

Hirnmetastasen: Prognoseeinschätzung und Therapiestrategien

Dominik Péus^a, Silvia Hofer^b

^a Universität Zürich, Medizinische Fakultät, Zürich

^b UniversitätsSpital Zürich

Quintessenz

- Der Karnofsky-Performance-Status (KPS), das Alter und die extrazerebrale Tumorerkrankung bestimmen im Wesentlichen den Krankheitsverlauf bei Hirnmetastasen.
- Eine histologiespezifische Prognoseeinschätzung erlaubt eine bessere Therapieplanung.
- 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, ohne dass dadurch das Gesamtüberleben oder die Lebensqualität beeinträchtigt wird.
- Asymptomatische Hirnmetastasen Chemotherapie-sensibler Tumoren können primär mit einer Systemtherapie behandelt werden.

Hirnmetastasen treten schätzungsweise bei 20% aller Patienten mit soliden Tumoren auf. In der Schweiz erkranken jedes Jahr ca. 5000 Krebspatienten an Hirnmetastasen. Das Risiko ist am höchsten bei Patienten mit einem Bronchus- oder Mammakarzinom, gefolgt von Melanomen, Nierenzellkarzinomen und gastrointestinalen Tumoren (Tab. 1 [↩]). Hirnmetastasen solider Tumoren sind bei Erwachsenen die häufigste kraniale Raumforderung. Das mediane Überleben beim unbehandelten Patienten beträgt 1–2 Monate. Eine unkontrollierte Tumor-Grunderkrankung ist hauptverantwortlich für die schlechte Prognose dieser Patienten. Günstiger ist der Verlauf bei gutem Karnofsky-Performance-Status (KPS), bei jüngerem Alter und bei kontrollierter extrakranieller Grunderkrankung; dies konnte bisher für die fünf häufigsten Tumorentitäten (Bronchuskarzinom, Melanom, Nierenzellkarzinom, Mammakarzinom und gastrointestinale Tumoren) durch die Auswertung einer multizentrischen Datenbank mit 4259 Patienten gezeigt werden. Die Wahl der Therapiemodalitäten wird massgeblich durch die erwartete Prognose beeinflusst, weshalb eine Prognoseabschätzung mittels Scores heute üblich ist. Der KPS ist ein elfteiler Score (100%: volle Gesundheit, Symptombefreiheit; 0%: Tod), der die funktionelle Leistungsfähigkeit eines Patienten wiedergibt.

Die 1997 erstmals definierten prognostischen Recursive-Partitioning-Analysis-Klassen (RPA-Klassen) bei Hirnmetastasen (Tab. 2 [↩]) unterscheiden die Histologie verschiedener Primärtumoren noch nicht. Patienten mit Hirnmetastasen haben aber ganz unterschiedliche Prognosen je nach Ursprungstumor (Tab. 3 [↩]) [1]. Für das

Mammakarzinom zum Beispiel wurden bisher fünf prognostische Subgruppen definiert. Neben den Faktoren KPS und Alter ist hier auch der genetische Subtyp von Bedeutung, das mediane Überleben variiert pro Klasse zwischen 3,4 und 25,3 Monaten (Tab. 4 [↩]) [2]. Dieses präzisere Instrument ist für die Planung von therapeutischen Interventionen nützlich und wird zur Stratifizierung von Patienten in klinischen Studien verwendet.

Der Zeitpunkt des Auftretens von Hirnmetastasen nach der initialen Tumordiagnose ist für die verschiedenen Primärtumoren sehr unterschiedlich. In einer Arbeit, die 1434 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom (Stadium I/II) nach adjuvanter Therapie über einen Median von sieben Jahren nachverfolgte, fand sich eine kumulative 5-Jahres-Inzidenz von Hirnmetastasen von insgesamt 1,7%. Für die genetischen Mammakarzinom-Subtypen waren die Prozentzahlen unterschiedlich (0,1% für Luminal A; 3,3% für Luminal B; 3,2% für Luminal B-HER2-positiv; 3,7% für HER2-positiv; 7,4% für triple-negativ). Die mediane Zeit von der Primärdiagnose bis zum Auftreten von Hirnmetastasen betrug 51,4 Monate. Diese Zeit war länger bei den Luminal- versus die Non-Luminal-Subtypen (median 61,4 vs. 34,5 Monate) [3]. Retrospektive Serien belegen, dass ca. 15% aller Hirnmetastasen auftreten, bevor ein Primärtumor bekannt ist («Carcinoma of Unknown Primary», CUP). Anstelle einer aufwendigen Suche nach dem Primärtumor hat sich ein limitiertes Vorgehen bewährt. Mittels Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels und Computertomographie (CT) des Thorax und des Oberbauchs oder, wo vorhanden, eine Positronenemissionstomographie-CT (PET-CT) kann in der Regel der Ort für eine Biopsie bestimmt werden. Steht Tumormaterial zur Verfügung, gehörte ein Algorithmus von immunohistochemischen Färbungen zum Beispiel für Zytokeratin, Hormonrezeptoren, Thyroid-Transcription-Factor 1 (TTF1), PSA, alpha-FP, beta-HCG, Melan A und CEA heute zum Standard. Die meisten Tumoren lassen sich im Thoraxbereich finden, bei 10–30% bleibt aber der Primärtumor definitiv unentdeckt, auch bei aufwendiger Suche.

Tabelle 1

Inzidenz von Hirnmetastasen (in %).

Sitz des Primärtumors	Barnholtz-Sloan, JCO 2004	Schouten, Cancer 2002
Lunge	19,9	16,3
Brust	5,1	5,0
Niere	6,5	9,8
Melanom	6,9	7,4
Kolon	1,8	1,2



Silvia Hofer

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Tabelle 2

RPA (Recursive Partitioning Analysis [1]).

RPA-Klasse	Prognostische Faktoren	Medianes Überleben
I	KPS $\geq 70\%$	7,1 Monate
	Primärtumor kontrolliert	
	Alter < 65	
	Nur Hirnmetastasen	
II	Weder I noch III	4,2 Monate
III	KPS < 70	2,3 Monate

Tabelle 3

Diagnosespezifische prognostische Faktoren für neu diagnostizierte Hirnmetastasen und medianes Überleben in Monaten [2].

Punkte-Score	0	0,5	1	2	3	4	Maximale Punktzahl
NSCLC/SCLC							4
Alter	> 60	50–60	< 50				
KPS	< 70	70–80	90–100				
Extrakraniale 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	
Gesamtzahl der Punkte	0–1		1,5–2,5		3		3,5–4
Medianes Überleben in Monaten							
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

Tabelle 4

Mammakarzinom-Subtypen und prognostischer Index für Hirnmetastasen [2].

Punkte	0,0	0,5	1,0	1,5	2,0
KPS %	≤ 50	60	70–80	90–100	–
Subtyp	Basal	–	Luminal A	HER2-pos	Luminal B
Alter	≥ 60	< 60	–	–	–
Index (Punktezahl)	0–1		1,5–2,0	2,5–3,0	3,5–4,0
Medianes Überleben (Monate)	3,4		7,7	15,1	25,3

Basal = triple-negativ (ER/PR/HER2-neg)

Luminal A = ER/PR-pos, HER2-neg

Luminal B = triple-positiv (ER/PR/HER2-pos)


HER2-pos = HER2-pos, ER/PR-neg

Bei Tumoren mit frühem und häufigem Auftreten von Hirnmetastasen hat sich die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung etabliert (z.B. kleinzelliges Bronchuskarzinom). Der Stellenwert von Screening-Untersuchungen zur Erfassung von asymptomatischen Hirnmetastasen ist allerdings noch unklar.


Diagnose und Differentialdiagnose mit moderner Bildgebung

Patienten mit Hirnmetastasen weisen unspezifische, oft nur diskrete Symptome auf. Klinisch finden sich häufig Hirndruckzeichen und von der anatomischen Lokalisation abhängige fokale Befunde (epileptische Anfälle, mentale Veränderungen, Paresen). Kopfschmerzen, typischerweise am Morgen, sind etwa bei der Hälfte der Patienten zu beobachten. Hirnmetastasen können in allen Arealen des zentralen Nervensystems vorkommen. Bei vier Fünfteln der Patienten ist das Grosshirn betroffen.

Die MRT mit Kontrastmittel ist die präferierte Bildgebung zur Darstellung von Hirnmetastasen und Erstellung einer Differentialdiagnose. Die MRT ist deutlich sensitiver als die CT für den Nachweis multipler, kleiner Metastasen sowie Läsionen der hinteren Schädelgrube. Die CT erfasst die Mehrzahl von symptomatischen Hirnmetastasen und ist wichtig in der Notfallmedizin. Multiple Läsionen, die Nähe zur «Grey-white matter junction» sowie fehlende Hinweise für eine Infiltration ins Hirngewebe grenzen in der Bildgebung Hirnmetastasen von primären Hirntumoren ab. Intraläsionale Blutungen kommen am häufigsten bei Metastasen von Melanomen, Nierenzellkarzinomen und Choriokarzinomen vor.

Differentialdiagnostisch müssen Hirnmetastasen von primären Hirntumoren (Abb. 1 ) , infektiösen Prozessen, progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML), Demyelinisierung, paraneoplastischen Phänomenen, Hirninfarkten oder -blutungen und Therapiefolgen wie der Radionekrose unterschieden werden. Die MR-Spektroskopie, diffusionsgewichtete MRT-Sequenzen und die PET-CT können unter Umständen die Differentialdiagnose 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, dabei sind eine kontrollierte Systemerkrankung, das Alter und der KPS die wichtigsten Faktoren. Bei Patienten mit günstiger Prognose steht die lokale Kontrolle der Hirnmetastasen mittels Chirurgie und stereotaktischer Strahlentherapie im Vordergrund. Im Gegensatz dazu wird bei Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren die entsprechende Symptomkontrolle im Sinne einer Palliation angestrebt. Die Therapieplanung soll, wenn immer möglich, interdisziplinär besprochen werden (Abb. 2 ) .

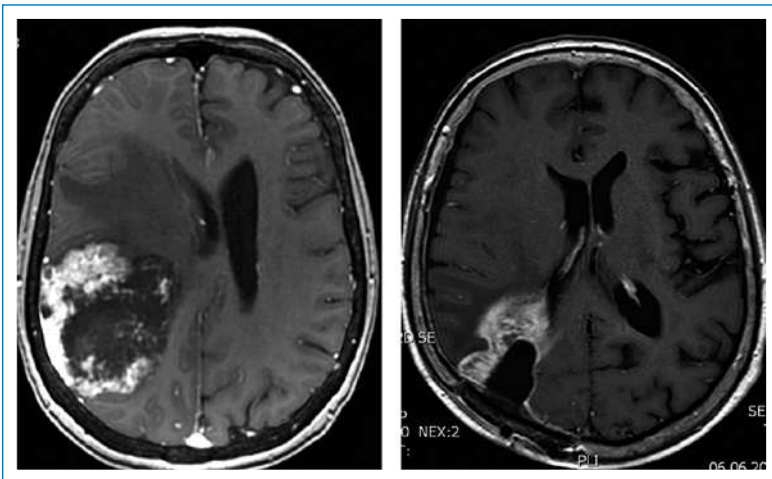


Abbildung 1
 Links: 60-jährige Patientin mit einer solitären Metastase eines HER-2-positiven Mammakarzinoms.
 Rechts: 65-jährige Patientin mit einem Glioblastom-Rezidiv.

Symptomatische Behandlung

Das durch Hirnmetastasen induzierte vasogene Ödem spricht auf Steroide innert Stunden an, deren Wirkung hält allerdings nur wenige Wochen an. Dexamethason wird am häufigsten benutzt wegen seiner fehlenden mineralokortikoiden Wirkung, trotzdem sind Nebenwirkungen häufig und schwerwiegend (proximale Myopathie, periphere Ödeme, Hyperglykämie, Gewichtszunahme, Psychose, avaskuläre Nekrosen, Spontanfrakturen in der Wirbelsäule und erhöhtes Infektrisiko). Patienten unter längerdauernder Therapie sollten eine Prophylaxe gegen Pneumocystis-Pneumonie erhalten, zum Beispiel

Sulfamethoxazol 400 mg oder Trimethoprim 80 mg, eine Tablette dreimal pro Woche. Vor dem Absetzen von Dexamethason empfiehlt sich der Ausschluss einer sekundären Nebenniereninsuffizienz.

Die routinemässige Gabe einer antikonvulsiven Prophylaxe wird durch die vorhandene Datenlage nicht gestützt. Es ist zu beachten, dass Cytochrom-P450-induzierende Antikonvulsiva (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Oxcarbazepin) den Metabolismus einiger Chemotherapeutika und neuerer biologischer Substanzen (z.B. Tyrosinkinase-Hemmer) beeinflussen.

Chirurgie

Eine neurochirurgische Intervention (Resektion) dient der histopathologischen Diagnosestellung und ist bei Patienten mit bis zu drei Hirnmetastasen als Lokaltherapie möglich. Eine weitere Operationsindikation sind symptomatische Hirnmetastasen, bei welchen man sich durch die Resektion eine Zustandsverbesserung erhofft, unabhängig von der Anzahl Hirnmetastasen. Tumoren, die sehr gut auf eine Systemtherapie ansprechen (z.B. kleinzellige Bronchuskarzinome oder Keimzelltumoren) sollten primär medikamentös behandelt werden.

In zwei kleineren randomisierten Studien wurde nachgewiesen, dass eine Resektion, der eine Ganzhirnbestrahlung (G-RT) folgt, einer alleinigen G-RT bezüglich rückfallfreiem Überleben überlegen ist. In zwei weiteren randomisierten Studien konnte die G-RT nach lokaler Therapie (Chirurgie oder stereotaktische Radiochirurgie) zwar die lokale Tumorkontrolle verbessern, ohne jedoch das Gesamtüberleben zu beeinflussen, wobei die Patientenzahl für diesen Endpunkt zu klein war.

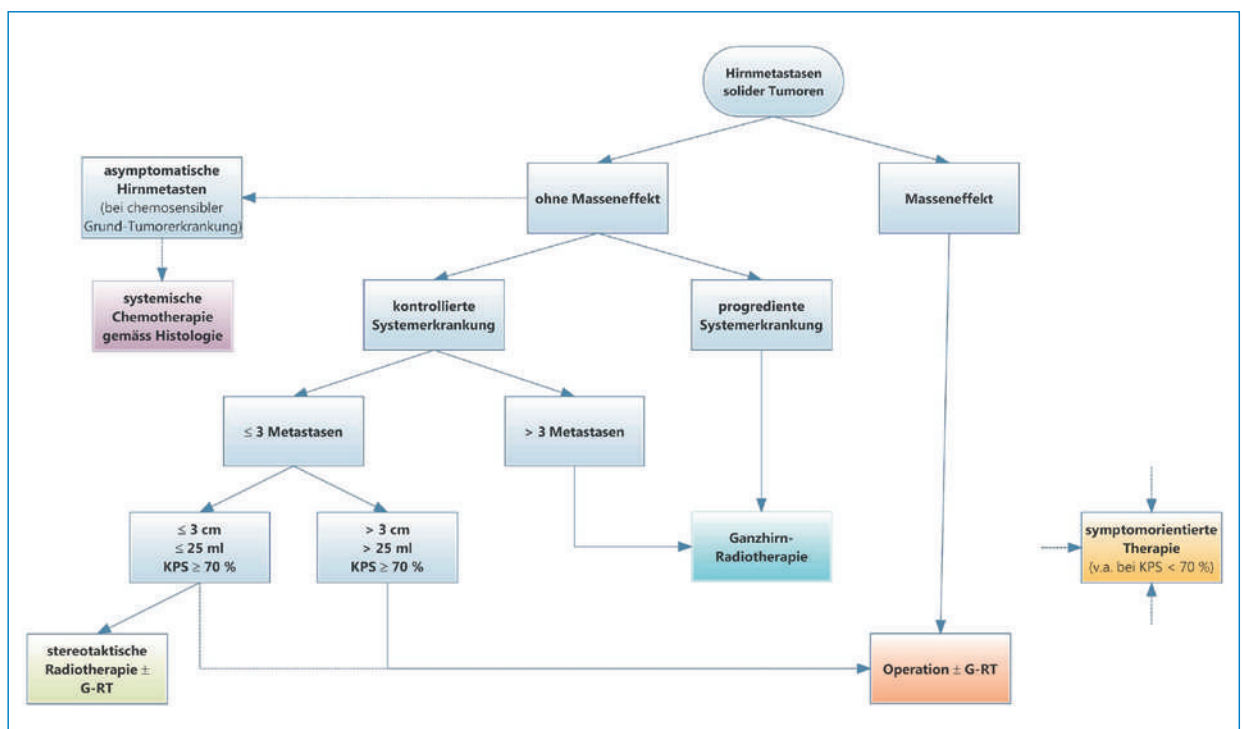


Abbildung 2
 Algorithmus für das therapeutische Vorgehen bei Hirnmetastasen solider Tumoren.
 G-RT = Ganzhirn-Radiotherapie; KPS = Karnofsky-Performance-Status.

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. Die SRS wird als primäre Behandlung einzelner Läsionen mit einem Durchmesser bis zu 3 cm bzw. Volumina bis 25 cm³ eingesetzt. Die lokale Kontrolle wird als gut beurteilt. Frühkomplikationen nach SRS treten in etwa 10% der Fälle auf und bestehen in ödembedingten Kopfschmerzen, neurologischen Ausfällen und epileptischen Anfällen. Spätkomplikationen in Form einer Radionekrose treten in Abhängigkeit vom Bestrahlungsvolumen seltener auf. Zur Rezidivbehandlung nach erfolgter konventioneller Bestrahlung hat sich die SRS etabliert.

Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung nach lokaler Hirnmetastastherapie

Eine aktuelle Studie der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) zeigt bei insgesamt 359 Patienten mit 1–3 Hirnmetastasen und kontrollierter Systemerkrankung, dass die G-RT nach lokaler Therapie (Chirurgie oder SRS) zwar zu weniger lokalen intrakraniellen Rezidiven führt, jedoch keinen Einfluss auf die Zeit bis zum Verlust der Unabhängigkeit oder auf das Gesamtüberleben hat. Zusätzlich ist die Lebensqualität bei Patienten ohne postoperative Ganzhirnbestrahlung besser. Aufgrund dieser Datenlage darf die G-RT nach lokaler Therapie (Resektion oder SRS) bis zur Progression aufgeschoben werden. Engmaschige bildgebende Kontrollen sind bei diesem Vorgehen allerdings notwendig (z.B. MRI alle 3 Monate) [4].

Konventionelle Strahlentherapie

Für die meisten Patienten mit multiplen Hirnmetastasen ist die Ganzhirnbestrahlung (G-RT) eine wirksame palliative Therapie. Die G-RT verlängert das Gesamtüber-


leben auf das Zwei- bis Dreifache im Vergleich zur alleinigen symptomatischen Palliativtherapie. Bei der G-RT werden üblicherweise 30 Gray 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, gefolgt von einem stereotaktischen Boost, lohnt sich hinsichtlich eines verlängerten Überlebens nur im Fall einer einzelnen Hirnmetastase und bei gutem KPS. Langzeitüberlebende nach G-RT entwickeln gelegentlich radiologische Veränderungen in der MRT wie beispielsweise Leukenzephalopathie oder kortikale Atrophie, die mit klinischen Symptomen (Gedächtnisstörungen bis Demenz, Gangstörungen, Urininkontinenz) verbunden sein können.

Die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI = prophylactic cranial irradiation) mit biologisch äquivalenten Dosen von 25 bis 39 Gray wird beim kleinzelligen Bronchuskarzinom sowohl in den Stadien «limited» als auch «extensive disease» in Betracht gezogen, vorausgesetzt der Tumor ausserhalb des ZNS hat auf eine Chemotherapie angesprochen. Bei diesen Patienten wurde das Auftreten von Hirnmetastasen reduziert und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht. Als Nebenwirkungen sind ein prolongierter Haarverlust und eine vermehrte Müdigkeit zu beachten.

In beiden Gruppen beobachtete man über die Zeit eine geringe Verschlechterung in der Kommunikationsfähigkeit, eine Schwäche der Beine sowie intellektuelle und mnestiche Defizite. Auch war in beiden Gruppen eine gewisse Einschränkung funktioneller Fähigkeiten zu beobachten.

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, was auch für Chemotherapeutika nachgewiesen werden konnte (Abb. 3 ) [5].

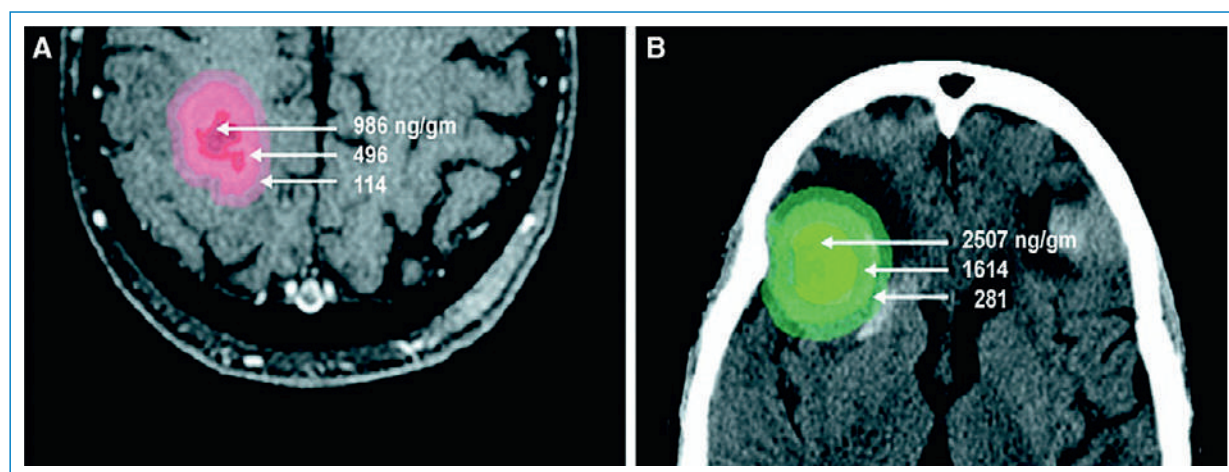


Abbildung 3

Vermehrte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für Chemotherapeutikum (Paclitaxel) bei einem Glioblastom (A) und bei einer Melanometastase (B) mit entsprechender Wirkstoffkonzentration im Tumorzentrum, in der Tumorperipherie und an der Grenze von Tumor zu Normalgewebe [5].

Zudem haben die meisten Gefässe von Metastasen die Eigenschaften des Primärtumors. Ansprechraten von Hirnmetastasen auf eine Systemtherapie sind vergleichbar mit jenen extrakranieller Metastasen. Bekanntlich weisen Patienten mit Hirnmetastasen sehr häufig extrakranielle Metastasen auf und profitieren von einer Systemtherapie. Die Wahl der therapeutischen Substanz richtet sich nach der Sensitivität des Primärtumors und berücksichtigt die Resistenzlage nach erfolgten Vortherapien.

Obwohl eine Systemtherapie in der Regel nicht als primäre Behandlungsmöglichkeit gegen Hirnmetastasen gewählt wird, gibt es Situationen, wo sie einen Stellenwert hat, zum Beispiel bei neu diagnostizierten Chemotherapie-naïven Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms und bei Keimzelltumoren. Bei Mammakarzinomen mit nicht symptomatischen und kleineren Hirnmetastasen kann ebenfalls eine Chemo- oder Hormontherapie als erste Therapieoption gewählt werden. Auch beim nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom gibt es Daten zur primären Systemtherapie bei nicht operablen Hirnmetastasen. Metastasen von einem unbekanntem Primärtumor reagieren häufig auf eine Systemtherapie mit Platin und einem Taxan.

Neue Substanzklassen

Ob zielgerichtete Moleküle wie beispielsweise orale Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) auch bei Hirnmetastasen wirksam sind, wird zurzeit in Studien geprüft. Fallberichte und kleinere Serien geben Hinweise auf das Ansprechen von Hirnmetastasen bei Lungenkarzinomen mit einer EGFR-Mutation auf EGFR-TKI (Erlotinib, Gefitinib), bei HER2-positiven Mammakarzinomen auf den dualen EGFR/HER2-Rezeptor-TKI Lapatinib und bei BRAF-mutierten Melanommetastasen auf Dabrafenib und Vemurafenib. Auch Ipilimumab, ein monoklonaler Antikörper mit indirekt zytotoxischen, antitumoralen Eigenschaften, könnte einen günstigen Einfluss auf zerebrale Melanommetastasen haben. Der Antikörper verstärkt die T-Zell-vermittelte Immunantwort durch Bindung von CTLA-4 und wird bei fortgeschrittenen Melanomen eingesetzt.

Angiogenesehemmer sind heutzutage bei Hirnmetastasen nicht mehr kontraindiziert. Die aktuelle Datenlage zeigt für diese Stoffklasse ein geringeres Blutungsrisiko als ursprünglich angenommen, das bei Patienten mit oder ohne Hirnmetastasen bei unter 4% liegt. Sunitinib, ein oraler TKI, der an VEGF-Rezeptor 1–3 und PDGF-Rezeptor α und β bindet, wird beim metastasierten Nierenzellkarzinom eingesetzt und ist bei Hirnmetastasen wirksam.

Zusammenfassung

Die Einschätzung der Prognose ist beim Auftreten von Hirnmetastasen zur Therapieplanung nötig. Bei günstigen prognostischen Faktoren ist eine lokale Therapie (Chirurgie oder stereotaktische Radiotherapie) indiziert. Eine Ganzhirnbestrahlung darf bei kontrollierter Systemerkrankung und wenigen Metastasen (≤ 3) bis zum Auftreten eines Rezidivs im Gehirn aufgeschoben werden, ohne Nachteil für den Patienten bezüglich Überleben und mit besserer Lebensqualität. Bei chemotherapie-sensiblen Tumorentitäten und/oder extrakraniellen Metastasen ist eine Systemtherapie allein oder in Kombination mit einer Ganzhirnbestrahlung sinnvoll.

Korrespondenz:

Dr. med. Silvia Hofer
 UniversitätsSpital Zürich
 Rämistrasse 100
 CH-8091 Zürich
[silvia.hofer\[at\]usz.ch](mailto:silvia.hofer[at]usz.ch)

Literatur

- 1 Gaspar L, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(4):745–51.
- 2 Sperduto P, 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):419–25.
- 3 Arvold N, et al. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(1):153–60.
- 4 Kocher M, 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):134–41.
- 5 Gerstner ER, Fine RL. Increased permeability of the blood-brain barrier to chemotherapy in metastatic brain tumors: establishing a treatment paradigm. *J Clin Oncol.* 2007;25(16):2306–12.