

Die medikamentöse Behandlung von Hirnmetastasen

Das Therapie- und Prognosespektrum bei häufigen Primärtumoren

Hirnmetastasen sind häufig und betreffen jährlich zirka 5000 Krebspatienten in der Schweiz. Neben lokalen Therapien haben Systemtherapien, auf die der Primärtumor sensibel ist, ihren Stellenwert, da die Blut-Hirn-Schranke nicht mehr intakt ist. Bei einigen Tumoren sollte die Histologie der Metastasen nochmals auf therapierbare Zielmoleküle untersucht werden.

SILVIA HOFER

SZO 2014; 2: 24–30.



Silvia Hofer

Nicht alle Metastasen im Gehirn verhalten sich einheitlich. Die Prognose ist von der Biologie des Primärtumors abhängig. Das Therapiespektrum erweitert sich, wenn man bedenkt, dass die Blut-Hirn-Schranke bei etablierten Metastasen nicht mehr intakt ist. So haben neben lokalen Therapiemodalitäten – wie Operation und Bestrahlung – auch Systemtherapien ihren Stellenwert. Bei deren Wahl sind Resistenzmechanismen zu berücksichtigen, welche durch Vorbehandlungen erworben sind oder an intrinsischen Bedingungen des Gehirns liegen.

Epidemiologie und Prognose

Hirnmetastasen sind die häufigsten intrakraniellen Tumoren beim Erwachsenen und bis zu zehnmal häufiger als primäre Hirntumoren. Hirnmetastasen treten schätzungsweise bei 20% aller Patienten mit soliden Tumoren auf. In der Schweiz entwickeln sich jedes Jahr bei zirka 5000 Krebspatienten Hirnmetastasen. Das Risiko für Hirnmetastasen ist am höchsten für Patienten mit einem Bronchus- oder Mammakarzinom, gefolgt von denen mit Melanom, Nierenzellkarzinom und gastrointestinalem Tumor. Retrospektive Serien belegen, dass bei zirka 15% Hirnmetastasen auftre-

ten, bevor ein Primärtumor bekannt ist (carcinoma of unknown primary [1]). Warum manche Tumorarten (oder auch ihre molekulare Subtypen) eine höhere Affinität zum ZNS aufweisen als andere, ist noch weitgehend unklar. Nach der «Seed and Soil»-Hypothese soll eine besondere Kompatibilität zwischen molekularen Eigenschaften der Tumorzellen und dem ZNS-Gewebe und gegenseitigen Interaktionen vorliegen (2).

Das mediane Überleben beim unbehandelten Patienten mit Hirnmetastasen beträgt nur wenige Wochen. Eine unkontrollierte Tumorgrunderkrankung ist hauptverantwortlich für die schlechte Prognose.

Günstiger ist der Verlauf bei gutem Karnofsky-Performance-Status (KPS), bei jüngerem Alter und bei einer kontrollierten extrakraniellen Erkrankung. Ein diagnosespezifischer prognostischer Score liegt für die fünf häufigsten Tumorentitäten vor (4). Der KPS spielt dabei als Prognosefaktor bei allen Tumorentitäten eine entscheidende Rolle. Er ist ein elfteiliger Score, bei dem 100% «volle Gesundheit mit Symptombfreiheit», $\geq 70\%$ «berufliche Aktivität», $\leq 50\%$ «Bettlägerigkeit in mehr als der Hälfte der Zeit» und 0% «Tod» bedeutet. Der KPS widerspiegelt die funktionelle Leistungsfähigkeit eines Patienten (3). Diagnosespezifische prognostische Faktoren sind in *Tabelle 1* aufgeführt. Das mediane Überleben variiert je nach Prognose-Score zwischen wenigen Monaten und zwei Jahren (4) (*Tabelle 2*).

Biologie

Die Bildung von Hirnmetastasen erfordert:

- ▲ die Ablösung von Tumorzellen aus dem Zellverband ihres Primärtumors (oder aus extrazerebralen Metastasen)
- ▲ einen Zugang der Tumorzellen zum Gefässsystem

ABSTRACT

Drugs for brain metastases

Brain metastases affect about 5000 cancer patients each year in Switzerland. Treatment planning should consider several tumor and patient related factors to estimate prognosis. Local control either by surgery or focal radiotherapy is an option for patients with few brain metastases, when systemic disease is under control or in symptomatic lesions. Asymptomatic brain metastases may be first approached with systemic treatment to which the primary tumor is considered to be sensitive. The blood brain barrier is at least partially permeable in brain metastases.

Keywords: Brain metastases, biology, local treatment, systemic treatment.

Tabelle 1:

Diagnosespezifische prognostische Faktoren für neu diagnostizierte Hirnmetastasen und medianes Überleben in Monaten (adaptiert nach [4])

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				
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	
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		8,9		13,5

- ▲ die Anheftung der Tumorzellen an Endothelzellen der zerebralen Mikrogefäße (Blut-Hirn-Schranke, BHS)
- ▲ die aktive Extravasation in das Gehirnparenchym
- ▲ die Interaktion der Tumorzellen mit dem lokalen «microenvironment»
- ▲ die Induktion von Angiogenese (ab einer Grösse des Tumorzellkonglomerates von ca. 2 mm) und
- ▲ die anschliessende Zellproliferation.

Von präklinischen Modellen wissen wir, dass Tumorzellen im Gehirn auch über eine längere Zeit ruhen können (sog. dormancy, z.B. im Bereich der perivaskulären Nische), bevor sie zu Makrometastasen heranwachsen (Abbildung 1, Seite 26).

Die Schnittstelle zwischen einer Metastase im Gehirn und dem hirneigenen Gewebe erweckt heute besonderes Interesse (Abbildung 2, Seite 26). In präklinischen Modellen beobachtet man dort Interaktionen von Tumorzellen mit reaktiven Astrozyten, welche Tumorzellen in vielfacher Hinsicht «vor der Therapie schützen» und Gene aktivieren, welche das Überleben von Zellen fördern, beispielsweise durch Hochregulierung von Glutathione-S-Transferase alpha 5 (GSTA5), BCL2-like 1 (BCL2L1) oder Twist homolog 1 (TWIST1) (7–9). Zudem spielen sich verschiedene Invasionsmuster von Tumorzellen in dieser Region ab. Kürzlich haben Berghoff und Kollegen (10) anhand von Autopsiegewebe folgende Verhaltensmuster beschrieben (Abbildung 3, Seite 27):

- ▲ gut abgrenzbare Metastasen, praktisch keine Infiltration von Tumorzellen ins Gehirn

Tabelle 2:

Mammakarzinom-Subtypen und prognostischer Score (adaptiert nach [4])

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
Medianes Überleben (Monate)	3,4		7,7		15,1
					25,3

- ▲ Metastasen, die sich entlang von Kapillaren ausbreiten (vascular co-option)
- ▲ infiltratives Wachstumsmuster von Tumorzellen, ähnlich den Gliomen.

Eine klare Korrelation zwischen einem Primärtumortyp und dem Invasionsverhalten konnte bisher nicht hergestellt werden, jedoch scheint sich das Muster im Falle eines Rezidives nicht zu verändern. Diese Erkenntnis könnte auf die Therapieplanung Einfluss nehmen.

Therapie

Methodologie (Interpretation von Studienresultaten)

Es gibt bislang kein standardisiertes Vorgehen, um die Wirksamkeit einer Therapie bei Hirnmetastasen zu «messen» und verschiedene Therapien miteinander

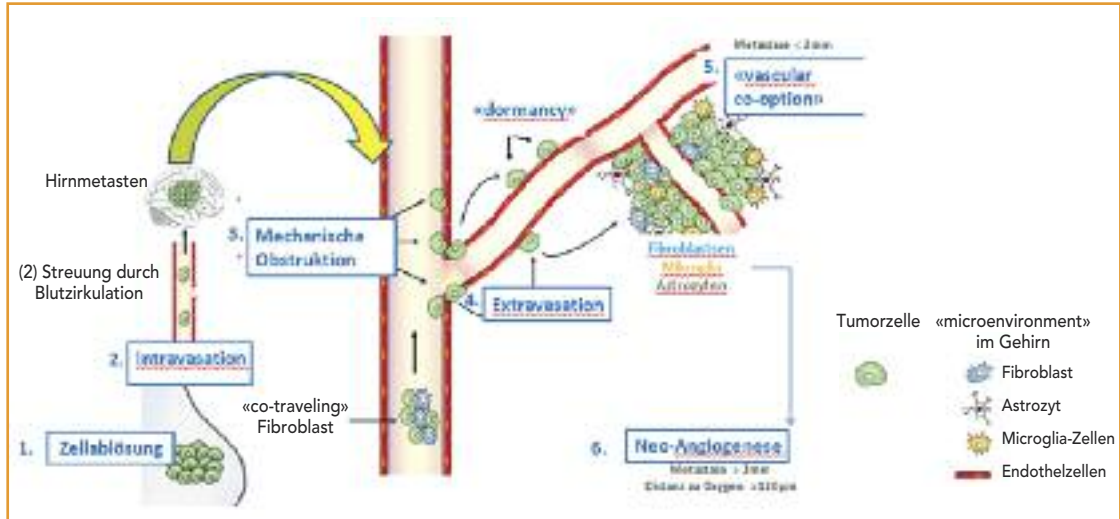


Abbildung 1: Bildung einer Hirnmetastase (adaptiert nach [6])

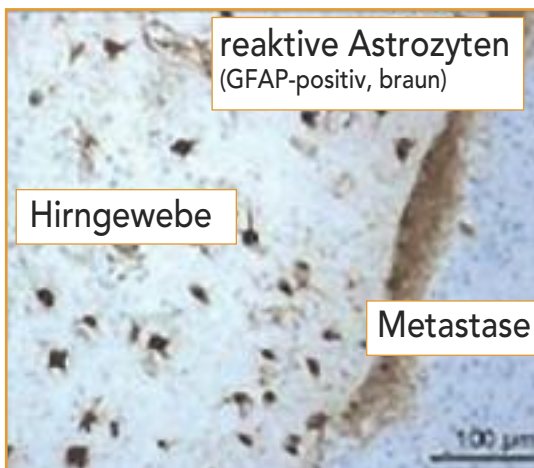


Abbildung 2: Randbereich einer Hirnmetastase zum Hirngewebe
Grenze von reaktiven Astrozyten (GFAP-positiv, braun) im Randbereich einer Hirnmetastase (adaptiert nach 8)[1]

der zu vergleichen. Es stellt sich die Frage, ob RECIST-Kriterien im Gehirn anwendbar sind oder ob volumetrische Ausmessungen der Läsionen geeigneter wären. Auch der Steroidbedarf und/oder neurologische und neurokognitive Symptome spielen bei der Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie in Ergänzung zur Bildgebung eine wichtige Rolle. Sollen Metastasen im Gehirn und solche ausserhalb unabhängig voneinander oder gemeinsam bewertet werden? Es gibt bisher kaum Medikamentenstudien, die ihren Endpunkt auf das Verhalten von Hirnmetastasen ausrichten. Die folgenden Ausführungen über den Stellenwert der Systemtherapie bei Hirnmetastasen sind unter diesem Aspekt der methodologischen Unzulänglichkeiten zu werten. Das Problem ist inzwischen erkannt, und Leitlinien zum Design von klinischen Studien und die Interpretation der Bildgebung sind in der Ausarbeitung (11, 12).

Therapiemodalitäten

Die Wahl der Therapiemodalität wird massgeblich durch die zu erwartende Prognose beeinflusst, deren Einschätzung mit den erwähnten Scores möglich ist. Bei Patienten mit günstiger Prognose und wenigen Hirnmetastasen (≤ 3) steht die lokale Kontrolle mit Chirurgie und/oder stereotaktischer Strahlentherapie im Vordergrund. Eine Ganzhirnbestrahlung darf bis zum Auftreten eines Rezidivs im Gehirn aufgeschoben werden, ohne dass ein Nachteil bezüglich Überleben zu erwarten ist. Zudem ist bei diesem Vorgehen von einer besseren Lebensqualität auszugehen (13, 14). Neurologisch oligo- oder asymptomatische Patienten mit extrakraniell Tumorbefall können primär mit einer Systemtherapie behandelt werden, sofern der Primärtumor darauf sensibel ist. Bei symptomatischen Patienten wird die Möglichkeit einer lokalen Entlastung (Resektion) evaluiert, je nach Gesamtsituation aber auch eine Ganzhirnbestrahlung angeboten. Bei Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren ist eine Symptomkontrolle im Sinne von «best supportive care» gerechtfertigt. Eine Resektion bietet in jedem Fall den Vorteil einer neuen Histologie, was bei den meisten Karzinomen (z.B. Nierenzellkarzinom, Mammakarzinom, NSCLC) von Bedeutung sein kann, da genetische Eigenschaften, welche für eine zielgerichtete Therapie genutzt werden können, sich ändern können (16, 17, 37). Die Therapieplanung soll, wenn immer möglich, interdisziplinär erfolgen.

Medikamentöse Symptomkontrolle

Das durch Hirnmetastasen induzierte vasogene Ödem spricht auf Steroide innert Stunden an, die Wirkung hält allerdings nur wenige Wochen. Dexamethason wird am häufigsten wegen seiner fehlenden mineralokortikoiden Wirkung eingesetzt. Nebenwirkungen sind häufig und schwerwiegend (proximale Myopathie, periphere Ödeme, Hyperglykämie,

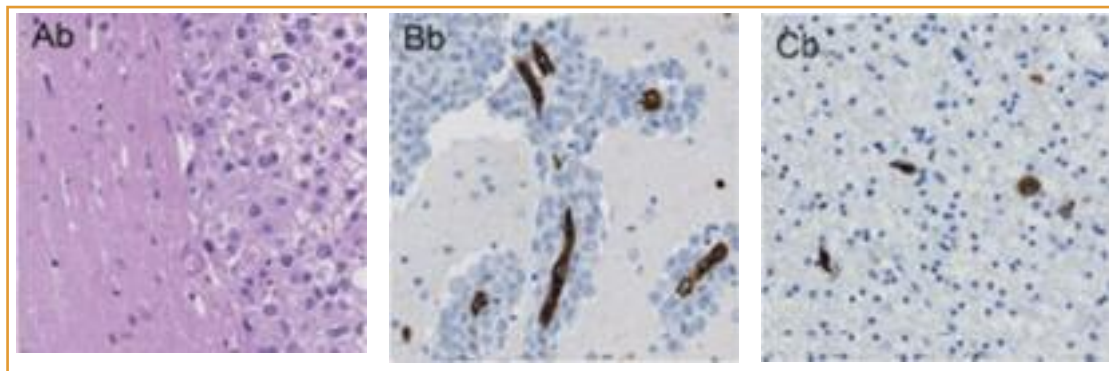


Abbildung 3: Verhaltensmuster von Tumorzellen an der Randzone Metastase und Hirngewebe

Ab: gut abgegrenzte Hirnmetastase

Bb: Wachstum von Tumorzellen entlang bestehender Mikrogefäße des Gehirns (sog. vascular co-option)

Cb: diffuse infiltrierende Tumorzellen einer Hirnmetastase (adaptiert nach [10])

Gewichtszunahme, Psychose, avaskuläre Knochennekrosen, Spontanfrakturen beispielsweise in der Wirbelsäule, Immunsuppression und erhöhtes Infektionsrisiko). Patienten unter länger dauernder Therapie sollten eine Prophylaxe gegen Pneumozystis-Pneumonie erhalten. Vor dem Absetzen von Dexamethason empfiehlt sich der Ausschluss einer sekundären Nebenniereninsuffizienz (NNR-Insuffizienz) mit einer Morgenkortisolbestimmung. Ein Morgenkortisol unter 100 nmol/l beweist eine steroidinduzierte NNR-Insuffizienz, ein Wert über 400 nmol/l schließt eine solche aus, und für Plasmakortisolwerte von 100 bis 400 nmol/l ist ein ACTH-Stimulationstest empfohlen (falls stimuliertes Kortisol über 500 nmol/l → keine NNR-Insuffizienz).

Man kann das Plasmakortisol auch unter laufender Dexamethasongabe verwenden, da das Dexamethason nicht im Kortisol-Assay mitgemessen wird.

Es ist zu beachten, dass Immuntherapien wie Ipilimumab durch gleichzeitige Steroidgabe ihre Wirkung verlieren können.

Die routinemässige Gabe einer antikonvulsiven Prophylaxe wird durch die vorhandene Datenlage nicht gestützt. Zytochrom-P450-induzierende Antikonvulsiva (z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Oxcarbazepin) können den Metabolismus einiger Chemotherapeutika und Tyrosinkinasehemmer beeinflussen (siehe «Arzneimittelkompendium»).

Systemtherapie

Eine intakte Blut-Hirn-Schranke (BHS) ist für die meisten Chemotherapeutika undurchlässig. Eine Kontrastmittelaufnahme in die Hirnmetastase weist jedoch auf eine zumindest teilweise durchlässige BHS hin, das gilt nicht nur für Kontrastmittel, sondern auch für systemisch verabreichte Onkologika. Hinzu kommt, dass die neu gebildeten Blutgefäße von Metastasen die Eigenschaften ihres Primärtumors übernehmen und die Metastase selber keine eigentliche BHS aufweist. Das Ansprechen von Hirnmetastasen

auf eine Systemtherapie ist ähnlich dem Ansprechen extrakranieller Metastasen. Barlesi und Kollegen konnten beispielsweise zeigen, dass bei Hirnmetastasen von NSCLC eine Ansprechrate auf Cisplatin und Pemetrexed von 40% erreicht werden kann (15). Generell eignet sich eine Systemtherapie bei Hirnmetastasen für

- ▲ oligo- bis asymptomatische Patienten, die nicht unmittelbar eine lokale Entlastung benötigen und
- ▲ Metastasen, deren Primärtumor auf die therapeutische Substanz sensibel ist.

Die Tatsache, dass Hirnmetastasen gelegentlich doch weniger gut auf eine Systemtherapie ansprechen als erwartet, mag am spezifischen Umfeld (microenvironment) des Gehirns liegen und an unterschiedlichem infiltrativem Verhalten von Metastasen ins Gehirn (siehe Abschnitt «Biologie»). Wie erwähnt, verändern gewisse Metastasen ihre genetischen Eigenschaften, verglichen mit dem Primärtumor, was repetitive Biopsien zur Therapieplanung potenziell sinnvoll erscheinen lässt.

Soll eine Systemtherapie *prophylaktisch* wirksam sein, muss das entsprechende Medikament durch eine intakte BHS dringen können. Voraussetzungen dafür sind unter anderem ein kleines Molekulargewicht (MG < 500 Dalton) und die Unabhängigkeit vom P-Glykoprotein (P-gp), einem der sogenannten Multidrug-Resistenz-(MDR)-Transportproteinen, welches in den Endothelzellen der BHS ausgiebig vorhanden ist und das ZNS vor toxischen Substanzen schützt. Fast alle Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) werden in erheblichem Ausmass über Zytochrom-P450-(CYP)-Enzyme metabolisiert und über das P-gp aus dem Zellinneren wieder heraustransportiert.

Zielgerichtete Therapieansätze ausgewählter Entitäten

Für zielgerichtete Moleküle gelten die gleichen Voraussetzungen wie für andere systemisch verabreichte

Therapeutika. Wenn Hirnmetastasen bereits aufgetreten sind, richtet sich die Wahl des Präparates nach der Sensitivität oder den erworbenen Resistenzen des Primärtumors.

Länderspezifische Zulassungsbedingungen werden im Folgenden nicht berücksichtigt.

Bronchialkarzinom

Neben klassischen Zytostatika können Hirnmetastasen von Bronchialkarzinomen – mit entsprechenden molekularen Veränderungen – auch auf zielgerichtete Therapieansätze empfindlich sein.

EGFR-Mutationen treten früh in der Karzinogenese und bei zirka 10 bis 20% der NSCLC auf. Es wurde postuliert, dass beim Vorliegen einer EGFR-Mutation ein Tropismus der Tumorzellen zum Gehirn bestehe (18). Die beiden Tyrosinkinasehemmer (TKI) *Erlotinib (Tarceva®)* und *Gefitinib (Iressa®)* interagieren beide mit dem P-gp, was eine verminderte Penetration ins Gehirn erklären könnte (19, 20). Inzwischen gibt es viele Einzelfallberichte und Fallserien, welche ein Ansprechen von Hirnmetastasen auf einen der beiden EGFR-TKI zeigen. Erlotinib und Gefitinib haben ihren Stellenwert bei oligosymptomatischen Patienten mit Hirnmetastasen, welche bisher nicht mit diesen Substanzen therapiert wurden und eine aktivierende Mutation des EGFR aufweisen (21). Gemäss NCCN-Guidelines sollen bei Auftreten von Hirnmetastasen unter laufender EGFR-Inhibition diese Medikation – bei Fehlen einer anderweitigen Progression – weiter verabreicht und die Hirnmetastasen entweder lokal oder mit Ganzhirnbestrahlung behandelt werden (22). Demnächst werden Daten zu *Afatinib (Giotrif®)* erwartet, einem selektiven Inhibitor der ErbB-Familie von Tyrosinkinasen, der irreversibel die Signalgebung über diese Rezeptoren blockiert.

Eine EML4-ALK-Translokation findet sich bei zirka 2 bis 5% der Adenokarzinome, gehäuft bei jüngeren Patienten, welche wenig bis nie geraucht haben und die einen Wild-Type-EGFR-Status aufweisen. Ob Tumoren mit einer ALK-Translokation vermehrt in das Gehirn metastasieren, konnte bisher nicht konklusiv nachgewiesen werden. Die «ALK-Translokation» scheint zwischen dem Primärtumor und den Hirnmetastasen konstant zu bleiben (23). *Crizotinib (Xalkori®)*, ein potenter und selektiver ALK-Inhibitor, zeigt bei Hirnmetastasen eine gewisse Aktivität, wie präliminäre Phase-II-Daten (unpubliziert) und Einzelfallberichte zeigen (24). Allerdings gibt es auch Beobachtungen über das Auftreten von Hirnmetastasen bei Patienten unter laufender Therapie mit Crizotinib und gut kontrollierten extrakraniellen Metastasen. Dies deutet darauf hin, dass Crizotinib eine intakte BHS schlecht überwinden kann – trotz des geringen Molekulargewichts. Die Abhängigkeit vom P-gp, könnte eine Erklärung sein (25). Weitere

ALK-Inhibitoren mit verbesserter BHS-Gängigkeit sind in klinischer Entwicklung.

ROS1 ist eine Rezeptortyrosinkinase der Insulinrezeptorfamilie. Eine Translokation kommt bei 1 bis 2% der NSCLC vor. Dank einer Homologie zwischen den Domänen der ALK- und ROS-Tyrosinkinase ist Crizotinib auch bei ROS1-translozierten NSCLC wirksam.

Eine HER2-Mutation kommt bei 1 bis 2% der NSCLC vor. Typischerweise sind diese Tumoren für EGFR und BRAF nicht mutiert und weisen keine Translokation für ALK auf. Zielgerichtete Therapien gegen HER2 waren in einer kleinen retrospektiven Analyse wirksam (26). Afatinib zeigt ebenfalls Aktivität bei HER2-mutiertem NSCLC (27).

BRAF ist ein Mediator des «downstream signaling» von RAS, welcher den MAP-Kinase-Pathway aktiviert. BRAF-Mutationen werden bei 1 bis 3% der NSCLC beobachtet, meist bei Rauchern. Aktivierende BRAF-Mutationen können an der V600-Position von Exon 15 (wie beim Melanom) oder ausserhalb dieser Domäne vorkommen. Die beiden BRAF-Inhibitoren *Vemurafenib (Zelboraf®)* und *Dabrafenib (Tafinlar®)* sind bei Melanom-Hirnmetastasen teilweise aktiv, aktuell werden sie auch beim NSCLC geprüft.

Angiogenese-Inhibitoren weisen kein erhöhtes Blutungsrisiko im Gehirn auf und gelten bei Hirnmetastasen als sicher. Durch einen ausgeprägten antiödematösen Effekt kann der Anti-VEGF-Antikörper *Bevacizumab (Avastin®)* bei ausgewählten Patienten (z.B. extrakraniell kontrollierte Erkrankung und strahlentherapiebedingtes Hirnödem) zur Symptomkontrolle beitragen. Über eine Symptomverbesserung hinaus ist der Stellenwert dieser Medikamente jedoch nicht gesichert. Es wird aktuell darüber spekuliert, ob Angiogenese-Inhibitoren – wenn sie früh eingesetzt werden – die Neo-Angiogenese verzögern und zu einer verlängerten «dormancy» beitragen können (*Abbildung 1, Seite 26 [28]*).

Mammakarzinom

HER2-positive oder «tripelnegative» Tumoren:

Unter Patientinnen mit Brustkrebs weisen solche mit HER2-positiven oder «tripelnegativen» (ER-, PR- und HER2-negativen) Tumoren das höchste Risiko für einen Befall des ZNS auf (29). Die meisten HER2-Antagonisten durchdringen eine intakte BHS nicht: *Trastuzumab (Herceptin®)* hat ein hohes MG von 148 kDalton, kleinere Moleküle wie *Lapatinib (Tyverb®)* sind Substrate von P-gp und eigenen sich deshalb nicht, Hirnmetastasen zu verhindern. Eine gute systemische Kontrolle mit diesen Medikamenten verzögert hingegen deren Entwicklung (30).

Bei bereits ausgebildeten Hirnmetastasen richtet sich die Systemtherapie nach der Empfindlichkeit des Primärtumors beziehungsweise nach dem vorliegenden Subtyp der Metastase. Eine Chemotherapie

kann ebenso wirksam sein wie eine Hormon- oder eine gegen HER2 gerichtete Therapie (31). Auch sehr grosse Moleküle wie *Trastuzumab Emtansine (T-DM1, MG 148,5 kDa) (Kadcyla®)* zeigen bei durchlässiger BHS Wirksamkeit, vor allem bei nicht vorbehandelten Hirnmetastasen (32). Bei einer Meningeosis carcinomatosa eines HER2-positiven Mammakarzinoms soll eine intrathekale Therapie mit Trastuzumab in Betracht gezogen werden, auch wenn das noch kein Standard ist (33).

Melanom

BRAF-/NRAS-/cKIT-Mutation: Über 50% aller Melanome weisen eine aktivierende BRAF-Mutation und 15% eine aktivierende NRAS-Mutation auf. Zusätzlich finden sich bei zirka 5% aller akralen und mukosalen Melanome aktivierende cKIT-Mutationen. Das Vorliegen einer BRAF-Mutation und einer NRAS-Mutation schliessen sich praktisch gegenseitig aus. Der BRAF-Mutationsstatus ist in verschiedenen Tumormanifestationen individueller Patientenfälle weitgehend stabil, das trifft auch auf Hirnmetastasen zu. Hingegen fördern Faktoren im Gehirn selber die Resistenzlage der Tumorzellen gegen BRAF-Inhibitoren ([34], siehe Abschnitt «Biologie»).

Bei Vorliegen einer BRAF-Mutation – meist vom V600E-Typ – können mutationsspezifische BRAF-Inhibitoren (*Vemurafenib, Zelboraf®; Dabrafenib, Tafinlar®*) eingesetzt werden, auf die 50 bis 80% der behandelten Patienten mit Tumorrückbildungen ausserhalb des Gehirns reagieren. Hirnmetastasen scheinen auf diese Medikamente etwas weniger gut anzusprechen, und es sind Fälle beschrieben, bei denen nur die extrazerebralen Metastasen ansprechen bei gleichzeitiger Entwicklung von Hirnmetastasen (35). Der RAF-MEK-ERK- und der PI3K-AKT-Signalweg sind hauptverantwortlich für die Progression eines Melanoms und seiner Resistenz gegenüber gewissen Medikamenten. Laufende Studien werden klären, ob und in welchem Ausmass sich die Wirksamkeit von BRAF-Inhibitoren durch gleichzeitige Gabe von Blockern wesentlicher Resistenzmechanismen (z.B. MEK-Inhibitoren) verstärken und verlängern lässt. Eine Radiotherapie gleichzeitig zu einer weitergeführten BRAF-Inhibition kann zu schwerer Hauttoxizität führen (35).

Anti-CTLA4-Antikörper: Für den immunmodulatorischen Anti-CTLA4-Antikörper *Ipilimumab (Yervey®)* gibt es Daten zur Wirksamkeit gegen Melanom-Hirnmetastasen, besonders bei Patienten ohne Bedarf an Glukokortikosteroiden (36).

Nierenzellkarzinom

Metastasen von Nierenzellkarzinomen (RCC) können sich wesentlich vom molekularen Profil ihrer Primärtumoren unterscheiden. Wie bei anderen soliden Tu-

moren besteht sogar intratumoral eine genetische Heterogenität, sodass eine einzelne Tumorbioptie ein falsches Bild im Hinblick auf die Therapiewahl erwecken kann (16, 37). Das RCC ist weitgehend chemotherapieresistent.

VEGF- und mTOR-Signalweg: Das therapeutische Management eines metastasierten RCC (mRCC) richtet sich im Wesentlichen gegen Moleküle des VEGF- und mTOR-Signalwegs. Da Patienten mit Hirnmetastasen in mRCC-Studien meist ausgeschlossen wurden, gibt es bisher nur wenige Daten zum Ansprechen von Hirnmetastasen, und zwar aus «early access»-Erfahrungen (38, 39). ▲

Dr. med. Silvia Hofer

Medizinische Onkologie
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16
E-Mail: silvia.hofer@luks.ch

Für die Durchsicht des Manuskripts danke ich herzlich Prof. Dr. med. Stefan Aebi, PD Dr. med. Oliver Gautschi, Medizinische Onkologie am Kantonsspital Luzern, und Prof. Dr. med. Matthias Preusser, Onkologie, Universitätsklinik Wien.

Merkmale

- ▲ **In der Prophylaxe von Hirnmetastasen** spielt die Blut-Hirn-Schranke für die Systemtherapie eine entscheidende Rolle; das ist aber nicht mehr der Fall bei bereits vorhandenen Hirnmetastasen.
- ▲ **Diagnosespezifische Prognosefaktoren** helfen bei der Therapieplanung.
- ▲ **Bei kontrollierter Systemerkrankung** qualifizieren bis zu drei Hirnmetastasen für eine lokale Therapie (Chirurgie und/oder stereotaktische Radiotherapie); eine Ganzhirnbestrahlung kann bis zu einem weiteren Progress im Gehirn aufgeschoben werden, ohne dass dadurch das Gesamtüberleben oder die Lebensqualität beeinträchtigt werden.
- ▲ **Asymptomatische Hirnmetastasen** können primär mit einer Systemtherapie behandelt werden, wenn erwartet wird, dass der Primärtumor gegenüber einer solchen sensibel ist. Bei gewissen Tumoren lohnt es sich, die Histologie der Metastasen nochmals auf therapiebare Zielmoleküle zu untersuchen.

Quellen:

1. Mavrikis AN et al.: Diagnostic evaluation of patients with a brain mass as the presenting manifestation of cancer. *Neurology* 2005; 65: 908.
2. Zhang XH. Why cancer cells metastasize? *Med Hypotheses* 2013; 80(5): 669.
3. Péus D et al.: Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2013; 13: 72.

4. 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): 41.
5. Goldhirsch A et al.: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2206.
6. Fokas E et al.: Biology of brain metastases and novel targeted therapies: Time to translate the research. *Biochimica et Biophysica Acta* 2013; 1835: 61.
7. Langley RR, Fidler IJ: The biology of brain metastasis. *Clinical Chemistry* 2013; 59(1): 180.
8. Chuang HN et al.: Carcinoma cells misuse the host tissue damage response to invade the brain. *GLIA* 2013; 61: 1331.
9. Kim SJ et al.: Astrocytes upregulate survival genes in tumor cells and induce protection from chemotherapy. *Neoplasia* 2011; 13: 286.
10. Berghoff A et al.: Invasion patterns in brain metastases of solid cancers. *Neuro-Oncology* 2013; 15(12): 1664.
11. Lin N et al.: Challenges relating to solid tumour brain metastases in clinical trials, part 1: patient population, response, and progression. A report from the RANO group. *Lancet Oncol* 2013; 14(10): e407.
12. Lin N et al.: Challenges relating to solid tumour brain metastases in clinical trials, part 2: neurocognitive, neurological, and quality-of-life outcomes. A report from the RANO group. *Lancet Oncol* 2013; 14(10): e407.
13. 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.
14. Soffiotti R et al.: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol* 2013; 31(1): 65.
15. Barlesi F 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). *Ann Oncol* 2011; 22(11): 2466.
16. Bissig H et al.: Evaluation of the clonal relationship between primary and metastatic renal cell carcinoma by comparative genomic hybridization *Am J Pathol* 1999; 155(1): 267.
17. Jabbour MN et al.: Variability in hormone and growth factor receptor expression in primary versus recurrent, metastatic, and post-neoadjuvant breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135(1): 29.
18. Matsumoto S et al.: Frequent EGFR mutations in brain metastases of lung adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2006; 119(6): 1491.
19. Noguchi K et al.: Substrate-dependent bidirectional modulation of P-glycoprotein-mediated drug resistance by erlotinib. *Cancer Sci* 2009; 100(9): 1701.
20. Agarwal S et al.: Distribution of Gefitinib to the Brain Is Limited by P-glycoprotein (ABCB1) and Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2)-Mediated Active Efflux. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 334(1): 147.
21. Ceresoli G et al.: Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: a prospective trial. *Annals of Oncology* 2004; 15: 1042.
22. www.nccn.org
23. Preusser M et al.: ALK gene translocations and amplifications in brain metastases of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013; 80: 278.
24. Kaneda H et al.: Rapid response of brain metastasis to crizotinib in a patient with ALK rearrangement-positive non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013; 8: e32.
25. Chun SG et al.: Isolated central nervous system progression on crizotinib: an Achilles heel of non-small cell lung cancer with EML4-ALK translocation? *Cancer Biol Ther* 2012; 13.
26. Mazières J et al.: Lung cancer that harbors a HER2 Mutation: Epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1997.
27. De Grève J et al.: Clinical activity of afatinib (BIBW 2992) in patients with lung adenocarcinoma with mutations in the kinase domain of HER2/neu. *Lung Cancer* 2012; 76(1): 123.
28. Vanhuysse M et al.: Do anti-angiogenic therapies prevent brain metastases in advanced renal cell carcinoma? *Bull Cancer* 2012; 99(12): 100.
29. 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.
30. Dawood S et al.: Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Annals of Oncology* 2008; 19: 1242.
31. Boogert W et al.: Chemotherapy as primary treatment for brain metastases from breast cancer: analysis of 115 one-year survivors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138(8): 1395.
32. Bartsch R et al.: Breast cancer brain metastases responding to primary systemic therapy with T-DM1. *J Neurooncol* 2013; (Epub ahead of print).
33. Zagouri F et al.: Intrathecal administration of trastuzumab for the treatment of meningeal carcinomatosis in HER2-positive metastatic breast cancer: a systematic review and pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139(1): 13.
34. Niessner H et al.: Targeting hyperactivation of the AKT survival pathway to overcome therapy resistance of melanoma brain metastases. *Cancer Medicine* 2013; 2(1): 76.
35. Satzger I et al.: Serious skin toxicity with the combination of BRAF inhibitors and radiotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 3: e 220-e 222.
36. Margolin K et al.: Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 459.
37. Gerlinger M et al.: Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366(10): 883.
38. Vickers M et al.: Prognostic factors of survival for patients with metastatic renal cell carcinoma with brain metastases treated with targeted therapy: results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium. *Clin Genitourin Cancer* 2013; 11(3): 311.
39. Chevreau C et al.: A Phase II Trial of Sunitinib in Patients With Renal Cell Cancer and Untreated Brain Metastases. *French Group on Renal Cancer. Clin Genitourin Cancer* 2013; (Epub ahead of print).