnmetastasen	> 4	1–4	n/a	
Genstatus	EGFR neg/unk, ALK neg/unk	n/a	EGFR pos oder ALK pos	

KPS: Karnofsky Performance Status, ECM: Erkrankung ausserhalb des ZNS, neg: negativ, unk: unbekannt; n/a: not applicable

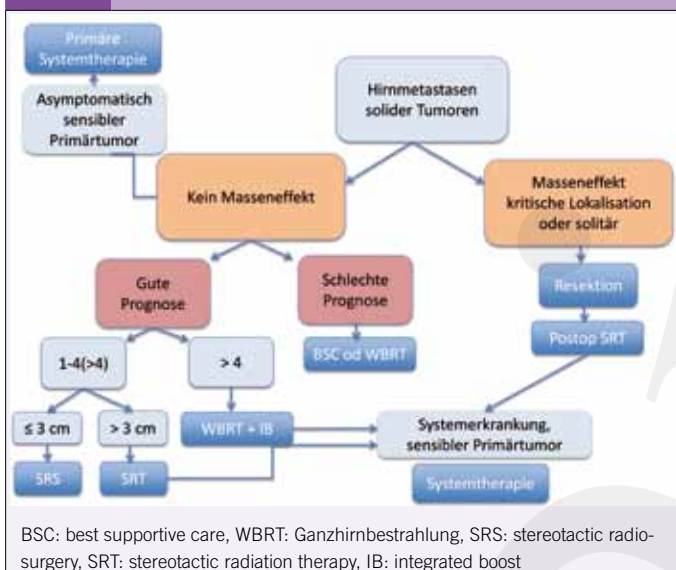
Sperduto P et al. (2)

TAB. 3 RANO Response-Kriterien bei Hirnmetastasen (3)

	Komplettes Ansprechen	Partielles Ansprechen	Stabile Krankheit	Progrediente Krankheit
Target Läsionen	Keine	≥30% Abnahme der Summe des längsten Diameters aller Target Läsionen	<30% Abnahme, aber <20% Zunahme des längsten Diameters	≥20% Zunahme der Summe des längsten Diameters zum Nadir
Nicht-Target Läsionen	Keine	Stabil oder kleiner	Stabil oder kleiner	Progredient
Neue Läsionen	Keine	Keine	Keine	Vorhanden
Kortikosteroide	Keine	Stabil oder weniger	Stabil oder weniger	n/a
Klinischer Status	Stabil oder verbessert	Stabil oder verbessert	Stabil oder verbessert	Schlechter
Erforderliche Kriterien	Alle	Alle	Alle	Ein Kriterium genügt

n/a: not applicable

ABB. 1 Algorithmus des primären Managements von Hirnmetastasen



gestellt wird dies an den günstigen Verläufen beim ALK positiven NSCLC, wo das mediane Überleben mit Hirnmetastasen bereits 4 Jahre erreicht hat (8).

Medikamente, welche am Gefässkompartiment angreifen, wirken unabhängig von einer intakten BHS. Für Bevacizumab gibt es inzwischen genügend Evidenz, dass keine Sicherheitsprobleme bei Hirnmetastasen bestehen, in Einzelfällen kann eine längerdauernde Symptomfreiheit erreicht werden durch Beeinflussung des Hirnödems und von Radionekrose.

Outlook

Die optimale Sequenz der Therapiemodalitäten und die Verminderung von ZNS-Toxizität sind Gegenstand laufender Studien. Ob die in rascher Folge auf den Markt drängenden wirksameren Tyrosinkinasehemmer das Potential haben, bei Hochrisiko-Tumor-entitäten wie z.B. dem ALK positiven NSCLC prophylaktisch zu wirken, wird sich zeigen. Das ALK positive NSCLC tritt häufig bei jüngeren Nichtrauchern auf und weist bereits bei Diagnosestellung in bis zu 30% Hirnmetastasen auf, die Inzidenz erhöht sich dann auf über 70% in den ersten drei Jahren der Erkrankung. Immunotherapien zeigen erst präliminäre Resultate. Das Therapie-Monitoring und die Target-Suche über «liquid biopsies» (mit Vorteil aus dem Liquor) werden erforscht.

Dr. med. Silvia Hofer

Leitende Ärztin, Medizinische Onkologie Luzerner Kantonsspital
Spitalstrasse 31, 6000 Luzern 16
silvia.hofer@luks.ch

Interessenskonflikt: Die Autorin hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Das Gehirn wurde lange als immunprivilegiertes Ort betrachtet. Im Bereich des Choroidplexus gibt es aber ein sogenanntes «immunomodulating gate» über dessen Epithel selektiver Immunzelltransport stattfindet und zwar unabhängig von einem entzündlichen Zustand. Das sind die wichtigsten Erkenntnisse in letzter Zeit im Hinblick auf Erwartungen an eine erfolgreiche Systemtherapie. Während die Prophylaxe von Hirnmetastasen mit Systemtherapie schwierig bleibt und zur Zeit wahrscheinlich nur über eine bessere Kontrolle der Systemerkrankung erfolgen kann, richtet sich die Therapie von manifesten Hirnmetastasen nach der Sensibilität und den erworbenen Resistenzen des Primärtumors. Am eindrucklichsten dar-

Take-Home Message

- ◆ Eine Lokalthherapie (Resektion und/ oder stereotaktische Bestrahlung) ist geeignet für wenige und symptomatische Hirnmetastasen
- ◆ Eine Ganzhirnbestrahlung ist reserviert für multiple Metastasen und bei reduziertem Performance Status
- ◆ Eine Systemtherapie ist geeignet für asymptomatische Hirnmetastasen mit einem sensiblen Primärtumor (v.a. bei behandelbaren molekularen Alterationen) und bei extrakranieller Erkrankung nach erfolgreicher Lokalthherapie
- ◆ Best supportive care ist zu überlegen bei reduziertem Performance Status bzw. schlechtem DS-GPA Score

Messages à retenir

- ◆ Un traitement local (résection et / ou radiothérapie stéréotaxique) est approprié pour un petit nombre et des métastases cérébrales symptomatiques
- ◆ L'irradiation totale du cerveau est réservée pour de multiples métastases et un état de performance réduit
- ◆ Une thérapie de système est adaptée à des métastases cérébrales asymptomatiques avec une tumeur primaire sensible (avant tout avec des altérations moléculaires qui peuvent être traitées) et lors d'une maladie extracrânienne après un traitement local efficace
- ◆ Best supportive care est à considérer lors d'un état de performance réduit ou un score DS-GPA mauvais

Literatur:

1. Sperduto PW, Kased N, Roberge D et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2012; 30(4):419-425.
2. Sperduto PW, Yang T.J., Beal K et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases. An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncology.* Published online November 17, 2016
3. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncology* 2015; 16 e270-278
4. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):134-141
5. Brown PD, Jaeckle K, Ballmann KV et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(4):401-409
6. Siam L, Bleckmann A, Chaung HN et al. The metastatic infiltration at the metastasis/brain parenchyma-interface is very heterogeneous and has a significant impact on survival in a prospective study. *Oncotarget.* 2015;6(30):29254-29267
7. Brastianos PK, Carter SL, Santagata S et al. Genomic Characterization of Brain Metastases Reveals Branched Evolution and Potential Therapeutic Targets. *Cancer Discovery* 2015; 5(11): 1164-1177
8. Johung KL, Yej N, Desai NB et al. Extended Survival and Prognostic Factors for Patients with ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis *J Clin Oncol.* 2016;34(2):123-129