

Multimodale Therapie von Hirnmetastasen

– dargestellt an einem Patienten mit metastasiertem Melanom

Das Langzeitüberleben hat sich für Patienten mit metastasiertem Melanom durch die Etablierung der zielgerichteten Therapien sowie Immuntherapien mit 5-Jahres-Überlebensraten von zirka 50% deutlich verbessert. Hirnmetastasen stellen jedoch weiterhin eine therapeutische Herausforderung dar. Wir berichten über einen 50-jährigen Patienten mit multiplen symptomatischen Hirnmetastasen bei Erst-diagnose.

MISBAH SHIREEN AHMED, FRIEDEGUND MEIER, STEFAN BEISSERT

SZO 2020; 5: 20–24.



Misbah Shireen
Ahmed

In der Vergangenheit lag das mediane Überleben für Patienten mit neu diagnostizierten Hirnmetastasen bei 2 bis 6 Monaten (1). Retrospektive Analysen sprechen für einen Überlebensbenefit unter multimodaler Therapie mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von über 20% (1). Wir berichten über einen 50-jährigen Patienten mit multiplen symptomatischen Hirnmetastasen bei Erstdiagnose. Nach Exstirpation einer symptomatischen Metastase wurde bei BRAF-V600E-Mutation eine Systemtherapie mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib eingeleitet. Hierunter zeigte sich ein rascher deutlicher Regress der zerebralen und extrazerebralen Metastasen. Nach 8 Wochen wurde die Systemtherapie auf eine Immuntherapie mit Nivolumab plus Ipilimumab umgesetzt. Kurz nach Therapie-

einleitung trat ein epileptischer Anfall auf, und die Hirnmetastasen zeigten sich wieder progredient. Zwei symptomatische Hirnmetastasen wurden reseziert, eine Ganzhirnradiotherapie mit Hippocampusschonung wurde eingeleitet und die Immuntherapie fortgesetzt. Aktuell erfolgt eine zielgerichtete Therapie mit Encorafenib und Binimetinib. 17 Monate nach Erstdiagnose befindet sich der Patient in gutem Allgemeinzustand ohne neurologische Defizite. Dieser Fallbericht bestätigt den retrospektiv beobachteten Überlebensbenefit für Patienten mit Hirnmetastasen unter multimodaler Therapie.

Das bessere Verständnis der molekularen Pathogenese des Melanoms und der Interaktionen zwischen Tumorzellen und dem Immunsystem führten in den letzten Jahren zu epochalen Entwicklungen in der Behandlung von Melanompatienten. Durch die Etablierung von zielgerichteten Therapien (BRAF-/MEK-Inhibitoren) und Immuntherapien (Anti-PD-1-Antikörper [anti-programmed cell death protein 1], Anti-CTLA-4-Antikörper [anti-cytotoxic T-lymphocyte associated antibody]) konnte das Langzeitüberleben der Patienten mit metastasiertem Melanom deutlich verbessert werden, sodass heute eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50% erreicht werden kann. Hirnmetastasen stellen jedoch weiterhin eine therapeutische Herausforderung dar. In der Vergangenheit lag das mediane Überleben der Patienten mit neu diagnostizierten Hirnmetastasen bei 2 bis 6 Monaten.

Fallbericht

Es wurde ein so weit gesunder 50-jähriger Patient mit einem sekundär generalisierten epileptischen Anfall in die neurochirurgische Notaufnahme eingewiesen. In der kranialen Computertomografie (cCT) zeigten sich mindestens sechs Hirnmetastasen. Das komplet-

ABSTRACT

Multimodality Treatment of Brain Metastases

Long-term survival has improved significantly for patients with metastatic melanoma through the establishment of targeted therapies and immunotherapies with 5-year survival rates of approximately 50%. However, brain metastases continue to pose a therapeutic challenge. In the past, median survival for patients with newly diagnosed brain metastases was 2–6 months (1). Retrospective analyses indicate a survival benefit under multimodal therapy with a 5-year survival rate of more than 20% (1).

We report on a 50-year-old patient with multiple symptomatic brain metastases at initial diagnosis. After extirpation of a symptomatic metastasis with a BRAF-V600E mutation a treatment with the BRAF inhibitor dabrafenib in combination with the MEK inhibitor trametinib was initiated. This showed a rapid regression of the cerebral and extracerebral metastases. After 8 weeks the systemic therapy was switched to immunotherapy with nivolumab plus ipilimumab. Shortly after initiation of therapy, an epileptic seizure occurred, and the brain metastases were again progressive. Two symptomatic brain metastases were resected, a whole brain radiotherapy with hippocampus sparing was initiated and the immunotherapy was continued. Now the patient receives a targeted therapy with encorafenib and binimetinib. 17 months after initial diagnosis the patient is in good general condition without neurological deficits. This case report confirms the retrospectively observed survival benefit for patients with brain metastases under multimodal therapy.

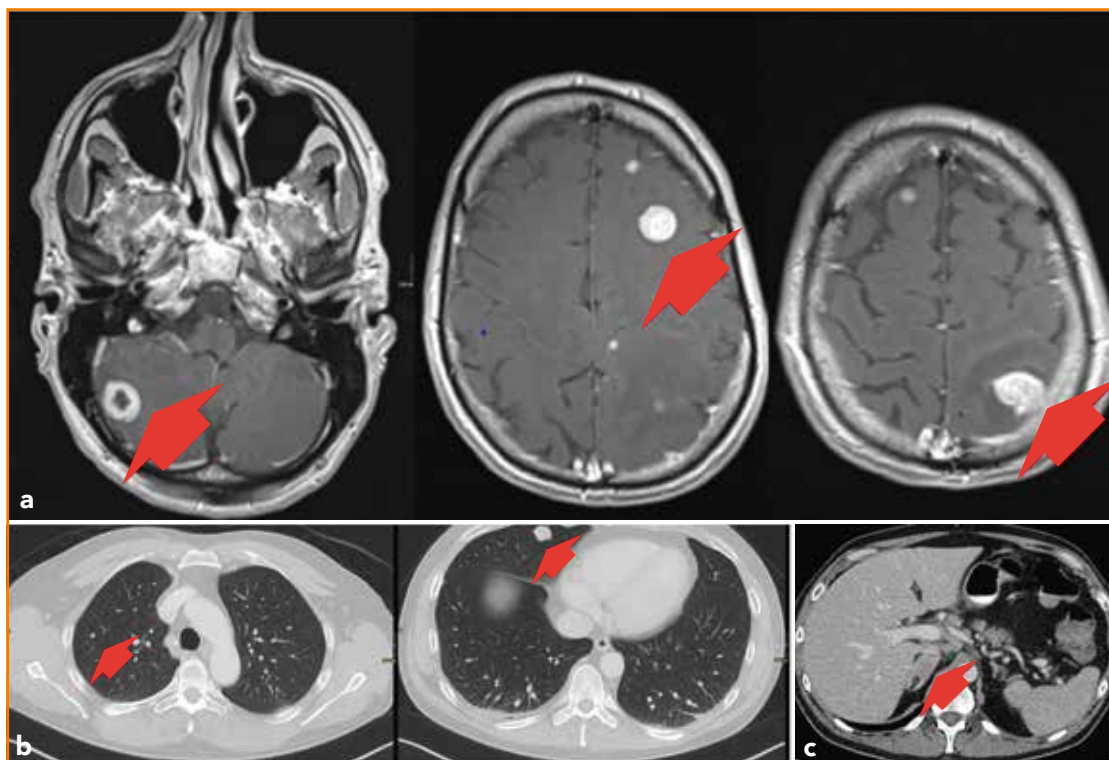


Abbildung 1: In der radiologischen Ausgangsbildgebung zeigen sich a exemplarisch einige der $n > 20$ Hirnmetastasen, b zwei pulmonale Metastasen sowie c eine Nebennierenmetastase rechts.

tierende Staging mittels kranialer Magnetresonanztomografie (cMRT) und Ganzkörper-Computertomografie (GK-CT) zeigte neben zwei pulmonalen und einer Nebennierenmetastase rechts über 20 Hirnmetastasen (Abbildung 1). Die in der Zwischenzeit exstirpierte Hirnmetastase postzentral links war mit einer Melanommetastase vereinbar, die eine BRAF-/V600E-Mutation aufwies. Unter BRAF-/MEK-Inhibitor-Therapie mit Dabrafenib und Trametinib zeigte sich innerhalb von 2 Monaten eine Normalisierung des Tumormarkers S100 sowie bildmorphologisch ein deutlicher Rückgang der Hirnmetastasen (Abbildung 2). Aufgrund von Hepatotoxizität mit deutlichem Anstieg der Transaminasen (ALAT > 35 -fach erhöht) wurden Dabrafenib und Trametinib pausiert und eine Therapie mit Prednisolon 100 mg und Budesonid 3 mg 3-mal täglich per os eingeleitet.

Nach Rückbildung der Leberwerte wurde nach 3 Wochen die Behandlung auf eine Immuntherapie mit Ipilimumab und Nivolumab umgesetzt. Etwa 4 Monate nach dem vorangegangenen epileptischen Anfall erlitt der Patient zwei weitere generalisierte epileptische Anfälle. Im Staging zeigten sich die Hirnmetastasen in Anzahl und Grösse progredient, ebenso die Nebennierenmetastase.

Nach Vorstellung im interdisziplinären Tumorboard wurde eine Ganzhirnbestrahlung mit Schonung des Hippocampus durchgeführt und die Immuntherapie mit Ipilimumab und Nivolumab fortgesetzt. Im Verlauf traten mehrere immunvermittelte Nebenwirkungen,

unter anderem eine Hepatitis Grad 4, auf, die sich unter Prednisolon und Infliximab zurückbildeten. Unter laufender Immuntherapie erfolgte die Resektion der therapierefraktären Nebennierenmetastase. Postoperativ entwickelte sich ein Ikterus bei beginnendem Leberversagen mit begleitender hepatischer Enzephalopathie, sodass eine intensivmedizinische Versorgung erforderlich wurde. Unter immunsuppressiver Therapie mit Methylprednisolon und Mycophenolat waren die pathologischen Leberwerte deutlich rückläufig.

In der Therapiepause zeigten sich drei progrediente Hirnmetastasen (eine im Thalamus, zwei im Sulcus centralis rechts), die mit stereotaktischer Einzelbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 20 Gy behandelt wurden. Zudem entwickelte der Patient einen Ileus, bei Dünndarmmetastasierung, der eine Ileumsegmentresektion erforderte.

Aktuell steht der Patient unter BRAF-/MEK-Inhibitor-Therapie mit Encorafenib und Binimetinib, worunter sich der Tumormarker S100 normalisierte.

Diskussion

75% der Patienten mit metastasiertem Melanom entwickeln im Verlauf Hirnmetastasen, die die häufigste Todesursache für Patienten mit metastasiertem Melanom darstellen (2).

Vor Einführung der neuen Systemtherapien standen für die Behandlung von Hirnmetastasen lediglich lokale Therapiemassnahmen wie Ganzhirnradio-

stereotaktische Radiotherapie sowie die operative Therapie zur Verfügung. Inzwischen wurden drei prospektive Phase-II-Studien und mehrere retrospektive Analysen durchgeführt.

Die COMBI-MB-Studie (3) untersuchte die Kombination des BRAF-Inhibitors Dabrafenib mit dem MEK-Inhibitor Trametinib. In die Kohorte A wurden Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem metastasierendem Melanom und asymptomatischen Hirnmetastasen ohne lokale Vortherapie eingeschlossen. Die Kohorte B schloss Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem Melanom und asymptomatischen Hirnmetastasen nach lokaler Vortherapie ein. In der Kohorte C waren Patienten mit seltenen BRAF-Mutationen. Die Kohorte D schloss Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen ein. In der Kohorte A wurde eine intrakranielle Ansprechrates von 58% erzielt. Die extrakranielle Ansprechrates war mit 55% ähnlich. Jedoch war die mediane Dauer des Ansprechens im Gehirn mit 6,5 Monaten kürzer als ausserhalb des Gehirns mit 10,2 Monaten. Bemerkenswert ist, dass Patienten in der Kohorte D mit symptomatischen Hirnmetastasen eine Ansprechrates im Gehirn von 59% erreichten, wobei die mediane Dauer des Ansprechens mit 4,5 Monaten besonders kurz war. Das mediane Gesamtüberleben betrug für die Patienten in der Kohorte A mit asymptomatischen Hirnmetastasen 10,8 Monate. Zusammengefasst erzielte der BRAF-Inhibitor Dabrafenib in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib ähnliche Ansprechrates im Gehirn und ausserhalb des Gehirns sowie ähnliche Ansprechrates bei asymptomatischen und symptomatischen Hirnmetastasen. Jedoch war die mediane Dauer des Ansprechens im Gehirn kürzer, insbesondere bei symptomatischen Hirnmetastasen.

In die CHECKMATE-Studie (4, 5) wurden Patienten mit Melanom und Hirnmetastasen in die Kohorte A (asymptomatische Hirnmetastasen) bzw. in die Kohorte B (symptomatische Hirnmetastasen) eingeschlossen. Die Patienten wurden mit dem Anti-PD1-Antikörper Nivolumab in Kombination mit dem Anti-CTLA4-Antikörper Ipilimumab alle 3 Wochen 4-mal gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab, behandelt. In der Kohorte A (asymptomatische Hirnmetastasen) wurde eine intrakranielle Ansprechrates von 54% erreicht, wobei die extrakranielle Ansprechrates ähnlich war. 87% der Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Auswertung ein anhaltendes Ansprechen. Die Überlebensrate betrug nach 18 Monaten 75%. In der Kohorte B (symptomatische Hirnmetastasen) erreichten die Patienten eine intrakranielle Ansprechrates von 16,7% und ein medianes Überleben von 8,7 Monaten. Eine hohe Anzahl von Patienten konnte aufgrund der raschen Verschlechterung des Allgemeinzustands nur eine Dosis Nivolumab und Ipilimumab erhalten. Mehr als 50% der Patienten

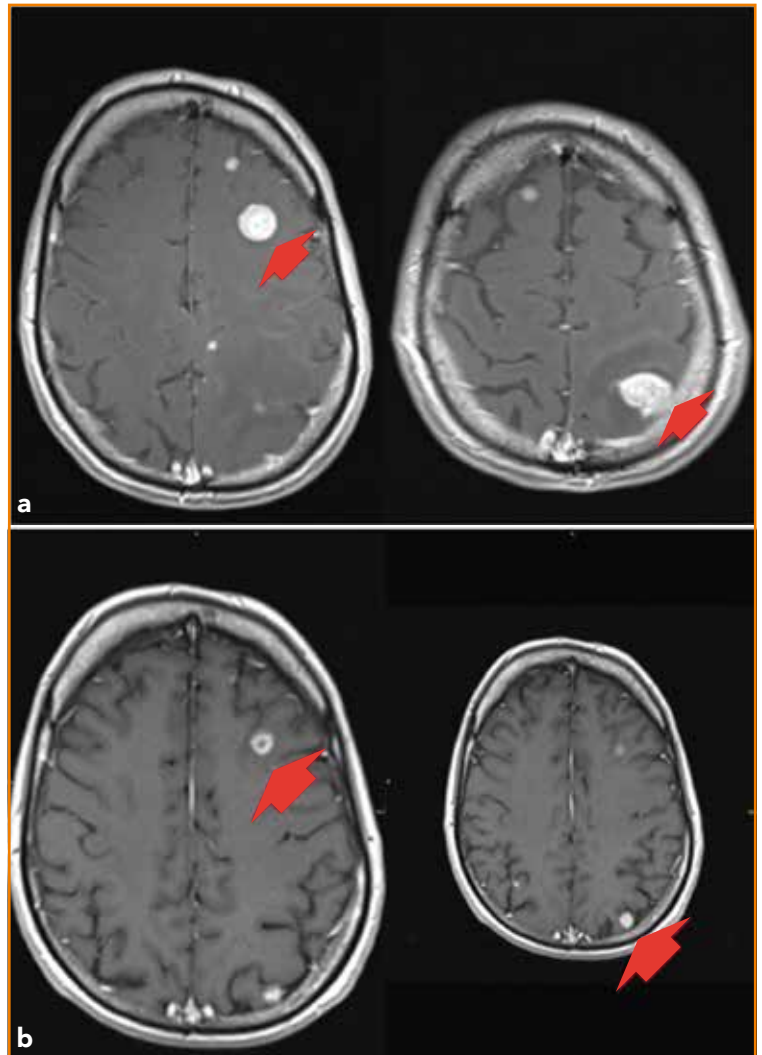


Abbildung 2: Regress der Hirnmetastasen unter zielgerichteter Therapie mit Dabrafenib und Trametinib: a Ausgangsbildgebung mittels MRT, b Verlaufsbildgebung mittels MRT nach 2-monatiger Therapie.

entwickelten unter Nivolumab und Ipilimumab schwere Nebenwirkungen.

Vergleichbare Ergebnisse erzielte die grosse ABC-Studie (6–8). In dieser Studie gab es drei Kohorten: In der Kohorte A wurden Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen ohne lokale Vortherapie mit Ipilimumab und Nivolumab behandelt. In der Kohorte B wurden Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen ohne lokale Vortherapie mit Nivolumab allein behandelt. In der Kohorte C erhielten Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen, lokaler Vortherapie oder leptomeningealen Metastasen eine Therapie mit Nivolumab. Die intrakraniellen Ansprechrates betrugen 51% (Kohorte A), 20% (Kohorte B) und 6% (Kohorte C). Die 3-Jahres-Überlebensraten betrugen 49% in der Kohorte A, 42% in der Kohorte B und 19% in der Kohorte C. Zusammengefasst erzielte der Anti-PD1-Antikörper Nivolumab in Kombination mit dem Anti-CTLA4-Antikörper Ipilimumab bei Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen

hohe Ansprechraten im Gehirn mit anhaltendem Ansprechen. Jedoch bleiben Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen weiterhin eine therapeutische Herausforderung.

Mehrere retrospektive Analysen legen nahe, dass die Kombination von stereotaktischer Radiochirurgie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren oder BRAF-/MEK-Inhibitoren die Kontrolle von Melanomhirnmetastasen verbessert und das Überleben ohne erhöhte Toxizität verlängert. In einer deutschen retrospektiven Studie wurden die Daten von 208 Patienten mit Melanom und Hirnmetastasen, die eine Strahlentherapie in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren oder BRAF-/MEK-Inhibitoren erhalten hatten, analysiert (9). 29% der Patienten hatten neurologische Symptome. Das beste Überleben wurde bei Patienten beobachtet, die mit stereotaktischer Radiochirurgie in Kombination mit Anti-PD-1-Antikörpern und Anti-CTLA-4-Antikörpern oder mit Anti-PD-1-Antikörpern allein behandelt wurden. Für diese Patienten betrugen die 1-Jahres-Überlebensraten 100% bzw. 70%. Bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen, die mit Ganzhirnradiotherapie in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt wurden, betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 33%.

Zurzeit laufen für Patienten mit Melanomhirnmetastasen prospektive Studien, die die Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren oder BRAF-/MEK-Inhibitoren mit stereotaktischer Radiochirurgie untersuchen.

Patienten mit Melanomhirnmetastasen, insbesondere mit symptomatischen Hirnmetastasen, stellen weiterhin eine therapeutische Herausforderung dar. Dennoch konnte in unserem Fallbericht gezeigt werden, dass eine interdisziplinäre multimodale Therapie eine Verlängerung des Überlebens erreichen kann. Hierbei muss eine stetige Therapieevaluation erfolgen. Zudem ist ein sorgfältiges, kompetentes, interdisziplinäres Nebenwirkungsmanagement für die Lebensqualität und den Therapieerfolg relevant. ■

Korrespondenzadresse

Dr. med. Misbah Shireen Ahmed

E-Mail: MisbahShireen.Ahmed@uniklinikum-dresden.de

Univ.-Prof. Dr. med. Friedegund Meier

Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Beissert

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Fetscherstrasse 74, D-01309 Dresden

Erstpublikation in *Akt Dermatol* 2020; 46: 228–231, die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autoren.

Interessenkonflikt: Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Referenzen:

1. Tio M et al.: Survival and prognostic factors for patients with melanoma brain metastases in the era of modern systemic therapy. *Pigment Cell Melanoma Res* 2018; 31: 509–515.
2. Kuske M et al.: Melanoma Brain Metastases: Local therapies, targeted therapies, immune checkpoint inhibitors and their combinations – chances and challenges. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19(4): 529–541.
3. Davies MA et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(7): 863–873.
4. Tawbi HA et al.: Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med* 2018; 379: 722–730.
5. Tawbi HA et al.: Efficacy and safety of the combination of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with symptomatic melanoma brain metastases (CheckMate 204). *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, 9501–9501.
6. Long GV et al.: Long-term outcomes from the randomized phase II study of nivolumab (nivo) or nivo + ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): Anti-PD1 brain collaboration (ABC). *Annals of Oncology* 2019; 30: v534.
7. Long GV et al.: Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 672–681.
8. Long GV et al.: A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): The Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35: 9508.
9. Rauschenberg R et al.: Impact of radiation, systemic therapy and treatment sequencing on survival of patients with melanoma brain metastases. *Eur J Cancer* 2019; 110: 11–20.