

# FORTBILDUNG

Ein Update

## Prognoseeinschätzung und Behandlung von Hirnmetastasen

Hirnmetastasen sind die häufigsten Neoplasien im ZNS und stellen eine ernste Komplikation bei Krebserkrankungen dar, mit wichtiger Beeinträchtigung von Prognose und Lebensqualität. Ganzhirnbestrahlung, stereotaktische Radiochirurgie und/oder Chirurgie gehören zu den Standardbehandlungen bei Hirnmetastasen. Je nach Histologie, vorheriger Tumorthherapie sowie Eigenschaften von Patient und Tumor, kann eine onkologische Systemtherapie in Betracht gezogen werden. Alle diese Behandlungen müssen jedoch einer gut ausgewählten Patientenpopulation vorbehalten bleiben, um das Überleben ohne Verringerung der Lebensqualität zu verbessern. Neue Tools zur Prognoseeinschätzung bei Patienten mit Hirnmetastasen wurden entwickelt, die nützlich bei der Wahl des therapeutischen Vorgehens sind.

Les métastases cérébrales sont les tumeurs les plus courantes dans le système nerveux central et représentent une complication grave du cancer, avec une restriction importante de la qualité de vie et du pronostic. Une irradiation encéphalique totale, la radiochirurgie, et/ou la chirurgie sont les traitements standard pour le contrôle de la croissance des tumeurs dans cette situation. Selon l'histologie, les traitements antérieurs, ainsi que les caractéristiques du patient et de la tumeur, la chimiothérapie systémique peut être envisagée. Tous ces traitements doivent être réservés à une population bien sélectionnée de patients afin d'améliorer la survie sans réduire la qualité. Des nouveaux outils pronostiques ont été élaborés pour aider les médecins à choisir la méthode la plus appropriée pour le traitement des métastases cérébrales.



Dr. med.  
Gianfranco A. Pesce  
Bellinzona

### Einführung

Hirnmetastasen (HM) sind eine häufige maligne Manifestation, welche 10-20% der Patienten mit soliden Tumoren betrifft (1). HM entwickeln sich üblicherweise im Rahmen eines bekannten primären oder metastatischen Tumors. Nur bei einem geringen Teil der Patienten ist das Auftreten von Hirnmetastasen die Erstmanifestation eines Malignoms. Das Vorhandensein von HM hat negative Auswirkungen auf den Funktionsstatus, die Qualität und die Länge des Überlebens der betroffenen Patienten (2, 3). Ganzhirnbestrahlung (WBRT) wurde während langer Zeit als Standard-Behandlung für die meisten Patienten in Betracht gezogen. Die Überlebenszeit mit dieser Behandlung bleibt jedoch mit einem Median von nur 3-6 Monate (4-7) bescheiden.

Für die therapeutische Entscheidungsfindung, sind Patienten- und Tumor-Eigenschaften sowie vorherige Therapien der systemischen Erkrankung zu berücksichtigen, und palliative Fragen müssen sorgfältig integriert werden. Daten aus grossen Studien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) konnten verschiedene prognostische Faktoren identifizieren, allen voran das Alter des Patienten und sein Performance-Status, die Kontrolle der systemischen Erkrankung, die Zahl der HM und die Histologie des Primärtumors (8, 9). Für ausgewählte Patienten mit guter Prognose und oligometastatischer Erkrankung kann ein intensiverer therapeutischer Ansatz unter Kombination von Chirurgie, Strahlentherapie

Modifiziert nach P. Wesseling, et al., 2007<sup>7</sup>

TAB. 1A Ursprung von Hirnmetastasen entsprechend dem Sitz des Primärtumors	
Primärtumor	Prozentualer Anteil an Hirnmetastasen
Atemwege	50
Brust	15
Haut/Melanom	11
Unbekannter Primärtumor	11

Modifiziert nach L. DeAngelis, et al., 2009<sup>1</sup>

TAB. 1B Inzidenz von Hirnmetastasen (%)		
Sitz des Primärtumors	Populationsbasierte Serien	
	J.S. Barnholtz-Sloan, et al. 2004 <sup>13</sup>	L.J. Schouten, et al. 2002 <sup>3</sup>
Lung	19.9	16.3
Brust	5.1	5
Niere	6.5	9.8
Melanom	6.9	7.4
Colon	1.8	1.2

according to Gaspar, et al., 1997<sup>8</sup>

TAB. 2 Recursive Partitioning Analysis (RPA), prognostische Klassifizierung		
RPA Klasse	Prognostische Faktoren	Medianes Überleben
I	Alter ≤ 65 Jahre	7.1 Monate
	KPS ≥ 70%	
	Primärtumor kontrolliert	
	Abwesenheit von extrakraniellen Metastasen	
II	Patienten qualifizieren	4.2 Monate
III	KPS < 70%	2.3 Monate
KPS=Karnofsky Performance Status; RPA= recursive partitioning analysis		

und Systemtherapie sinnvoll sein. Einige Patienten können von einer verlängerten Überlebenszeit profitieren (10-12). Es wird empfohlen, die Behandlungspläne in einem interdisziplinären Tumorboard unter Einbeziehung des Hausarztes des Patienten zu besprechen. Hier möchten wir einen Überblick über die aktuellen Behandlungsstandards auf der Basis jüngster Veröffentlichungen geben.

### Wissensgrundlagen

Die aktuelle Arbeit beruht auf einer aktualisierten Literaturrecherche, über spezialisierte Bücher, Cochrane Reviews und PubMed, die auf den Stichworten „Hirnmetastasen“, „Behandlung / Management von Hirnmetastasen“, „Strahlentherapie“, „Ganzhirnbestrahlung“, „Radiochirurgie“, „Chemotherapie“, „Chirurgie“, „zielgerichtete Therapie“ basiert. Ausserdem gründet unsere Übersicht auf persönlichen Erfahrungen und die Kommunikation mit Experten auf dem Gebiet.

### Epidemiologie

Die tatsächliche Inzidenz von Hirnmetastasen bleibt Gegenstand von Debatten und hängt von der Art der Auswertung ab. Sie treten schätzungsweise bei 20% aller Patienten mit soliden Tumoren auf. Das Risiko ist am höchsten bei Bronchial- und Mammakarzinomen,

Melanomen, Nierenzellkarzinomen und weniger häufig bei den gastrointestinalen Tumoren. Epidemiologische Charakteristika sind in Tabelle 1a und 1b zusammengefasst.

### Klinische Symptome und Diagnose

Krebspatienten, welche neurologische Symptome aufweisen, müssen sorgfältig auf das Risiko einer Metastasierung im ZNS beurteilt werden. Symptome variieren in Abhängigkeit von der Lokalisation und des Ausmasses der Metastasierung sowie vom umgebenden Ödem. Das klinische Bild kann das Vorliegen von Hirndruck (systemische Symptome mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Papillenödem) oder lokale Auswirkungen (beeinträchtigter Mentalstatus, Paresen, Ataxie, Verlust des Sehvermögens, Empfindungsstörungen) widerspiegeln. Oft kann sich die Krankheitsmanifestation akut präsentieren mit Anfällen oder einer intrazerebralen Blutung. Bei leptomeningealer Metastasierung klagen die Patienten häufig über neurologische Störungen, die nicht einer einzigen Stelle im Gehirn zugeordnet werden können. In diesen Fällen, wird eine MRT des Gehirns und der Wirbelsäule sowie eine Liquoruntersuchung (ggf. wiederholt) zur Diagnose führen.

Ein CT-Scan des Gehirns ist in der Notaufnahme angemessen, um grössere, symptomatische Metastasen oder eine intrazerebrale Blutung zu erkennen. Kleinere HM oder solche in der Nähe von Knochenstrukturen können aber übersehen werden. Genauer ist hier die MRT, derzeit werden 1,5 bis 3 Tesla MRT-Geräte verwendet (13). Eine Hirnmetastase wird als eine umschriebene Läsion in der T1 Wichtung hypo- und in der T2 Wichtung hyperintens erscheinen, mit regelmässiger, diffuser oder ringartiger Kontrastmittelanreicherung (Abb. 1). Blutungen können bei Hirnmetastasen jeglicher Herkunft beobachtet werden, treten aber häufiger bei Melanom- oder Nierenzellkarzinommetastasen auf. Zu beachten ist, dass in der MRT eine Melanom HM die Präsentation einer Blutung imitieren kann, hauptsächlich aufgrund des Vorhandenseins von Melanin.

### Prognosefaktoren

Anhand der Daten von 1200 Patienten aus Studien der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) wurden mit einer statistischen Methode (RPA, recursive partitioning analysis), drei prognostische Klassen (RPA classes I-III) identifiziert (Tab. 2 und Abb. 2). Diese drei RPA Klassen zeigten einen signifikanten Unterschied im Überleben nach der Diagnose von Hirnmetastasen. Die prognostischen Faktoren, welche den Verlauf der Patienten wesentlich beeinflussten, waren Alter, Karnofsky Performance Status (KPS) und systemischer Erkrankungsstatus. Das mediane Gesamtüberleben variierte von 2, 3 Monaten für Patienten der RPA-Klasse III und 7,1 Monate für Patienten der RPA Klasse I (8). Die Methode wurde in weiteren Studien validiert (14) und stellt seither ein nützliches und praktisches Instrument dar, um eine der Prognose angepasste Behandlung für den Patienten zu wählen, und eignet sich auch für die Stratifizierung der Patienten in prospektiven Studien. Andere prognostische Scores, wie der Score-Index für Radiochirurgie (SIR) oder die graduierte prognostische Analyse (GPA) wurden entwickelt, um zusätzliche prognostische Faktoren, wie die Anzahl und Histologie von HM, einzuschliessen (9, 15).

In 2012 berichtete P.W. Sperduto über einen neuen prognostischen Score für Patientinnen mit HM eines Mammakarzinoms: Alter von unter 60 Jahren, ein guter KPS von 90-100% und ein

genetischer Subtyp entweder Her2 positiv oder Luminal B erhielten die beste prognostische Punktzahl (3,5 bis 4), welche eine Überlebensrate von bis zu 25 Monaten ermöglichte (16).

Zu beachten ist, dass eine höhere Inzidenz von HM (bis zu 40% der Patientinnen) in der Subgruppe der HER2-positiven Mammakarzinome besteht und zwar unabhängig von einer Trastuzumab-Vorbehandlung (17–20). Ein triple negatives Mammakarzinom trägt ein ähnlich hohes Risiko, wobei HM besonders früh im Verlauf der Krankheit auftreten. Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung von HM beim Mammakarzinom sind Hormon-Rezeptor-negative und grosse Primärtumoren, ein positiver Lymphknoten Status, ein hohes Grading, Metastasen in Lunge oder Leber, und eine erhöhte LDH (21).

**Behandlungsmöglichkeiten von Hirnmetastasen**

**Lokale Therapiemöglichkeiten**

Die Strahlentherapie, entweder des ganzen Hirns (WBRT) oder stereotaktisch (SRS), ist eine nicht-invasive Methode mit palliativem oder selten kurativem Ziel. Die Chirurgie auf der anderen Seite ermöglicht eine unmittelbare Gewebsdekompression mit Linderung der Symptome und liefert zusätzlich Gewebe für die Aufarbeitung oder Bestätigung einer Histologie.

**Chirurgie**

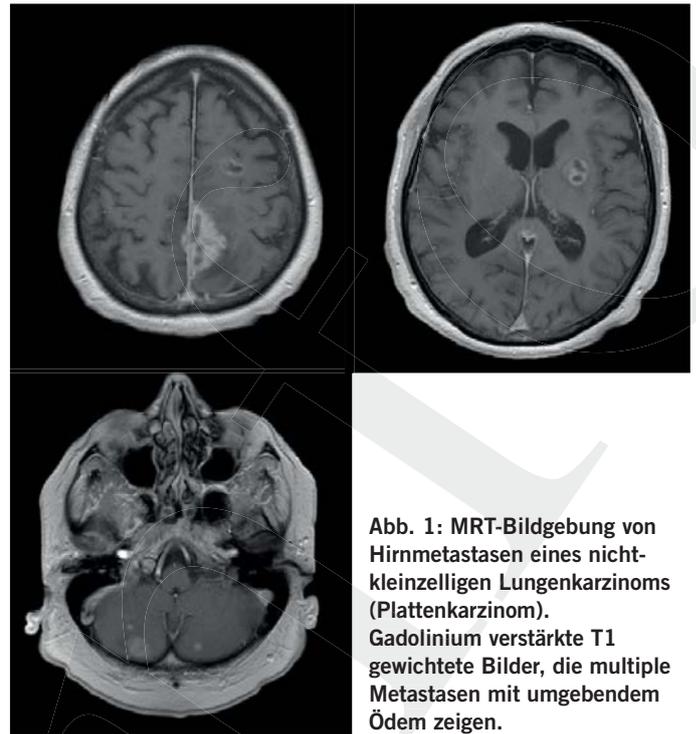
Die Chirurgische Entfernung von Hirnmetastasen ermöglicht eine schnelle Dekompression von normalem Hirngewebe, und eine optimale Palliation, vor allem, wenn Hirnmetastasen grossvolumig und in der hinteren Schädelgrube lokalisiert sind. Darüber hinaus eignet sich eine Operation bei Patienten, die eine histologische Diagnose benötigen, z.B. bei Metastasen eines unbekanntes Primärtumors oder beim Wiederauftreten von Metastasen nach einer langen Zeit der Kontrolle einer systemischen Erkrankung, bei Zweifel an einer Tumordiagnose oder sogar auch wenn kein geeigneter Ort für die Biopsie ausserhalb des Gehirnes vorhanden ist.

Die Operation verbessert das Überleben allein oder in Kombination mit einer Radiotherapie (11). Es ist wichtig zu beachten, dass Patienten mit einer singulären HM (eine HM mit vorhandener systemischer Erkrankung) oder eine „solitäre HM“ (eine einzelne HM ohne Hinweise auf eine systemische Erkrankung) normalerweise von der Operation profitieren, während die Operation für multiple Läsionen oder aktive systemische Erkrankung ( RPA-Klassen II-III) unzureichend belegt ist.

**Ganzhirnbestrahlung**

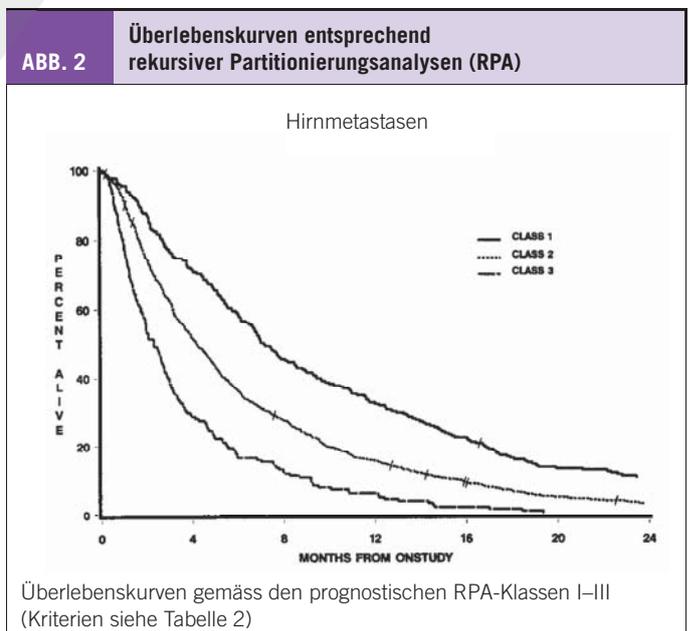
Die Ganzhirnbestrahlung (WBRT) galt lange als Standard der Versorgung von Patienten mit HM. Prospektive als auch retrospektive Studien RTOG (der Radiation Therapy Oncology Group) bestätigten die palliative Wirkung der WBRT und zeigten auch die Gleichwertigkeit verschiedener Radiotherapie Fraktionierungen auf das Überleben und die Verträglichkeit (22-24). Ein neueres Update einer Cochrane-Review über WBRT weist darauf hin, dass die Standard 30 Gy in 10 täglichen Fraktionen von 3 Gy im Vergleich zu jedem anderen Radiotherapie Regimen überlegen oder gleichwertig geblieben ist. Sogenannte Radio- Sensitizer können das Ergebnis bisher auch nicht verbessern. Ein stereotaktischer Boost hingegen kann die lokale Kontrolle einer WBRT verbessern, ohne jedoch das Überleben zu verbessern (4). Die alleinige supportive care kann für Patienten mit einem sehr schlechten Prognoseprofile eine bessere Palliation bedeuten (4).

Leider kann die Toxizität von WBRT in einem signifikanten Anteil von Patienten ganz erheblich sein, mit akuten Nebenwirkungen



**Abb. 1: MRT-Bildgebung von Hirnmetastasen eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Plattenkarzinom). Gadolinium verstärkte T1 gewichtete Bilder, die multiple Metastasen mit umgebendem Ödem zeigen.**

kungen wie Hautrötungen, Haarausfall, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Übelkeit und Erbrechen, die Wochen nach Abschluss der Radiotherapie andauern können. Diese Nebenwirkungen können sich negativ auf die bereits kurze Überlebenszeit von Patienten mit schlechter Prognose (z.B. RPA II-III) auswirken. Darüber hinaus können bei Patienten, die länger überleben (z.B. RPA I-Patienten), späte Radiotherapie folgen wie Strahlennekrose, Leuko-Enzephalopathie oder fokale Defizite auftreten, welche die neurologische Funktion und die Lebensqualität beeinträchtigen (3, 6). In jedem Fall muss die Gefahr von neuropsychologischen Folgeerscheinungen infolge WBRT gegenüber dem Risiko von neurokognitiven Beeinträchtigungen aufgrund von Progression oder Neuauftreten von HM abgewogen werden (25).



according to Gaspar, et al., 1997<sup>8</sup>

P.W. Sperduto, et al., 2008\*

**TAB. 3**    **Gradiertes prognostisches Scoring-System**

Faktoren	Score		
	0	0,5	1
Alter	>60	50-59	<50
KPS	70	70-80	80-100
Anzahl Hirnmetastasen	>3	2-3	1
Extrakranielle Metastasen	vorhanden	-	keine

Die Summe der Punkte in der Tabelle 3 (0–1) ergibt die entsprechende prognostische GPA Klasse, welche zu unterschiedlichen Überlebenskurven führt, wie in Abb. 3 dargestellt.  
KPS=Karnofsky performance score

Um das Auftreten von neuropsychologischen Defiziten zu begrenzen, sind Bestrebungen im Gange, mit neuen Radiotherapie-techniken (IMRT, Intensitätsmodulationsverfahren), unterschiedliche Dosierungen an verschiedene Gehirnregionen zu liefern und die Bestrahlung eloquenter Bereiche zu vermeiden (26, 27).

**Stereotaktische Radiochirurgie**

Stereotaktische Radiochirurgie mit einem Megavolt Linearbeschleuniger oder mit speziellen Einrichtungen wie CyberKnife® oder GammaKnife®, ist eine hochpräzise Bestrahlungstechnik, die in einer bis drei Fraktionen auf ein relativ geringes Volumen mit einer hohen Dosis pro Fraktion angewandt wird. Dadurch wird eine ablativ Wirkung auf das Tumorgewebe erzeugt, mit einem hohen Dosis-Gradienten zwischen Tumor und umgebendem Normalgewebe, das geschont wird (28). Um Lokalisationsfehler von weniger als 0,5-1 mm zu ermöglichen, bedient man sich der „bildgeführten Radiotherapie“ (IGRT). IGRT ist eine neuartige Technik, basiert auf hochpräziser Bildgebung, die auf einer Behandlungsanlage montiert ist und die es erlaubt, die Position des Patienten unmittelbar vor oder während der Bestrahlung zu überprüfen (29).

Eine stereotaktische Radiochirurgie, kann bei Patienten mit einzelnen (oder weniger als 4) Metastasen alleine eingesetzt wer-

den und ermöglicht eine hohe lokale Kontrolle von etwa 80% nach 1 Jahr. Als Boost nach Ganzhirnbestrahlung verbessert die stereotaktische Radiochirurgie die lokale Kontrolle, ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben (30, 31).

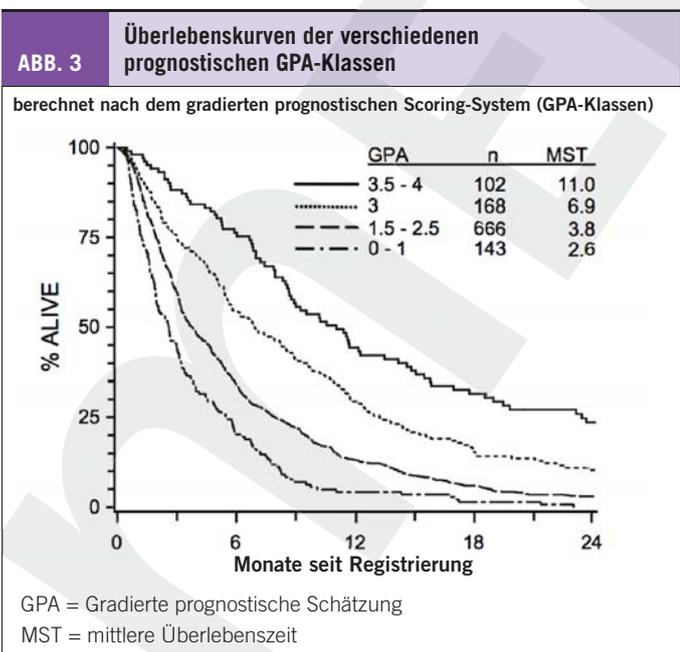
**Ganzhirnbestrahlung (WBRT) nach lokaler Behandlung von 1–3 Hirnmetastasen**

Bei RPA I-Patienten, mit einer singulären oder solitären Metastase, ist die Prognose günstiger. Bei solchen Patienten stellt sich die Frage, ob eine WBRT zusätzlich zu einer lokalen Therapie (Operation oder stereotaktische Radiochirurgie) das Risiko für einen intrazerebralen Rückfall verhindern kann (11, 12). Eine kürzlich publizierte grosse prospektiv randomisierte Studie von der EORTC zeigte folgendes (32): Patienten in gutem Allgemeinzustand, mit stabiler systemischer Erkrankung oder asymptomatischem synchronem Primärtumor, welche nach einer lokalen Therapie mit oder ohne zusätzliche WBRT behandelt wurden, hatten eine deutlich bessere lokale Kontrolle im Gehirn (73-90%) mit einer WBRT im Vergleich zu Patienten, die mit alleiniger Lokaltherapie (Operation oder stereotaktische Radiochirurgie) behandelt wurden(41-54%). Es gab aber keinen Vorteil für das Gesamtüberleben in den beiden Patientengruppen mit oder ohne WBRT. Die Ergebnisse zur Lebensqualität in dieser EORTC Studie zeigte eine signifikante Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (betreffend körperliche, kognitive Funktionen und Müdigkeit nach 8 Wochen) im WBRT Arm, im Vergleich mit dem Beobachtungsarm (33). Bei Patienten ohne WBRT, die eng mit MRT nachgesorgt wurden (alle 3-4 Monate), konnte ein Rezidiv im asymptomatischen Zustand früh erfasst und behandelt werden. Das Aufschieben der WBRT nach lokaler Therapie von wenigen Hirnmetastasen (1-3), scheint für das Überleben und die Lebensqualität der Patienten nicht nachteilig zu sein und kann als eine gute Option für Patienten mit guter Prognose und längerem Überleben angesehen werden (33).

**Systemische Therapie bei Hirnmetastasen**

Insgesamt bleibt der Nutzen einer Systemtherapie auf Hirnmetastasen limitiert. Einzelfallberichte und kleinere Serien zeigten gelegentlich ein gutes Ansprechen von Hirnmetastasen z.B. bei Brustkrebs (mit Methotrexat, Cyclophosphamid, 5-FU), oder bei Keimzelltumoren (mit Cisplatin basierter Chemotherapie) und beim kleinzelligen Lungenkarzinom (mit Platin basierter Therapie). Eine intakte Blut-Hirn-Schranke (BBB) ist für die meisten Zytostatika undurchlässig. Die Aufnahme von radiologischen Kontrastmitteln in eine Tumor- Läsion zeigt aber, dass die BBB im Bereich einer Metastase zumindest teilweise durchlässig ist. Darüber hinaus haben HM eigene Blutgefäße (also keine intakte Bluthirnschranke), die sie aus ihren jeweiligen Primärtumoren mitnehmen (34). Obwohl eine Chemotherapie in der Regel nicht als Erstlinien-Behandlung in Frage kommt, gibt es bestimmte Situationen, in denen Chemotherapie sinnvoll sein kann. Die gilt für Patienten mit neu diagnostiziertem, kleinzelligem Lungenkrebs und asymptomatischen Hirnmetastasen; hier ist zu erwarten, dass die Ansprechraten im Gehirn ähnlich sein werden wie beim Primärtumor (35). Auch für das nicht kleinzellige Bronchuskarzinom gibt es Daten, die darauf hinweisen, dass eine Erst-Linien-Chemotherapie für HM wirksam sein kann (36, 37). HM von Chemo-sensitiven Keimzelltumoren werden in erster Linie mit einer Chemotherapie behandelt (38). Die meisten Patienten mit HM haben auch systemische Metastasen und können von der Systemtherapie profitieren.

P.W. Sperduto, et al., 2008\*



Die Wahl eines bestimmten Medikaments basiert auf der Empfindlichkeit des Primärtumors und berücksichtigt auch das Ansprechen oder die Resistenzlage auf frühere Therapien. Asymptomatische oder kleine HM sind besonders geeignet primär mit einer Chemotherapie, Hormontherapie oder einer gezielten Therapie behandelt zu werden (39–42), mit dem Vorteil, die WBRT zu verschieben und eine systemische Metastasierung gleichzeitig zu behandeln.

Vorausgesetzt, dass der Primärtumor empfindlich auf die Substanz ist, können auch zielgerichtete Therapien (z.B. EGFR-TKI, HER-1 und 2-zielgerichtete Therapien, Angiogenese-Inhibitoren, B-RAF-Inhibitoren) ähnlich positive Ergebnisse bei Hirnmetastasen erreichen wie bei den systemischen Metastasen. Beispielsweise reagieren Hirnmetastasen bei BRAF mutierten Melanomen auf Vemurafenib oder Dabrafenib (43, 44).

Eine endokrine Therapie bietet eine Behandlungsmöglichkeit für asymptomatische HM bei einem hormonsensitiven Mammakarzinom (40). Lapatinib, ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) sowohl gegen EGFR/HER1 und HER2 hat eine gewisse Aktivität in Phase II-Studien gegen HM bei HER2-positivem Brustkrebs gezeigt (45). Die Aktivität von Lapatinib wurde erhöht, wenn es in Kombination mit Capecitabin verwendet wurde (41).

#### Supportive Behandlung bei Hirnmetastasen

Durch HM induzierte vasogene Ödeme reagieren auf Steroide innerhalb von Stunden. Dexamethason ist das am häufigsten verwendete Steroid wegen seiner fehlenden Mineralokortikoid-Wirkung. Ödembildung wird durch den Permeability Promoting Factor VEGF induziert. Ob seine Blockade durch den Antikörper gegen VEGG (Bevacizumab) eine Rolle spielt, wird derzeit in klinischen Studien untersucht (46). Der routinemässige Einsatz von Antiepileptika zur Primärprophylaxe ist nicht durch klinische Daten gestützt. Für diejenigen Patienten, die sich mit epileptischen Anfällen präsentieren oder diese entwickeln, sollte die entsprechende Behandlung ausgewählt werden am besten in Kombination mit gleichzeitiger antitumoröser-Therapie. Aufmerksamkeit sollte dem Zusammenhang

von Cytochrom-P450-induzierenden Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Oxcarbamazepin) und dem Einfluss auf den Metabolismus von einigen Chemotherapeutika sowie neueren Tyrosin-Kinase-Inhibitoren geschenkt werden (47).

#### Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Aufgrund der Verbesserung der derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen für die systemische Tumorerkrankung, die das Überleben deutlich verlängern, nimmt die Inzidenz von HM wahrscheinlich zu, da eine intakte Blut-Hirn-Schranke das Eindringen der meisten Chemotherapeutika in das Gehirn begrenzt. Wenn die Diagnose von Hirnmetastasen gestellt wird, ist die Prognose leider meist bereits schlecht. Therapeutische Fortschritte mit einer Kombination aus Operation, Bestrahlung und systemischen Therapien haben das Überleben nur für Patienten mit guten Prognosefaktoren verbessert. Für Patienten mit multiplen Hirnmetastasen bleibt das wichtigste Ziel eine effektive Kontrolle der Symptome, minimale Toxizität der Therapie mit dem Ziel, die Lebensqualität möglichst zu erhalten inklusive neurologischer und funktioneller Unabhängigkeit.

#### Dr. med. Gianfranco A. Pesce

Oncology Institute of Southern Switzerland  
6500 Bellinzona  
gianfrancoangelo.pesce@eoc.ch

#### Dr. med. Silvia Hofer

Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100, 8091 Zürich

#### Dr. med. Andreas F. Hottinger

Dept. of Clinical Neurosciences  
Lausanne University Hospital, 1011 Lausanne

#### ✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

#### Take-Home Message

- ◆ Hirnmetastasen sind die häufigsten Tumoren im ZNS
- ◆ Die wichtigsten Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit sind Alter, Karnofsky Performance Status, neurologische Symptome und Ausbreitung der systemischen Erkrankung (RPA, GPA prognostische Scores)
- ◆ Patienten mit RPA I Score und einer einzelnen Metastase können in kurativer Absicht durch lokale Behandlung (Chirurgie, Radiochirurgie) behandelt werden + / – WBRT und systemische Behandlung, wenn indiziert
- ◆ WBRT kann sich negativ auf die Lebensqualität und die neurologische Unabhängigkeit auswirken. Verschieben von WBRT bis zum Rezidiv ist adäquat bei Patienten mit 1–3 Hirnmetastasen und kontrollierter Krankheit ausserhalb des ZNS
- ◆ Eine systemische Behandlung von HM kann bei empfindlichen Primärtumoren und indolenten Hirnmetastasen indiziert sein
- ◆ Behandlungsentscheidungen haben der Biologie des Primärtumors und allen Vorbehandlungen Rechnung zu tragen. Während des Verlaufs der Krankheit können sich „Targets“ für Medikamente (z.B. HER2-Status, spezifische Mutationen, Hormonstatus) verändern. Wiederholte Analyse dieser Marker aus dem Gewebe von Metastasen kann zu Behandlungsanpassungen führen
- ◆ Supportive Massnahmen alleine können für Patienten mit schlechtem prognostischen Profil (RPA-Klasse III) sinnvoll sein

#### Message à retenir

- ◆ Les métastases cérébrales sont les tumeurs les plus fréquentes du système nerveux central
- ◆ Les facteurs les plus importants influençant la survie sont l'âge, la santé générale, les symptômes neurologiques, et la propagation d'une maladie systémique (RPA, scores pronostiques GPA)
- ◆ Les patients ayant un RPA score de I et une métastase unique peuvent être traités à visée curative par un traitement local (chirurgie, radiochirurgie) +/- WBRT et un traitement systémique, lorsque cela est indiqué
- ◆ WBRT peut nuire à la qualité de vie et l'indépendance neurologique. Déplacement de WBRT jusqu'à la rechute est adéquate chez les patients présentant une à trois métastases cérébrales
- ◆ Le traitement systémique des métastases cérébrales peut être indiqué pour les tumeurs primaires sensibles et les métastases cérébrales indolentes
- ◆ Les décisions de traitement doivent tenir compte de la biologie de la tumeur primitive et des prétraitements. Au cours de la maladie les facteurs cibles des médicaments peuvent changer ou évoluer (par exemple, le statut HER2, des mutations spécifiques). Les analyses répétées de ces marqueurs dans le tissu de la métastase peuvent conduire à des ajustements de traitement
- ◆ Les mesures de soutien seules peuvent être le meilleur choix pour les patients avec un profil pronostique défavorable (RPA classe III)

## Referenzen

1. DeAngelis LM. Neurologic Complications of Cancer. 2009;1:1–8.
2. Wesseling P vDA, Aldape K., in Louis DN, Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K. . Metastatic Tumours of the CNS in WHO Classification of Tumours. 2007;Fourth edition(IARC, Lyon France. 2007):248–251.
3. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. May 15 2002;94(10):2698–2705.
4. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD003869.
5. Scoccianti S, Ricardi U. Treatment of brain metastases: review of phase III randomized controlled trials. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiation and Oncology*. Feb 2012;102(2):168–179.
6. Pesce GA, Klingbiel D, Ribí K, et al. Outcome, quality of life and cognitive function of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer treated with whole brain radiotherapy combined with gefitinib or temozolomide. A randomised phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK 70/03). *Eur J Cancer*. Feb 2012;48(3):377–384.
7. Videtic GM, Gaspar LE, Aref AM, et al. American College of Radiology appropriateness criteria on multiple brain metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Nov 15 2009;75(4):961–965.
8. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Mar 1 1997;37(4):745–751.
9. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Feb 1 2008;70(2):510–514.
10. Tsao M, Xu W, Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer*. May 1 2012;118(9):2486–2493.
11. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Nov 4 1998;280(17):1485–1489.
12. 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 : the journal of the American Medical Association*. Jun 7 2006;295(21):2483–2491.
13. Monninghoff C, Maderwald S, Theysohn JM, et al. Imaging of brain metastases of bronchial carcinomas with 7 T MRI - initial results. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. Sep 2010;182(9):764–772.
14. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Jul 1 2000;47(4):1001–1006.
15. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Mar 15 2000;46(5):1155–1161.
16. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Apr 1 2012;82(5):2111–2117.
17. Gabos Z, Sinha R, Hanson J, et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Dec 20 2006;24(36):5658–5663.
18. Gori S, Rimondini S, De Angelis V, et al. Central nervous system metastases in HER-2 positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab: incidence, survival, and risk factors. *The oncologist*. Jul 2007;12(7):766–773.
19. Duchnowska R, Dziadziszko R, Czartoryska-Arlukowicz B, et al. Risk factors for brain relapse in HER2-positive metastatic breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*. Sep 2009;117(2):297–303.
20. Tomasello G, Bedard PL, de Azambuja E, Lohsignol D, Devriendt D, Piccart-Gebhart MJ. Brain metastases in HER2-positive breast cancer: the evolving role of lapatinib. *Critical reviews in oncology/hematology*. Aug 2010;75(2):110–121.
21. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Jun 2006;17(6):935–944.
22. Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, Carella RJ, Cooper JS. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Jul 1981;7(7):891–895.
23. Borgelt B, Gelber R, Larson M, Hendrickson F, Griffin T, Roth R. Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Dec 1981;7(12):1633–1638.
24. Gelber RD, Larson M, Borgelt BB, Kramer S. Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favorable prognosis. *Cancer*. Oct 15 1981;48(8):1749–1753.
25. Tallet AV, Azria D, Barlesi F, et al. Neurocognitive function impairment after whole brain radiotherapy for brain metastases: actual assessment. *Radiat Oncol*. 2012;7:77.
26. Knisely JP, Yu JB. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a „how-to“ technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy: in regard to Gondi v, et al. (*Int j radiat oncol biol phys* 2010;78:1244–1252). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Mar 1 2011;79(3):957–958; author reply 958.
27. Gondi V, Mehta MP. Novel insights into the management of brain metastases. *Current opinion in neurology*. Dec 2010;23(6):556–562.
28. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Sep 1 2005;63(1):37–46.
29. Soisson ET, Hardcastle N, Tome WA. Quality assurance of an image guided intracranial stereotactic positioning system for radiosurgery treatment with helical tomotherapy. *Journal of neuro-oncology*. Jun 2010;98(2):277–285.
30. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Sep 1 1999;45(2):427–434.
31. 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*. May 22 2004;363(9422):1665–1672.
32. Kocher M, Soffiotti 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jan 10 2011;29(2):134–141.
33. Soffiotti R. WHOLE-BRAIN RADIOTHERAPY AFTER LOCAL TREATMENT ?, Proceedings of EANO 2012, Marseille, France. *Neuro-oncology*. 7 September 2012.
34. Gerstner ER, Fine RL. Increased permeability of the blood-brain barrier to chemotherapy in metastatic brain tumors: establishing a treatment paradigm. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jun 1 2007;25(16):2306–2312.
35. Kristensen CA, Kristjansen PE, Hansen HH. Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: a review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Sep 1992;10(9):1498–1502.
36. Robinet G, Thomas P, Breton JL, 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 Français de Pneumo-Cancerologie (GFPC) Protocol 95-1. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Jan 2001;12(1):59–67.
37. 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 : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Nov 2011;22(11):2466–2470.
38. 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 Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *European urology*. Mar 2008;53(3):497–513.
39. Boogerd W, Dalesio O, Bais EM, van der Sande JJ. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer*. Feb 15 1992;69(4):972–980.
40. Boogerd W, Groeneweld F, Linn S, Baars JW, Brandsma D, van Tinteren H. Chemotherapy as primary treatment for brain metastases from breast cancer: analysis of 115 one-year survivors. *Journal of cancer research and clinical oncology*. Aug 2012;138(8):1395–1403.
41. Lin NU, Dieras V, Paul D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Feb 15 2009;15(4):1452–1459.
42. T. D. Bachelot GR, M. Campone, V. Dieras, C. Cropet, H. H. Roche, M. Jimenez, E. Le Rhun, J. Pierga, A. Gonçalves, M. Leheurteur, J. Domont, M. Gutierrez, H. Cure, J. Ferrero, C. Labbe. LANDSCAPE: An FNCLCC phase II study with lapatinib (L) and capecitabine (C) in patients with brain metastases (BM) from HER2-positive (+) metastatic breast cancer (MBC) before whole-brain radiotherapy (WBR). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(2011 (suppl; abstr 509)).
43. Long GV, Trefter U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The lancet oncology*. Nov 2012;13(11):1087–1095.
44. Rochet NM, Kottschade LA, Markovic SN. Vemurafenib for melanoma metastases to the brain. *The New England journal of medicine*. Dec 22 2011;365(25):2439–2441.
45. Lin NU, Carey LA, Liu MC, et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Apr 20 2008;26(12):1993–1999.
46. Besse B, Lasserre SF, Compton P, Huang J, Augustus S, Rohr UP. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Jan 1 2010;16(1):269–278.
47. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet neurology*. May 2007;6(5):421–430.