

Onkologisches Management bei Hirnmetastasen

Prognoseeinschätzung und heutige Therapiestrategien

Hirnmetastasen treten bei einem Fünftel aller Patienten mit soliden Tumoren auf. Das therapeutische Vorgehen hängt von der Gesamtprognose ab, der Performancestatus ist dabei der wichtigste Faktor. Bei Patienten mit günstiger Prognose steht die lokale Kontrolle der Hirnmetastasen mittels Chirurgie und Strahlentherapie, bei Patienten mit ungünstiger Prognose die palliative Symptomkontrolle im Vordergrund.

SILVIA HOFER, ANDREAS HOTTINGER



Silvia Hofer



Andreas Hottinger

Hirnmetastasen sind mit einem Anteil von 50% die häufigsten intrakraniellen Tumoren beim Erwachsenen. Sie treten schätzungsweise bei 20% aller Patienten mit soliden Tumoren auf. Das Risiko für die kraniale Metastasierung ist am höchsten bei Patienten mit

- ▲ Bronchuskarzinomen
- ▲ Mammakarzinomen
- ▲ Melanomen
- ▲ Nierenzellkarzinomen
- ▲ gastrointestinalen Tumoren.

Prognoseeinschätzung

Das mediane Überleben beim unbehandelten Patienten mit Hirnmetastasen beträgt 1 bis 2 Monate. Günstig für den Krankheitsverlauf sind ein guter Karnofsky-Performance-Status (KPS) (Tabelle 1), ein jüngeres Alter und die Kontrolle der extrakraniellen Er-

krankung. Eine unkontrollierte Systemerkrankung ist hauptverantwortlich für die schlechte Prognose der Patienten mit Hirnmetastasen.

Um die Heterogenität von Patienten mit Hirnmetastasen hinsichtlich ihrer Prognose besser zu erfassen, wurde kürzlich aus einer grossen multizentrischen Datenbank (n = 4259) für sechs häufig ins ZNS metastasierende Tumorentitäten ein Punktescore mit den Faktoren *Alter*, *KPS*, *extrakranielle Metastasen* und *Zahl der Hirnmetastasen* definiert (Tabelle 2 und 3). Anhand der Punktezahl kann das mediane Überleben geschätzt werden.

Diagnosespezifische prognostische Gruppen werden möglicherweise die 1997 beschriebenen drei RPA (= recursive partitioning analysis)-Prognosegruppen ersetzen, welche die Anzahl der Metastasen und die Tumorentität nicht berücksichtigen (1). Für das Mammakarzinom wurden bereits Prognosesubtypen definiert (Tabelle 4 und 5) (2, 3). Das neue Instrument ist für die Planung von therapeutischen Aktivitäten nützlich und wird künftig zur Stratifizierung von Patienten in klinischen Studien verwendet werden können.

Eigene Erfahrung zeigt aber, dass der KPS als einziger prognostischer Faktor beispielsweise beim gastrointestinalen Karzinom die Prognose überschätzen kann. Validierungen der neuen Prognosegruppen werden durchgeführt.

Diagnose und Differenzialdiagnose mit moderner Bildgebung

Symptome von Hirnmetastasen sind unspezifisch, von der Lokalisation abhängig, können auch nur diskret vorhanden sein. Klinisch finden sich häufig fokale Befunde (epileptische Anfälle, mentale Veränderungen

Summary

Brain metastases: prognostic factors and treatment strategies

Brain metastases are a common manifestation of malignancy affecting approximately 20% of patients with solid tumours. Performance status, age and the presence and activity of systemic disease have been identified as prognostic factors. Local treatment approaches such as surgery, radiosurgery or combined treatment are best reserved for a subset of patients with few brain metastases and controlled systemic disease. In patients with disseminated disease, the primary aim of management is palliative and can be achieved most effectively by whole brain radiation therapy. In patients with oligosymptomatic brain metastases from chemosensitive primary tumours such as small cell lung cancer and germ cell tumors chemotherapy may be an appropriate first line treatment. In principle, systemic treatment for brain metastases should be guided according to sensitivity or resistance to the drug of its primary tumour.

Key words: brain metastases, prognostic factors, treatment

gen, Paresen) und unspezifische Hirndrucksymptome. Kopfschmerzen (typischerweise am Morgen) treten bei bis zu 50% der Patienten auf.

Die Magnetresonanztomografie (MRT) mit Kontrastmittel ist das Mittel der Wahl zur Darstellung und zur Differenzialdiagnose von Hirnmetastasen. Sie ist deutlich sensitiver als die Computertomografie (CT) für den Nachweis multipler und kleiner Metastasen und auch bezüglich von Läsionen der hinteren Schädelgrube. Die CT erfasst die Mehrzahl symptomatischer Hirnmetastasen und hat ihre Rolle in der Notfallmedizin. *Multiple Läsionen, die Nähe zur «grey-white matter junction» sowie fehlende Hinweise für eine Infiltration ins Hirngewebe grenzen bildgebend Hirnmetastasen von primären Hirntumoren ab.* Intraläsionale Blutungen können bei Metastasen von Melanomen, Nierenzellkarzinomen und Choriokarzinomen auftreten.

Differenzialdiagnostisch müssen Hirnmetastasen von primären Hirntumoren (Abbildung 1), infektiösen Prozessen, progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML), Demyelinisierung, paraneoplastischen Phänomenen, Hirninfarkten oder -blutungen und Therapiefolgen wie Radionekrose unterschieden werden. Die MR-Spektroskopie, diffusionsgewichtete MR-Sequenzen (Abbildung 2) und die Positronemissionstomografie (PET) können die Differenzialdiagnose weiter einschränken. Im Zweifelsfall oder bei unbekanntem Primärtumor ist eine histopathologische Diagnosestellung (mittels Resektion oder stereotaktischer Biopsie) erforderlich, sofern die Läsion neurochirurgisch zugänglich ist.

Therapiestrategien

Das therapeutische Vorgehen hängt von der Gesamtprognose ab (vgl. Tabellen 2–5); dabei sind die Kontrolle der systemischen Erkrankung, das Alter und der KPS (Tabelle 1) die wichtigsten Faktoren. Bei Patienten mit günstiger Prognose steht die lokale Kontrolle der Hirnmetastasen mittels Chirurgie und Strahlentherapie (Ganzhirn- oder stereotaktische Radiotherapie) im Vordergrund. Bei Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren steht die entsprechende Symptomkontrolle im Sinne der Palliation im Zentrum. Die Therapieplanung soll,

Tabelle 1:

Karnofsky-Performance-Score (KPS) in Prozent und entsprechender ECOG-Score 0 bis 5

100%	ECOG = 0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
90%	ECOG = 0	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
80%	ECOG = 1	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
70%	ECOG = 1	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60%	ECOG = 2	Einige Hilfestellung nötig, selbstständig in den meisten Bereichen.
50%	ECOG = 2	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40%	ECOG = 3	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
30%	ECOG = 3	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
20%	ECOG = 4	Schwer krank. Intensive medizinische Massnahmen erforderlich.
10%	ECOG = 4	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0%	ECOG = 5	Tod.

Tabelle 2:

Diagnosespezifische prognostische Faktoren für neu diagnostizierte Hirnmetastasen (nach Sperduto et al., 2010)

Punktescore	0	0,5	1	2	3	4	Maximale Punktezahl
NSCLC/SCLC							4
- Alter	> 60	50-60	< 50				
- KPS	< 70	70-80	90-100				
- Extrakranielle Metastasen	ja		nein				
- Zahl der Hirnmetastasen	> 3	2-3	1				
Melanom/Nierenzellkarzinom							4
- KPS	< 70		70-80	90-100			
- Zahl der Hirnmetastasen	> 3		2-3	1			
Mamma-/gastrointestinale Karzinome							4
- KPS	< 70		70	80	90	100	

Tabelle 3:

Medianes Überleben (Monate) nach Tumorentität und diagnose-spezifischen prognostischen Faktoren (nach Sperduto et al., 2010)

Gesamtzahl der Punkte (errechnet aus Tab. 1)	0-1	1,5-2,5	3	3,5-4
NSCLC	3	6,5	11,3	14,8
SCLC	2,8	5,3	9,6	17
Melanom	3,4	4,7	8,8	13,2
Nierenkarzinom	3,3	7,3	11,3	14,8
Mammakarzinom	6,1	9,4	16,9	18,7
Gastrointestinale Karzinome	3,1	4,4	6,9	13,5

wenn immer möglich, interdisziplinär besprochen werden (Abbildung 3).

Symptomatische Behandlung

Das durch Hirnmetastasen induzierte vasogene Ödem spricht auf Steroide innert Stunden an. Dexamethason wird wegen seiner fehlenden mineralokortikoiden Wirkung am häufigsten eingesetzt. Nebenwirkungen sind häufig und schwer-

wiegend mit proximaler Myopathie, peripheren Ödemen, Hyperglykämie, Gewichtszunahme, Psychose, avaskulären Nekrosen, Spontanfrakturen in der Wirbelsäule und erhöhtem Infektrisiko. Deshalb sollte immer die niedrigste wirksame Dosis angestrebt werden.

Patienten unter längerer Therapie sollten eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis Jirovecii*-Pneumonie erhalten (z.B. Sulfa-

Tabelle 4:

Mammakarzinom-Subtypen und prognostischer Index bei Hirnmetastasen (nach Sperduto, 2011)

Punkte	0	0,5	1	1,5	2	Maximale Punktzahl 4
KPS	< 50	60	70-80	90-100		
Genetischer Subtyp	basal		Luminal A	HER2	Luminal B	
Alter	> 60	< 60				

Tabelle 5:

Mammakarzinom-Subtypen und medianes Überleben (Monate) mit Hirnmetastasen (nach Sperduto, 2011)

Punkte	0-1	1,5-2,0	2,5-3,0	3,5-4,0
Medianes Überleben	3,4	7,7	15,1	25,3

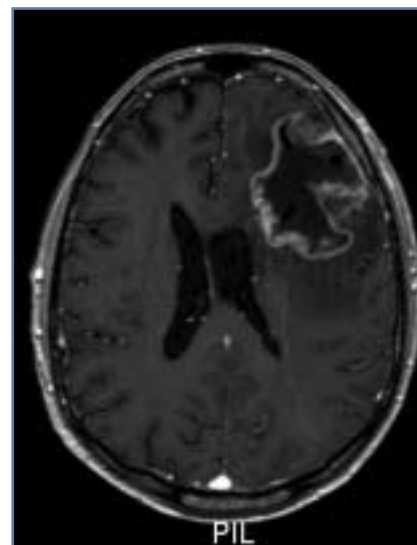


Abbildung 1: 52-jähriger Patient mit bekanntem metastasierendem Hypopharynxkarzinom, mit neu aufgetretenen epileptischen Anfällen. Die Läsion links frontal kann morphologisch einer einzelnen Metastase oder einem hirneigenen Tumor entsprechen. Mit einer MR-Diffusionssequenz (nicht gezeigt) konnte ein Abszess ausgeschlossen werden. Auf eine Histologiegewinnung wurde aufgrund der Gesamtsituation verzichtet.

methoxazol 400 mg, Trimethoprim 80 mg, 1 Tbl., 3-mal/Woche). Vor Absetzen des Dexamethasons empfiehlt sich der Ausschluss einer sekundären Nebenniereninsuffizienz.

Die routinemässige Gabe einer antiepileptischen Prophylaxe wird durch die vorhandene Datenlage *nicht* gestützt. Es ist zu beachten, dass Zytochrom-P-450-induzierende Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Oxcarbazepin) den Metabolismus einiger Chemotherapeutika und neuerer biologischer Substanzen (z.B. Tyrosinkinasehemmer) beeinflussen können (4).

In zwei randomisierten Studien wurde die Überlegenheit der Resektion, der eine Ganzhirnbestrahlung (G-RT) folgt, gegenüber der alleinigen G-RT bezüglich rückfallfreien Überlebens nachgewiesen (5, 6). In zwei weiteren randomisierten Studien (7, 8) konnte die G-RT nach lokaler Therapie (Chirurgie oder stereotaktische Radiochirurgie, SRS) zwar die lokale Tumorkontrolle verbessern, ohne jedoch das Gesamtüberleben zu beeinflussen, wobei die Patientenzahl für diesen Endpunkt zu klein war. Eine grössere EORTC-Studie zeigte, dass bei ins-

gesamt 359 Patienten mit 1 bis 3 Hirnmetastasen und kontrollierter Systemerkrankung die G-RT nach lokaler Therapie (Chirurgie oder SRS) zu weniger lokalen intrakraniellen Rezidiven führte, jedoch keinen Einfluss auf die Zeit bis zum Verlust der Unabhängigkeit oder auf das Gesamtüberleben hatte (9). Aufgrund dieser

Lokale Metastasentherapie – bei günstigen Prognosefaktoren

Bei Patienten mit günstigen prognostischen Faktoren steht die lokale Kontrolle der Hirnmetastasen mittels Chirurgie und Ganzhirn- oder stereotaktischer Strahlentherapie im Vordergrund.

Chirurgie

Die Chirurgie spielt eine Rolle bei Patienten mit wenigen (≤ 3) und sehr grossen symptomatischen Hirnmetastasen sowie zur histologischen Diagnosestellung. Metastasen von Tumoren, die sehr gut auf eine Systemtherapie ansprechen (z.B. kleinzellige Bronchuskarzinome oder Keimzelltumoren) werden primär systemisch behandelt. Der Metastasenresektion kann eine Bestrahlung folgen.

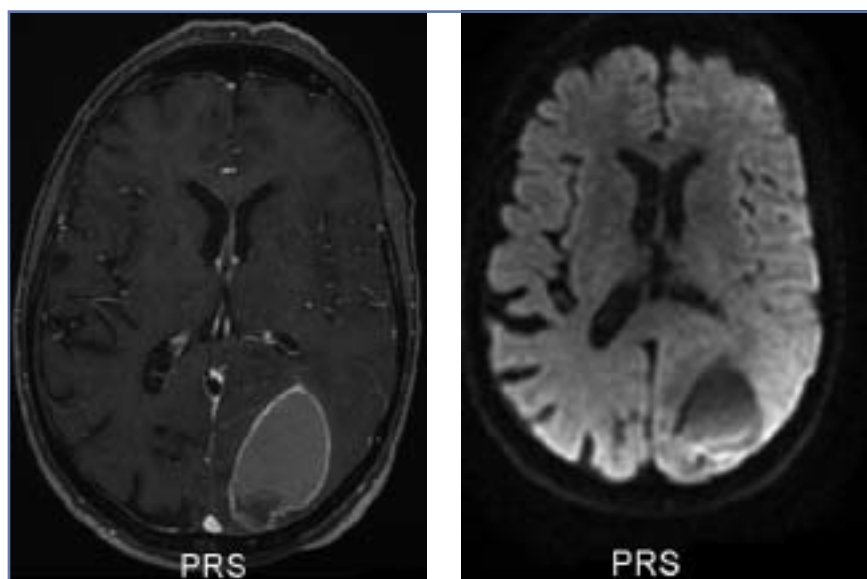


Abbildung 2: 75-jährige Patientin mit bekanntem metastasierendem Mundhöhlenkarzinom. Die Läsion links parieto-okzipital entspricht einer histologisch gesicherten eingbluteten Metastase. Mit der MR-Diffusionssequenz (rechtes Bild) konnte ein Abszess ausgeschlossen werden.

Datenlage kann eine lokale Therapie (Resektion oder SRS) von einer G-RT gefolgt werden oder diese bis zur Progression aufgeschoben werden. Im zweiten Fall sind engmaschige bildgebende Kontrollen notwendig (z.B. MRI alle 3 Monate).

Stereotaktische Radiochirurgie

Die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) mittels Linearbeschleuniger (LINAC) oder Gamma-Knife (multiple Kobalt-60-Quellen) wird bei Hirnmetastasen als Alternative zur konventionellen chirurgischen Resektion angewendet. Sie wird als primäre Behandlung einzelner Läsionen mit einem Durchmesser bis zu 3 cm beziehungsweise Volumina bis zu 25 cm³ eingesetzt. Die lokale Kontrollrate ist gut. Frühkomplikationen nach SRS treten in etwa 10% auf und bestehen in ödembedingten Kopfschmerzen, neurologischen Ausfällen und epileptischen Anfällen. Spät komplikationen in Form einer Radionekrose treten in Abhängigkeit vom Bestrahlungsvolumen in 5% auf. In der Rezidivtherapie (auch nach vorausgehender konventioneller Bestrahlung) hat sich die SRS etabliert.

Konventionelle Strahlentherapie

Für die meisten Patienten mit multiplen Hirnmetastasen ist die Ganzhirnbestrahlung (G-RT) eine wirksame palliative Therapie (Abbildung 1). Die G-RT verlängert das Gesamtüberleben auf das Zwei- bis Dreifache im Vergleich zur alleinigen Palliativtherapie. Bei der G-RT werden üblicherweise 30 Gy in zehn Fraktionen appliziert. Bisherige Versuche, den Effekt der Radiotherapie durch radiosensibilisierende Substanzen zu steigern (z.B. Temozolomid oder Motexafin Gadolinium) waren nicht erfolgreich. Eine G-RT, der ein stereotaktischer Boost folgt, lohnt sich hinsichtlich eines verlängerten Überlebens nur im Falle einer einzelnen Hirnmetastase und bei gutem KPS (10). Langzeitüberlebende nach G-RT entwickeln gelegentlich radiologische Veränderungen im MRT (Leukenzephalopathie, kortikale Atrophie), die mit klinischen Symptomen (Gedächtnisstörungen bis Demenz, Gangstörungen, Urininkontinenz) verbunden sind. Die prophylaktische Ganzhirnbestrah-

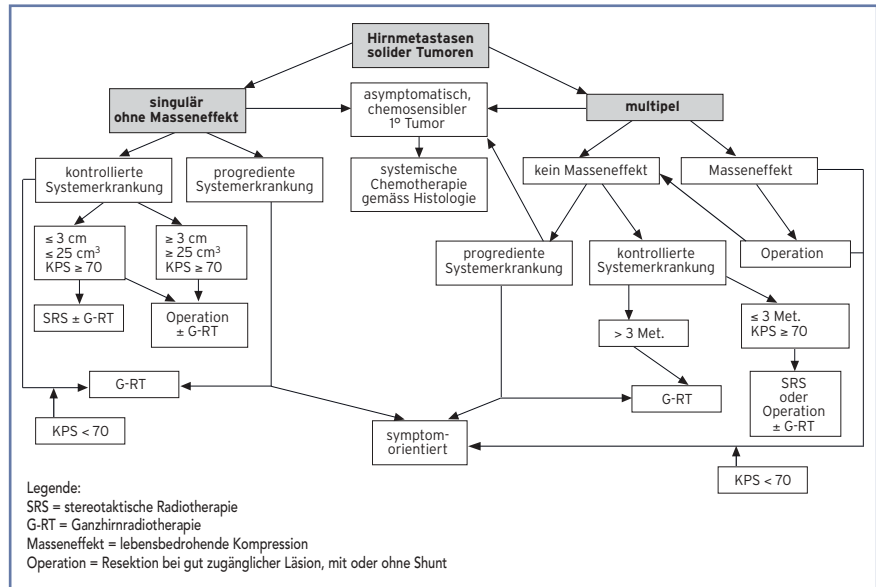


Abbildung 3: Algorithmus für das therapeutische Vorgehen bei Hirnmetastasen solider Tumoren

lung (PCI= prophylactic cranial irradiation) wird beim kleinzelligen Bronchuskarzinom sowohl in den Stadien «limited» als auch «extensive disease» in Betracht gezogen, vorausgesetzt, der Tumor ausserhalb des ZNS hat auf die Chemotherapie angesprochen (11, 12).

Extrakranielle Metastasen oder sehr chemosensible Tumoren

Systemtherapie

Eine intakte Blut-Hirn-Schranke (BHS) ist für die meisten Zytostatika undurchlässig. Eine Kontrastmittelaufnahme in die Tumorkläsion weist jedoch auf eine zumindest teilweise durchlässige BHS hin (13). Responderaten von Hirnmetastasen auf eine Systemtherapie sind vergleichbar mit denjenigen entsprechender extrakranieller Metastasen. Die meisten Patienten mit Hirnmetastasen von soliden Tumoren weisen gleichzeitig systemische Metastasen auf und profitieren daher von einer Systemtherapie. Die Wahl der therapeutischen Substanz richtet sich nach der Sensitivität des Primärtumors und berücksichtigt die Resistenzlage nach erfolgten Vortherapien.

Indikationen zur Systemtherapie

Obwohl eine Systemtherapie in der Regel nicht als primäre Behandlungsmöglichkeit gegen Hirnmetastasen gewählt wird, gibt es Situationen, wo sie einen

Stellenwert hat, insbesondere bei neu diagnostizierten chemo-naiven Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms (14) oder bei Keimzelltumoren (15). Beim Mammakarzinom mit nicht symptomatischen und kleineren Hirnmetastasen kann ebenfalls eine Chemo- oder Hormontherapie als erste Therapieoption gewählt werden. Auch beim nichtkleinzelligen Bronchuskarzinom (NSCLC) gibt es Daten zur primären Systemtherapie bei nicht operablen Hirnmetastasen (16, 17).

Merkmale

- ▲ **Eine präzise histologiespezifische Prognoseeinschätzung** erlaubt eine bessere Therapieplanung.
- ▲ **Der KPS, das Alter und die extrazerebrale Erkrankung** bestimmen im Wesentlichen den Krankheitsverlauf bei Hirnmetastasen.
- ▲ **Bis zu drei Hirnmetastasen** qualifizieren für eine lokale Therapie (Chirurgie oder stereotaktische Radiotherapie); eine nachfolgende Ganzhirnbestrahlung kann bis zu einem weiteren Progress im Gehirn aufgeschoben werden – das Gesamtüberleben wird dadurch nicht beeinflusst.
- ▲ **Asymptomatische Hirnmetastasen** von chemosensiblen Tumoren können primär mit einer Systemtherapie behandelt werden.

Fallberichte und kleinere Serien geben Hinweise auf das Tumoransprechen von Hirnmetastasen auf zielgerichtete Therapien (z.B. EGFR-Tyrosinkinasehemmer, gegen HER1 und HER2 gerichtete Therapien sowie Angiogenesehemmer). Die Indikation für deren Einsatz richtet sich nach der Empfindlichkeit des Primärtumors (18). Für Patienten mit B-RAF-mutierten Melanometastasen im Gehirn sind Studien mit den entsprechenden Inhibitoren offen (Kontaktinweis: Prof. R. Dummer, Dermatologische Klinik, USZ Zürich respektive Prof. O. Michielin, CePO, CHUV Lausanne). ▲

Dr. med. Silvia Hofer
(Korrespondenzadresse)
Klinik und Poliklinik für Onkologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich
E-Mail: silvia.hofer@usz.ch

Dr. med. Andreas F. Hottinger
Service d'Oncologie
Hôpitaux Universitaires de Genève
1211 Genève

Quellen:

1. Gaspar L, Scott C, Rotman M et al.: Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Oncol Biol Phys* 1997; 37: 745–51.
2. Sperduto P, Chao S, Sneed P et al.: Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4259 patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2010; 77(3): 655–61.
3. Sperduto PW, Shanley R, Luo X et al.: Effect of Tumor Subtype on Survival and the Graded Prognostic Assessment for Patients With Breast Cancer and Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Apr 14. (Epub ahead of print).
4. Breemen MS, Wilms E, Vecht C.: Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurology* 2007; 6: 421–30.
5. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al.: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494–500.
6. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM et al.: Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 33: 583–90.
7. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al.: Post-operative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain. A randomized trial. *JAMA* 1998; 280:1485–89.
8. Aoyama H, Shirato H, Tago M et al.: Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295(21): 2483–91.
9. 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: 134–41.
10. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al.: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 1665–72.
11. Auperin A, Arriagada R, Pignon J-P et al.: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341: 476–84.
12. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al.: Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(7): 664–72.
13. Gerstner E, Fine R.: Increased permeability of the Blood-Brain Barrier to chemotherapy in metastatic brain tumors: establishing a treatment paradigm. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2306–12.
14. Kristensen CA, Kristjansen PEG, Hansen HH.: Systemic chemotherapy of brain metastases from small cell lung cancer: A review. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1498–1502.
15. Krege S, Beyer J, Souchon R et al.: European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the european germ cell consensus group (EGCCCG: Part I and Part II) *European Urology* 2008; 53: 478–513.
16. Robinet G, Thomas P, Breton J et al.: Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Francais de Pneumo-Cancérologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann of Oncol* 2001; 12: 59–67.
17. Barlesi F, Gervais R, Lena H et al.: Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07–01). *Annals of Oncology* 2011; Febr. 14 (Epub ahead of print).
18. Tomasello G, Bedard P, De Azambuja E et al.: Brain metastases in HER2-positive breast cancer: the evolving role of lapatinib. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 2010; 75: 110–21.