

# **Therapieassoziierte MRT-Veränderungen nach Radio- und Immuntherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen**

Jan-Michael Werner<sup>1</sup>, Gereon R. Fink<sup>1,2</sup> und Norbert Galldiks<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Neurologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinik Köln

<sup>2</sup>Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-3), Forschungszentrum Jülich

<sup>3</sup>Centrum für integrierte Onkologie (CIO), Universitäten Aachen, Bonn, Köln und  
Düsseldorf

## **Korrespondenz**

Jan-Michael Werner  
Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinik Köln  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln, Deutschland  
Telefon: +49-221-478-4015, FAX: +49-221-478-5669  
Email: [jan-michael.werner@uk-koeln.de](mailto:jan-michael.werner@uk-koeln.de)

## **Förderung**

Jan-Michael Werner wird unterstützt durch das Cologne Clinician Scientist-Programm (CCSP), gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft

Hirnmetastasen gehören zu den häufigsten und gravierendsten neurologischen Komplikationen einer extrakraniellen Krebserkrankung und ihre Inzidenz steigt weiter. Letzteres liegt unter anderem an der deutlich verbesserten Prognose der drei häufigsten Primärtumore Bronchialkarzinom, malignes Melanom und Mammakarzinom, die vor allem auf den Einsatz der Immuntherapie zurückzuführen ist. Vor allem die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren ist bei einigen dieser Primärtumoren aufgrund der signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens sogar Bestandteil der Standardtherapie geworden <sup>1,2</sup>. Darüber hinaus profitieren auch Patienten mit zerebraler Metastasierung von der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren <sup>3,4</sup>.

Der Standard in der Bildgebung sowohl zur Diagnose als auch zur Verlaufsbeurteilung einer Therapie von Hirnmetastasen ist die kontrastmittelgestützte MRT. Veränderungen der Kontrastmittelaufnahme in der MRT (insbesondere eine Größenzunahme der Kontrastmittelaufnahme) müssen aber nicht durch Tumorwachstum bedingt sein, sondern können auch Korrelat einer entzündlichen oder degenerativen Gewebereaktion vor allem nach Radiotherapie und/oder systemischer Tumortherapie sein. Eine Störung der Blut-Hirn-Schranke kann somit nicht nur durch Tumorwachstum, sondern auch durch therapieassoziierte bzw. reaktive Effekte wie Inflammation, Immunreaktionen oder Nekrosen bedingt sein. Therapieassoziierte MRT-Veränderungen erschweren daher die Beurteilung von Hirnmetastasen mittels der MRT allein unter bzw. nach Therapie erheblich <sup>5</sup>. Dies ist von höchster klinischer Relevanz, da die Entscheidungsfindung zur Fortführung oder Umstellung der Therapie häufig auf Bildbefunden beruht und eine falsche Interpretation selbiger zur vorzeitigen Beendigung einer wirksamen Therapie führen kann.

Die Bildgebung zum Therapiemonitoring von Hirnmetastasen kann mittels der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit radioaktiv markierten Aminosäuren wie zum Beispiel mit O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET), welche fast ausschließlich über spezifische Aminosäure-Transporter zerebral aufgenommen wird und damit unabhängig von einer gestörten Blut-Hirn-Schranke ist, optimiert werden. Die Aminosäure-PET liefert so wertvolle Informationen bezüglich der Differenzierung zwischen Tumorprogression und therapieassoziierten MRT-Veränderungen und wird durch die Experten-Arbeitsgruppe RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) ergänzend zur MRT-Bildgebung bei der initialen Diagnostik, Therapieplanung sowie Verlaufsbeurteilung bei Gliom-Patienten und auch bei Patienten mit Hirnmetastasen empfohlen <sup>5,6</sup>.

Nach einer radiochirurgischen Behandlung von Hirnmetastasen tritt bei 5% bis 25% der Patienten eine Radionekrose auf <sup>7</sup>. Mit Zunahme des bestrahlten Hirnvolumens und der Strahlendosis kann die Radionekrose-Rate auf bis zu 50% ansteigen <sup>8</sup>. Es gibt Hinweise darauf, dass die kombinierte Therapie mittels Radiochirurgie und Checkpoint-Inhibitoren die Wahrscheinlichkeit einer Radionekrose erhöht <sup>9</sup>. Typischerweise tritt eine Radionekrose 6-12 Monate nach Ende der Bestrahlung auf <sup>10</sup>, allerdings kann es auch noch mehrere Jahre nach einer radiochirurgischen Behandlung von Hirnmetastasen zu einer Radionekrose kommen <sup>11</sup>. Radionekrosen sind zumeist asymptomatisch, können jedoch durch ein begleitendes Ödem mit neurologischen Symptomen einhergehen. Symptomatische Radionekrosen (nach Radiotherapie oder kombinierter Therapie mittels Radiotherapie und Checkpoint-Inhibitoren) können z.B. mit Bevacizumab behandelt werden, insbesondere dann, wenn Kortikosteroide wie Dexamethason keine ausreichende klinische Wirkung oder erhebliche unerwünschte Nebenwirkungen zeigen <sup>12,13</sup>.

Die Differenzierung zwischen Radionekrose und einer Tumorprogression kann MR-morphologisch problematisch sein, da beide mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke einhergehen. Insbesondere bei symptomatischen Radionekrosen kann dies nicht nur zu differentialdiagnostischen, sondern auch differentialtherapeutischen Schwierigkeiten führen. Die Aminosäure-PET kann eine Radionekrose mit einer hohen Spezifität und Sensitivität (80-90%) von einer Rezidiv-Hirnmastase nach stattgehabter Radiochirurgie unterscheiden und bietet in dieser klinisch hochrelevanten Fragestellung eine bessere diagnostische Sicherheit als z.B. die konventionelle MRT oder PET-Bildgebung mit [<sup>18</sup>F]-2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) <sup>14,15</sup>. Abbildung 1 zeigt MRT-Veränderungen einer histologisch gesicherten Radionekrose, die von einem Hirnmastasen-Rezidiv nicht sicher zu unterscheiden sind. Im Gegensatz zur MRT konnte hier mit Hilfe der FET PET diese Unterscheidung erfolgreich vorgenommen werden.

Auch während und nach einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren (alleine oder in Kombination mit einer Radiotherapie) zur Behandlung von Hirnmastasen können therapieassoziierte MRT-Veränderungen auftreten, welche mit einer temporären Zunahme der Schrankenstörung einhergehen und sich ohne Veränderung der Therapie wieder zurückbilden <sup>16</sup>. Histopathologisch zeigen sich hier typischerweise zytotoxische T-Zell Infiltrate sowie Tumorzellen ohne mitotische Aktivität <sup>16</sup>. Therapieassoziierte MRT-Veränderungen sind nach einer Therapie mit Antikörpern gegen die Immun-Checkpoints *programmed cell death receptor-1* (PD-1; z.B. Nivolumab oder Pembrolizumab) oder *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4* (CTLA-4; z.B. Ipilimumab) beschrieben worden <sup>17,18</sup>. Therapieassoziierte MRT-Veränderungen unter Blockade dieser Immun-Checkpoints treten vor allem in den ersten sechs Monaten nach Therapiebeginn auf. Als Lösungsansatz hat die RANO Experten-Arbeitsgruppe

mit Fokus auf Immuntherapien (iRANO-Gruppe) vorgeschlagen, dass innerhalb der ersten sechs Monate nach Therapiebeginn im Falle einer vermuteten Progression aufgrund des MRT-Befundes bei gleichzeitiger klinischer Stabilität erst nach einer Bestätigung der radiologischen Progression mittels erneuter Bildgebung nach drei Monaten von einem Therapieversagen ausgegangen werden soll <sup>19</sup>.

Grundsätzlich haben die sogenannten „Advanced MRI“-Methoden (z.B. MR-Spektroskopie, perfusions- und diffusionsgewichtete MRT) oder die Aminosäure-PET das Potential, wertvolle diagnostische Informationen zu dieser klinisch relevanten Fragestellung beizutragen. Die Anzahl der Studien zur Bildgebung mit diesen Methoden unter Behandlung mit Immuntherapien bei Patienten mit Hirntumoren ist aktuell jedoch noch zu gering, um hier generelle klinische Empfehlungen zu geben. Erste Fallserien bzw. retrospektive Studien weisen darauf hin, dass gerade die Aminosäure-PET hilfreich sein könnte, therapieassoziierte MRT-Veränderungen nach Blockade von Immun-Checkpoints von einer Tumorprogression zu unterscheiden <sup>20,21</sup>.

## **Zusammenfassung**

- Die Unterscheidung einer Tumorprogression von therapieassoziierten MRT-Veränderungen nach Radio- und/oder Immuntherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen ist essentiell, um das Risiko des vorzeitigen Absetzens einer effektiven Therapie zu reduzieren
- Bei nicht eindeutigen MRT-Befunden nach Radio- und/oder Immuntherapie kann die ergänzende Aminosäure-PET sehr hilfreich sein, um therapieassoziierte MRT-Veränderungen von einer Tumorprogression zu unterscheiden
- Zur Erhöhung der diagnostischen Sicherheit der Beurteilung des Therapieansprechens von Hirnmetastasen wird die Aminosäure-PET ergänzend zur Standard-MRT durch Expertengremien (RANO) empfohlen

## Referenzen

Publikationen von besonderer Bedeutung wurden mittels (\*) markiert.

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, AWMF Registernummer: 032/024OL. 2018.
3. Vosoughi E, Lee JM, Miller JR, et al. Survival and clinical outcomes of patients with melanoma brain metastasis in the era of checkpoint inhibitors and targeted therapies. *BMC Cancer*. 2018; 18(1):490.
4. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7):976-983.
5. Galldiks N, Langen KJ, Albert NL, et al. PET imaging in patients with brain metastasis-report of the RANO/PET group. *Neuro Oncol*. 2019; 21(5):585-595. \* **Aktuelle Empfehlungen bezüglich der PET-Bildgebung bei Hirnmetastasen durch die RANO-Arbeitsgruppe.**
6. Albert NL, Weller M, Suchorska B, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol*. 2016; 18(9):1199-1208. \* **Aktuelle Empfehlungen bezüglich der PET-Bildgebung bei Gliomen durch die RANO-Arbeitsgruppe.**
7. Donovan EK, Parpia S, Greenspoon JN. Incidence of radionecrosis in single-fraction radiosurgery compared with fractionated radiotherapy in the treatment of brain metastasis. *Curr Oncol*. 2019; 26(3):e328-e333.
8. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol*. 2011; 6:48.
9. Trommer-Nestler M, Marnitz S, Kocher M, et al. Robotic Stereotactic Radiosurgery in Melanoma Patients with Brain Metastases under Simultaneous Anti-PD-1 Treatment. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(9).
10. Kohutek ZA, Yamada Y, Chan TA, et al. Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol*. 2015; 125(1):149-156.
11. Sharma A, Mountjoy LJ, Butterfield RJ, et al. Expanding the Spectrum of Radiation Necrosis After Stereotactic Radiosurgery (SRS) for Intracranial Metastases From Lung Cancer: A Retrospective Review. *Am J Clin Oncol*. 2019.

12. Levin VA, Bidaut L, Hou P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79(5):1487-1495.
13. Glitza IC, Guha-Thakurta N, D'Souza NM, et al. Bevacizumab as an effective treatment for radiation necrosis after radiotherapy for melanoma brain metastases. *Melanoma Res.* 2017; 27(6):580-584.
14. Ceccon G, Lohmann P, Stoffels G, et al. Dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy. *Neuro Oncol.* 2017; 19(2):281-288.
15. Galldiks N, Lohmann P, Albert NL, Tonn JC, Langen K-J. Current status of PET imaging in neuro-oncology. *Neuro-Oncology Advances.* 2019; 1(1).
16. Galldiks N, Kocher M, Ceccon G, et al. Imaging challenges of immunotherapy and targeted therapy in patients with brain metastases: Response, Progression, and Pseudoprogression. *Neuro Oncol.* 2020; 22(1):17-30. \* **Umfassender Überblick über die Herausforderungen in der Bildgebung durch neuere Therapieformen (inklusive Checkpoint-Inhibitoren) bei Patienten mit Hirnmetastasen.**
17. Cohen JV, Alomari AK, Vortmeyer AO, et al. Melanoma Brain Metastasis Pseudoprogression after Pembrolizumab Treatment. *Cancer Immunol Res.* 2016; 4(3):179-182.
18. Melian M, Lorente D, Aparici F, Juan O. Lung brain metastasis pseudoprogression after nivolumab and ipilimumab combination treatment. *Thorac Cancer.* 2018; 9(12):1770-1773.
19. Okada H, Weller M, Huang R, et al. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group. *Lancet Oncol.* 2015; 16(15):e534-e542. \* **Empfehlungen für die Diagnose einer Progression bei neuroonkologischen Patienten unter immuntherapeutischer Behandlung (iRANO-Kriterien).**
20. Galldiks N, Abdulla DSY, Scheffler M, et al. Treatment monitoring of immunotherapy and targeted therapy using FET PET in patients with melanoma and lung cancer brain metastases: Initial experiences. *Journal of Clinical Oncology.* 2019; 37(15\_suppl):e13525-e13525.
21. Kebir S, Rauschenbach L, Galldiks N, et al. Dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET imaging for the detection of checkpoint inhibitor-related pseudoprogression in melanoma brain metastases. *Neuro Oncol.* 2016; 18(10):1462-1464.

## Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1:** Nachweis einer Radionekrose bei einer Patientin mit einer Hirnmetastase eines Mamma-Karzinoms (HER2-Status negativ, Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status positiv). Fünf Monate nach der externen fraktionierten Radiotherapie deutet eine kontrastmittelgestützte MRT auf ein Rezidiv der Hirnmetastase hin, während die FET PET nur eine insignifikante metabolische Aktivität zeigt und mit therapieassoziierten Veränderungen vereinbar ist. Neuropathologische Befunde nach stereotaktischer Biopsie (rechts) zeigen zusammengefasst eine Radionekrose. (A) Nekrotische und reaktive Veränderungen im angrenzenden vitalen Hirnparenchym. (B) Makrophageninfiltration (Pfeile) sowie aktivierte Mikrogliazellen und Astrozyten (eingefügte Box). (C) Fehlender Nachweis von Tumorzellen (modifiziert / übernommen aus Galldiks et al. <sup>16</sup>, mit Genehmigung von Oxford University Press)