**Hirnmetastasen – interdisziplinär zur personalisierten Behandlung**

Grau S.1,10, Herling M.2,10, Mauch C.3,10, Galldiks N.4,10, Golla H.5,10, Schlamann M.6, Scheel A.7,10, Celik E.8,10, Ruge M.9,10, Goldbrunner R.1,10

Klinikum der Universität Köln,

1Klinik für Allgemeine Neurochirurgie; 2Klinik I für Innere Medizin; 3Klinik für Dermatologie; 4Klinik für Palliativmedizin; 5Institut für Radiologie; 6Klinik für Neurologie; 7Institut für Pathologie; 8Klinik für Radioonkologie, Cyberknife und Strahlentherapie; 9Klinik für Stereotaxie and funktionelle Neurochirurgie; 10Centtrum für Integrierte Onkologie (CIO) Aachen Bonn Köln Düsseldorf (CIO)

**Korrespondenz:**

Stefan Grau M.D.

University Hospital of Cologne, Department of General Neurosurgery

Kerpener Str. 62

50937 Cologne, Germany

Phone: +49 221 478 82764 Fax: +49 221 478 82825

[Stefan.grau@uk-koeln.de](mailto:Stefan.grau@uk-koeln.de)

**Einleitung:**

Die Inzidenz, Behandlung und Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen hat sich in den letzten Jahrzehnten grundlegend geändert. Während die Überlebenszeit von zerebral metastasierten Patienten noch vor 10 Jahren durchschnittlich 3 bis maximal 6 Monate betrug, konnte diese aufgrund neuer Methoden in der operativen, strahlentherapeutischen und systemtherapeutischen Behandlung deutlich verlängert werden.

Noch vor wenigen Jahren führte das Auftreten von Hirnmetastasen zu einem Rückzug aus der systemisch-onkologischen Behandlung und dem Ausschluss von medikamentösen Therapiestudien und zu einer rein palliativ orientierten Behandlung im Sinne einer Ganzhirnbestrahlung (WBRT) mit oder ohne Operation. Die zunehmende Verfügbarkeit zielgerichteter und immun-modulatorischer Medikamente sowie adaptierte radio-onkologischer Verfahren erlauben immer mehr individualisierte Therapieansätze.

Die am häufigsten in das zentrale Nervensystem (ZNS) metastasierenden Tumoren stellen Bronchialkarzinome, gefolgt von Mammakarzinomen, malignen Melanomen und Nierenzellkarzinomen dar, wobei in zunehmendem Maße auch bei gastrointestinalen Tumoren ZNS Metastasen diagnostiziert werden.

Der klinische Verlauf der betroffenen Patienten ist heterogen. Verschiedene Risikomodelle haben Faktoren wie das Alter, den klinischen Zustand (Karnofsky-Index), die Kontrolle des extrakraniellen Befalls und die Anzahl der zerebralen Metastasen als prognosebestimmend definiert, zudem beziehen aktuelle Scores auch die zugrundeliegende Tumorentität sowie molekulare Faktoren in die Prognoseberechnung ein.

Im Rahmen dieser Übersichtsarbeit soll der Fortschritt und die Komplexität der Behandlung von Hirnmetastasen im Kontext moderner fachübergreifender Konzepte dargelegt werden.

**Primärdiagnostik und Therapiemonitoring:**

In der Primärdiagnostik zerebraler Metastasen steht die Magnetresonanztomographie, diese stellt das deutlich sensitivere Verfahren im Vergleich zu anderen Bildgebungsmodalitäten und somit den Goldstandard dar.

Metastasen führen grundsätzlich zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke, so dass immer Kontrastmittel verabreicht werden sollte. Wichtig ist hierbei, ein Intervall zwischen Kontrastmittelapplikation und Bildakquisition von 5 bis 10 Minuten, um eine Anreicherung in allen Metastasen zu ermöglichen. Hierbei kann eine Dosiserhöhung des Kontrastmittels auch die Nachweisrate von Metastasen erhöhen. Empfehlenswert ist zudem eine Untersuchung in dünnen (1mm) 3D -Schichten nach der Kontrastmittelgabe, um auch kleinste Metastasen im Millimeterbereich nachweisen zu können. Bei zystischen Metastasen empfiehlt sich zur Differenzierung zu Abszessen die Anfertigung einer Diffusionssequenz.

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als weitere, wichtige Bildgebung ist jedoch gerade bei sehr kleinen Metastasen der MRT in ihrer Sensitivität deutlich unterlegen.1

**Moderne pathologische Diagnostik**

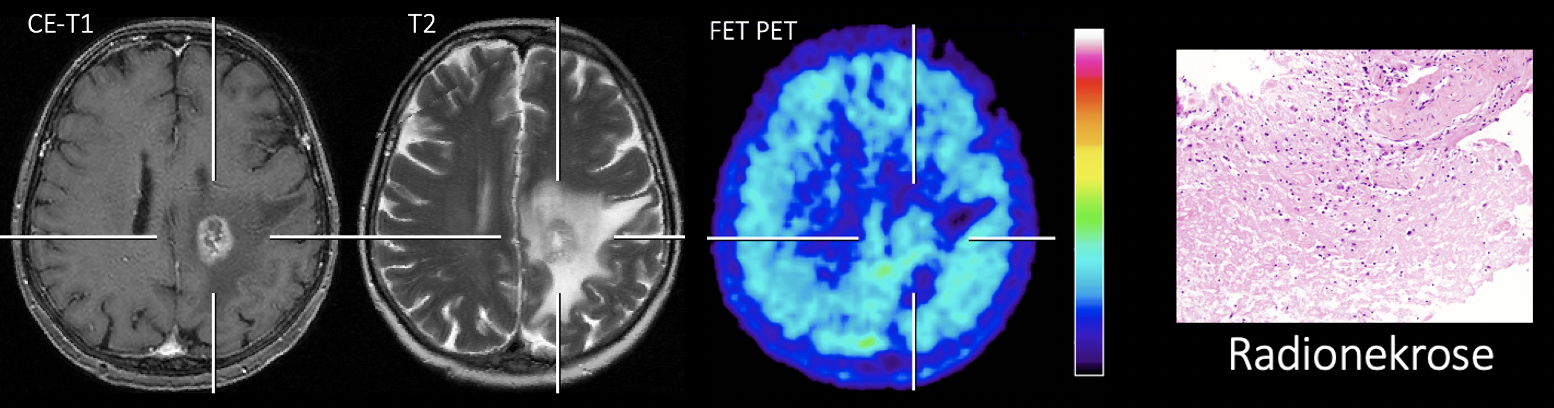
**PD Scheel**

**Therapiemonitoring mittels molekularer bzw. metabolischer PET-Bildgebung**

Die Positronen-Emissions-Tomographie unter Verwendung von [18F]-2-Fluoro-2-deoxy-D-glukose (FDG PET) stellt den am häufigsten verwendeten Tracer in der extrakraniellen onkologischen PET-Bildgebung dar und hilft, die Genauigkeit des Stagings zu erhöhen. Es konnte insbesondere bei Hirnmetastasen-Patienten mit CUP-Syndrom gezeigt werden, dass signifikant mehr extrakranielle Metastasen als im Vergleich zur CT erkannt werden können.2 Im Gehirn behindert jedoch der regional hohe Glukose-Verbrauch die Sensitivität der FDG PET für die Hirnmetastasen-Detektion erheblich.

In den letzten Jahren haben PET-Studien mit radioaktiv markierten Aminosäuren nahegelegt, dass diese Technik im Vergleich zur anatomischen MRT einen zusätzlichen diagnostischen Wert hat und der FDG PET bei Patienten mit Hirnmetastasen klar überlegen ist, was u.a. durch die Experten-Arbeitsgruppe RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) herausgestellt wurde.3 Bislang wurden Aminosäure-PET-Tracer wie [11C]-Methyl-L-Methionin (MET), 3,4-Dihydroxy-6-[18F]-fluor-L-phenylalanin (FDOPA) oder O-(2-[18F]Fluorethyl)-L-tyrosin (FET) am häufigsten für die Differenzierung zwischen lokalen Hirnmetastasen-Rezidiven und radiogenen Veränderungen (v.a. Radionekrose) nach radiochirurgischen Eingriffen untersucht. Bei all diesen Aminosäure-PET-Tracern liegen sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität für eine korrekte Differenzierung im Bereich von 80-90% (siehe Abbildung).4–6

Darüber hinaus deuten erste Daten darauf hin, dass die Aminosäure-PET mittels FET auch für die Diagnose von behandlungsbedingten Veränderungen nach einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren oder einer zielgerichteten Therapie, insbesondere in Kombination mit einer Radiotherapie, von Wert ist.7,8 Eine jüngere Studie hat zudem zeigen können, dass FET PET-Responder auf eine Checkpoint-Inhibitor-basierte Therapie ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben hatten.9



**Abbildung:** Hirnmetastase eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms, die 9 Monate zuvor radiochirurgisch behandelt wurde. Im Gegensatz zur progredienten konventionellen MRT weist die Aminosäure-PET mit FET auf eine radiogene Veränderung hin, histologisch konnte eine Radionekrose nachgewiesen werden (Abbildung modifiziert aus: Ceccon et al., 2017 4)

**Resektion:**Die Argumente für eine Metastasenresektion basieren auf prospektiven, randomisierten Studien aus den 1980er bis 2000er Jahren, bei welchen die Operation von singulären Hirnmetastasen vor einer Ganzhirnbestrahlung einen Überlebensvorteil für Patienten zeigte10. Als Konsequenz findet sich bis heute in den Leitlinien eine Empfehlung für die Operation vor allem für Patienten mit singulären oder solitären Hirnmetastasen, welche eine gewisse Größe übersteigen oder bei deren Lage in der hinteren Schädelgrube. Allerdings stellen sich die diagnostischen Möglichkeiten sowie die (radio-)onkologischen Behandlungsoptionen heutzutage gänzlich anders dar als zum Zeitpunkt o.g. Studien, so dass die Indikationen zur Operation ebenfalls adaptiert werden müssen.

Die Metastasenresektion verfolgt zwei Ziele: 1) die Gewinnung von Gewebe zur diagnostischen Sicherung und 2) eine Symptomlinderung und damit Verbesserung des klinischen Zustandes durch eine Beseitigung der lokalen Raumforderung.

*Histologische Sicherung*

Zwar ist Diagnosestellung von Hirnmetastasen auf der Basis der Bildgebung und Anamnese zumeist verlässlich, bei unklarem Primarius oder nicht konklusiver Bildgebung kann eine Gewebegewinnung zur weiteren Therapiesteuerung erforderlich sein. Weiterhin können zerebrale Metastasen vom Primärtumor abweichende Oberflächenmarker und molekulare Signaturen aufweisen, so dass zur Anpassung der Systemtherapie eine molekulare Analyse der Hirnmetastase sinnvoll sein kann. Bei kleinen, asymptomatischen Metastasen ist dies auch minimalinvasiv im Rahmen einer stereotaktischen Biopsie möglich.

*Symptomlinderung*

Bei symptomatischen Hirnmetastasen durch entsprechende Lage und/oder ein ausgedehntes perifokales Ödem kann die Resektion der Raumforderung zu einer durchgreifenden Verbesserung der neurologischen Ausfälle und konsekutiv des klinischen Zustands führen.11,12 Dies hat neben einem bei großen Tumoren oder Tumorblutungen lebensrettenden Effekt auch einen indirekten Einfluss auf das Überleben des Patienten, da der klinische Zustand sich als einer der stärksten prognostischen Faktoren in allen Prognosescores widerfindet.13,14 Weiterhin kann eine klinische Zustandsverbesserung die weitere onkologische Therapie häufig erst ermöglichen, was sich in einem verbesserten Gesamtüberleben widerspiegelt.12

Bis heute existiert kein evidenzbasiert definiertes Limit hinsichtlich der Anzahl der Metastasen; im Kontext der multimodalen Behandlungsansätze findet sich im klinischen Alltag bei multiplen Metastasen der Fokus auf den symptomatischen Tumor.

Für die Resektion kommen heute neben Hochleistungsmikroskopen auch moderne Hilfsmittel wie das intraoperative Neuromonitoring, die Navigation sowie die intraoperative Bildgebung zur Anwendung.

Trotz technischer Innovationen wird das Risikoprofil der Metastasenresektion in vielen Studien als höher als bei hirneigenen Tumoren eingestuft, was mitunter nicht auf den Lokalbefund, sondern auf die onkologische Grunderkrankung und deren Folgen zurückzuführen ist.15,16

Grundsätzlich gilt, dass auch nach OP-mikroskopischer Komplettresektion nach alleiniger OP bei etwa 60 % der Patienten ein Lokalrezidiv auftritt, eine adjuvante Strahlenbehandlung nach der Operation daher immer indiziert ist.17 Für den Stellenwert der Resektion bei Rezidivmetastasen oder symptomatischen Strahlennekrosen existieren derzeit keine validen Daten.

**Radiotherapie und Radiochirurgie:**

Aus strahlentherapeutischer Sicht liegen verschiedene Therapieoptionen vor, die stereotaktische Radiochirurgie (SRS), die adjuvante Tumorbettbestrahlung sowie die Ganzhirnbestrahlung (WBRT).

*Radiochirurgie*

Die Radiochirurgie ist ein Hochpräzisionsbestrahlungsverfahren, das bereits seit mehreren Jahrzehnten zur Behandlung von Hirnmetastasen angewandt wird.18 Das Prinzip hierbei ist die Fokussierung gebündelter Strahlen, die aus verschiedenen Richtungen kommend, sich millimetergenau auf der Oberfläche eines Zielvolumens vereinigen. Im Gegensatz zur normo-fraktionierten perkutanen Radiatio wird bei der Radiochirurgie die Bestrahlung bei Zielvolumina ≤ 3 cm bzw.≤ 14 ml in einer einzigen Sitzung appliziert. Um diese hohe Präzision zu erreichen muss das Zielvolumen entweder durch eine invasive Kopffixierung „fixiert“ werden, wie dies z.B. beim Gammaknife und modifizierten Linearbeschleunigern (LINAC) erforderlich ist. Alternativ kann die Strahlenquelle das Zielvolumen bildgebend während der Bestrahlung erfassen und Bewegungen dessen bis zu einem gewissen Grad verfolgen (Robotik gesteuerte Radiochirurgie z.B. mittels Cyberknife).

Mittlerweile hat sich das Einsatz der Radiochirurgie bei der Behandlung von Hirnmetastasen von einer bis max. drei Tumoren mit einer Größe von ≤ 3 cm deutlich erweitert: sowohl Anzahl als auch Größe zu behandelnder Metastasen werden interdisziplinär unter Abwägung aller therapeutischen Möglichkeiten zugeschnitten auf den individuellen Zustand des Patienten, der Prognose und des Wunsches des Patienten bestimmt. Auch Konzepte wie die radiochirurgische Behandlung des Tumorbettes nach mikrochirurgischer Resektion oder die präoperative radiochirurgische Behandlung, in der eine große Metastase vorab bestrahlt wird und dann innerhalb der nächsten Tage mikrochirurgisch entfernt wird, werden derzeit in prospektiven Studien immer mit dem Ziel einer möglichst schonenden und effektiven Behandlung untersucht.19,20

*Adjuvante Strahlentherapie des Tumorbetts*

Postoperativ ist eine adjuvante strahlentherapeutische Behandlung indiziert. Historisch betrachtet galt dabei lange Zeit die adjuvante Ganzhirn-Radiotherapie (RT) als Standard. Diese führte zwar zu einem signifikanten Rückgang an intrakraniellen Rezidiven, hatte aber keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.17 Um negative Langzeit Effekte auf die kognitive Funktionsfähigkeit zu minimieren, fanden immer konformalere Bestrahlungstechniken Einzug, sodass z.B. das Tumorbett nach operativer Tumorentfernung lokal perkutan fraktioniert nachbestrahlt wird.21 Dabei kann grundsätzlich eine normofraktionierte Behandlung mit 2 Gray (Gy) Einzeldosis, aber auch, eine hypofraktionierte RT (Einzeldosis höher als 2 Gy) angewandt werden. Dosierungsschemata mit 3 x 8 Gy bis hin zu 10 x 4 Gy zeigten in retrospektiven Analysen eine lokale 1-Jahres-Kontrollrate von 71–88 %.22–24 Bei unkritischer Lage der präoperativen Hirnmetastase, ausreichend entfernt zu intrakraniellen Risikostrukturen wie dem Hirnstamm oder optischen System, kann analog zu RTOG 90-05 eine Tumorgrößen-adaptierte Radiochirurgie in einer Behandlungsfraktion durchgeführt werden (≤ 20 mm: 1x24 Gy, 21-30 mm: 18 Gy, 31-40 mm: 15 Gy).25 Ein zusätzlicher Sicherheitsabstand von 2mm um das zu bestrahlende Tumorbett kann das lokale 1-Jahres-Versagen um das 5-fache reduzieren (3 % vs. 16 %).26

*Ganzhirnbestrahlung*

Bei Vorliegen von multiplen Hirnmetastasen besteht nur bei „symptomatischen“ Metastasen die Indikation zur operativen Resektion einzelner Tumoren. In Abhängigkeit von den prognostischen Faktoren, werden ansonsten eine WBRT oder SRS durchgeführt. Bei der WBRT umfasst das Bestrahlungsvolumen das gesamte Gehirn, unter Einschluss des Ventrikel Systems und der Schädelbasis. Zu den gängigsten Dosierungsschemata gehören 30-37,5 Gy Gesamtdosis in 2,5-3 Gy Einzeldosis. In hoch palliativen Situation bei Patienten mit einem Karnofsky Index ≤ 70, können auch deutlich hypofraktionierte Bestrahlungskonzepte mit z.B. 5 x 4 Gy indiziert sein.

Nach Hinweisen auf einem günstigen Effekt einer Hippocampus-Schonung auf neurokognitive Funktionseinschränkungen, wird diese Fragestellung aktuell in randomisierten Studien geprüft.27,28

Bis heute ist ungeklärt, ab welcher Metastasen-Anzahl eine WBRT oder eine SRS durchgeführt werden kann. Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) empfiehlt den Einsatz der SRS bei Patienten mit singulären Hirnmetastasen solider Tumore, mit Ausnahme von kleinzelligen Bronchialkarzinomen und Keimzelltumoren, mit einem Durchmesser < 3 cm und einer Lebenserwartung > 3 Monate und bei 2–4 Metastasen mit Durchmessern von < 2,5 cm.29 Hieraus lässt sich im Umkehrschluss jedoch keine Indikation für die Ganzhirn-RT ableiten. Yamamoto et al. zeigten, dass für Patienten in gutem Allgemeinzustand und kontrollierter extrakranieller Tumormanifestation kein Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben zwischen 2–4 und 5–10 radiochirurgisch behandelten Metastasen besteht.30

**Medikamentöse Therapie:**

*Allgemeine Aspekte*

Eine interdisziplinäre Entscheidung über das Vorgehen bei zerebral metastasierten Patienten war nie zuvor so wichtig wie aktuell. Durch die in den letzten Jahren stattfindende Revolutionierung der Systemtherapien und die damit verbundenen Erfolge in der Behandlung von viszeral metastasierten Tumorpatienten konnte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens in vielen Entitäten verzeichnet werden. Diese Therapieverbesserungen betreffen gerade auch solche Tumoren, die besonders häufig in das ZNS metastasieren, z. B. die Karzinome der Lunge (40-60%) und der Brust (20-40%), sowie die malignen Melanome (10-15%). Die Erkenntnis, inwieweit zerebral metastasierte Patienten mit diesen Tumoren sich bzgl. des Ansprechens auf moderne systemische Therapien und in ihrer Prognose von denen mit ausschließlich viszeralen Metastasen unterscheiden, ist derzeit noch begrenzt. Ein Hauptgrund dafür ist der, nosologisch übergreifende, Ausschluss von Patienten mit Hirnmetastasen in der Mehrzahl von Zulassungsstudien.

Prinzipiell richtet sich die medikamentöse Therapie bei ZNS Metastasierung nach der Klassifikation und dem molekularen Profil des Primärtumors, vor allem bei synchronem Auftreten. Bei metachronen ZNS Metastasen muss abgeschätzt werden, ob bei systemischer Vorbehandlung von einer sekundären Resistenz auszugehen ist, was auch eine bioptische Aufarbeitung der ZNS Metastase oder eine „liquid biopsy“ (Blut oder analog z.B. Liquor) mit anschließender Einzelparametertestung oder Panelsequenzierung rechtfertigt. Denn allgemein gilt, dass eine Konkordanz von Biomarkern (z. B. Hormonrezeptoren, HER2-Status, PD-L1) zwischen Primärtumor und den ZNS Metastasen oft nicht gegeben ist.31

Für die Situation der sogenannten Oligometastasierung (≤5 in ≤3 Organsystemen) mit Beteiligung des ZNS ist die Rolle der zusätzlichen (zu den primär lokalen Maßnahmen) Systemtherapie noch zu definieren.

Zu den ZNS-gängigen Chemotherapeutika mit erreichten ≥30% des Serumspiegels zählen Nitrosoharnstoffe, Cytosinarabinosid, Temozolomid, Thiotepa, Ifosfamid, Topotecan; zu denen mit ≥1-2% gehören z. B. Idarubicin, Methotrexat und Cyclophosphamid. Bei aufgehobener Blut-Hirnschranke (anzunehmen bei Metastasengröße >2cm, Schrankenstörung in der Bildgebung) können auch ansonsten nicht ZNS-gängige Zytostatika wirksam sein. Kleinmolekulare Inhibitoren der Signaltransduktion erreichen selbst bei intakter Blut-Hirnschranke die zerebralen Tumorzellen sehr gut und stellen daher hoffnungsvolle Ansätze zur Prävention dieser Manifestationen dar. Monoklonale Antikörper sind dagegen bzgl. ihrer Liquorgängigkeit sehr variabel. Über den Plexus choroideus scheint ein selektiver Immunzelltransport möglich und erste Studien haben die Wirksamkeit von Immunmodulatoren auf Hirnmetastasen bewiesen.

*Bronchialkarzinom*

Bei den Lungenkarzinomen sind synchrone Hirnmetastasen sehr häufig. Die beim kleinzelligen Karzinom umgehende systemische Chemo(immun)therapie wirkt nahezu ausnahmslos auch auf bestehende zerebrale Metastasen. In der Situation einer erreichten Remission ist nachwievor eine primär oder sekundär prophylaktische WBRT Standard. Beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom werden Hirnmetastasen operiert beziehungsweise einer Strahlentherapie zugeführt. Es folgt zudem eine systemische Therapie, je nach Histologie und Molekulargenetik, mit klassischen Chemotherapeutika, sowie inzwischen mit Immuncheckpoint-Inhibitoren oder mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), z.B. bei Vorliegen einer EGFR-Mutation oder eines ALK-Fusionsproteins. Bei initial asymptomatischen ZNS-Metastasen kann deren Lokaltherapie aufgeschoben werden. Multiple zerebrale Metastasen eines Lungenkarzinoms stellen keine Kontraindikation zur Metastasenchirurgie mehr dar. Gut abgestimmte interdisziplinäre Konzepte (Resektion, moderne Systemtherapie, stereotaktische Bestrahlung) können inzwischen das mediane Gesamtüberleben gegenüber der Herangehensweise aus Ganzhirnbestrahlung und Chemotherapie deutlich verlängern.32

In EGFR-mutierten Karzinomen (ca.10%) führt das neuartige Osimertinib in der Erstlinie zu einem signifikant verlängerten PFS in Patienten mit ZNS-Metastasen (15,2 vs 9,6 Monate für Standard EGFR-TKI).33 Unter den für Lungenkarzinome mit ALK-Fusion (ca. 3-5%) zugelassenen Kinaseinhibitoren senkt Alectinib in der Erstlinie die kumulative Inzidenz der zerebralen Progresse am effektivsten (nach 12 Monaten: Alectinib 9,4% vs Crizotinib 41,4%) was auch mit einer signifikanten Verbesserung des PFS assoziiert ist.34 Lorlatinib, ist ein ALK-TKI der 3. Generation der für optimierte Liquorgängigkeit und Überwindung von ALK-Resistenzmutationen konzipiert wurde. Mit einer intrakraniellen ORR von 59% (intrakranielle progressionsfreie Rate nach 12 Monaten von 81%) bei Patienten die unter einer vorangegangenen ALK-Inhibitortherapie zerebrale Metastasen entwickelten ist dies eine sehr vielversprechende Substanz in diesem Problemkollektiv. 35

Für ROS1-mutierte Karzinome (ca. 1%) zeigt der ZNS-pharmakokinetisch optimierte TKI Entrectinib gute Aktivitätsdaten.36

*Mammakarzinom*

Die Inzidenz von parenchymalen ZNS Metastasen beim Mammakarzinom ist von ca. 10% auf bis zu 40% deutlich gestiegen. Dies liegt vor allem an den effektiveren Behandlungsoptionen für die extrazerebralen Metastasen und dem vermehrten Einsatz der MRT-Diagnostik. Eine leptomeningeale Aussaht findet sich in ca. 5-15%. Die molekularen Subtypen mit dem höchsten Risiko für ZNS Metastasen sind vor allem die aggressiven HER2-positiven, die „triple“-negativen oder die HER2-negativen Luminal B Tumore mit hoher Ki67+ Proliferationsrate. Die ZNS Metastase(n) zeigt dabei in 10-25% der Fälle eine Diskordanz der Hormonrezeptor- oder HER2 Expression, häufig mit einer Anreicherung von Östrogenrezeptor-negativen oder HER2-positiven Tumorklonen. Evidenz-grad basierte Empfehlungen zum chirurgischen und strahlentherapeutischen Vorgehen bei singulären, oligo-metastatischen oder multiplen Läsionen sind in der S3-Leitlinie abgebildet (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>). Oberstes Prinzip bei Erstdiagnose einer zerebralen Metastasierung und bei extrazerebral stabiler Erkrankungssituation ist das Beibehalten des aktuellen Schemas der systemischen Therapie, z.B. bestehend aus Zytostatika, HER2-Antagonisierung und hormoneller Modulation. Anpassungen erfolgen bei Progress, Änderungen des Rezeptorstatus oder bei limitierendem Allgemeinzustand. Der EGFR/HER2 TKI Lapatinib in Kombination mit Capecitabin ist eine sehr effektive Option bei HER2-positiven Karzinomen mit synchronen oder mit den unter dem HER2-Antikörper Trastuzumab gehäuft auftretenden metachronen ZNS Manifestationen. Die spezifische Rolle der Inhibitoren von CDK4/6, PARP, AKT oder der Immuncheckpoints ist im Kontext von ZNS Metastasen noch zu definieren. Dexamethason kommt zum Einsatz wenn Symptome und/oder Verdrängungseffekte bestehen. *Bei leptomeningeosis carcinomatosa* kann die Systemtherapie durch intrathekale oder intraventrikuläre Therapie mit MTX ergänzt werden.

*Malignes Melanom*

Es konnte zwischenzeitlich in einigen Studien belegt werden, dass auch Patienten mit zerebralen Metastasen von der alleinigen Therapie mit zielgerichteten BRAF/MEK-Inhibitoren bzw. Checkpoint-Inhibitoren profitieren können. Ergebnisse der Phase II COMBI-MB-Studie weisen darauf hin, dass Patienten mit BRAFV600-mutierten Hirnmetastasen sowohl bei asymptomatischen als auch bei aktiven, symptomatischen Hirnmetastasen mit und ohne lokale Vortherapie von der Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib profitieren; das mediane PFS betrug dabei 4-7 Monate.37 Noch mehr beeindruckte die prospektive Phase II Studie, in welcher der PD1-Antikörper Nivolumab alleine oder in Kombination mit dem anti-CTLA4-Antikörper Ipilimumab appliziert wurde. Es zeigte sich in der Kombinationsbehandlung ein beeindruckendes und deutlich besseres Ansprechen mit 46% gegenüber der Monotherapie mit Nivolumab mit 20%, so dass die Kombinationstherapie inzwischen bei Vorliegen von Hirnmetastasen und gutem Allgemeinzustand routinemäßig eingesetzt wird. Obwohl in diesen Untersuchungen Patienten eingeschlossen wurden, deren ZNS Metastasen vor Beginn der Systemtherapie strahlentherapeutisch behandelt wurden, ist derzeit unklar, wie die Verträglichkeit einer kombinierten Behandlung mit Bestrahlung und Systemtherapie eingeschätzt werden kann. Allerdings weisen retrospektive Studien darauf hin, dass die Kombination von Bestrahlung und Nivolumab-Therapie nicht zu vermehrten Nebenwirkungen führt.38

Die Festlegung, ob zu welchem Zeitpunkt bzw. in welcher Reihenfolge eine operative Behandlung, eine Bestrahlung und/oder eine Systemtherapie durchgeführt werden soll, erfolgt derzeit individuell. Neue Erkenntnisse werden durch engen wissenschaftlichen, interdisziplinären Austausch der beteiligten Experten sowie durch die Etablierung innovativer prospektiver Studien gewonnen.

**Palliativmedizinische Ansätze:**

Für Patienten mit systemischen Tumoren konnte in randomisierten Studien gezeigt werden, dass die frühzeitig im Krankheitsverlauf ergänzende palliativmedizinische Behandlung sich positiv auf Patienten und deren Angehörigen auswirkt. Dies betrifft beispielsweise die Lebensqualität, Depressivität, Angehörigenbelastung, die Verminderung von „Übertherapie“ am Lebensende und z.T. auch die Überlebenszeit.39–46 Entsprechend empfehlen z.B. die Weltgesundheitsorganisation (WHO) (WHO Definition 2012), die Amerikanische Gesellschaft für klinischen Onkologie (ASCO) oder die nationale S3 Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung (https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/) die frühzeitige Integration des palliativmedizinischen Ansatzes in die Versorgung onkologischer Patienten.47,48

Frühzeitig heißt, dass die Patienten je nach Art und Prognose der Tumorerkrankung schon ab Diagnosestellung eine palliativmedizinische Beratung oder Mitbehandlung erfahren sollen, also auch schon dann, wenn noch tumorspezifische Behandlungen erfolgen. Jedoch hält sich noch heute hartnäckig das Model, dass ein palliativmedizinischer Ansatz erst dann zum Tragen kommen sollte, wenn keine tumorspezifischen Therapien mehr indiziert sind. Dieses Vorgehen entspricht jedoch nicht dem aktuell herrschenden Wissensstand.

Während der palliativmedizinischen Behandlung werden die Bedürfnisse von Patienten und deren sorgenden Angehörigen in den Fokus genommen. Je nach Komplexität des Patienten erfolgt eine Versorgung eines Palliativpatienten in den Strukturen der allgemeinen Palliativversorgung (z.B. Fach- und Hausärzte mit der Zusatzbezeichnung Palliativmedizin, Pflegedienste, die in palliative care fort-/ausgebildet sind) oder in den Strukturen der spezialisierten Palliativversorgung (z.B. spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV), Palliativstation, Palliativdienst im Krankenhaus, stationäres Hospiz). Die empfohlenen Behandlungspfade sind in „Abbildung 1: Behandlungspfad für Patienten und Angehörige“in der nationalen S3 Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung (https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/) veranschaulicht. Neben den physischen Beschwerden adressiert der multiprofessionelle interdisziplinäre palliativmedizinische Ansatz psychische, soziale und spirituelle Fragestellungen und Probleme. Aufgrund des Einbezugs des zentralen Nervensystems in die Erkrankung spielen für Patienten mit Hirnmetastasen insbesondere die Behandlung und der Umgang mit Delir, organischen Persönlichkeitsveränderungen, Hirndrucksymptomatik und epileptischen Anfällen im palliativmedizinischen Setting eine besondere Rolle. Diese Symptome bedürfen einer intensiven Betreuung nicht nur der Patienten, sondern auch der Angehörigen, da sie ihre erkrankten Nächsten durch diese Symptomkomplexe als beängstigend entfremdet erleben. Gerade für Patienten, deren Erkrankung das zentrale Nervensystem mit in die Erkrankung einbezieht, ist die frühzeitige Auseinandersetzung mit der Vorsorgeplanung (z.B. Erstellung einer Patientenverfügung, Vorsorgevollmacht) von großer Bedeutung, um den Angehörigen und Behandlern Entscheidungen im Behandlungsverlauf zu vereinfachen, wenn die Patienten nicht mehr für sich selbst entscheiden können.

**Die Bedeutung der interdisziplinären Kommunikation:**

Durch die o.g. Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze hat sich für einzelne Tumorentitäten die Prognose auch nach Auftreten von Hirnmetastasen drastisch verbessert. Durch die zunehmende Implementierung molekularer Faktoren in die Therapieentscheidung hat aber auch die Behandlung auch von Hirnmetastasen an Komplexität deutlich zugenommen. Umso bedeutsamer ist die enge interdisziplinäre Abstimmung der beteiligten Disziplinen mit einer Einbeziehung mehrdimensionaler Aspekte, welche eine Fachdisziplin alleine nicht vorhalten bzw. interpretieren kann. Neben den rein onkologischen Parametern sind auch Aspekte wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität und der Wunsch des Patienten in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus gerückt. Ziel der Therapie ist es daher, eine Lebensverlängerung bei einer möglichst hohen Lebensqualität zu erwirken und zugleich die zerebrale Behandlung optimal auf die Situation des einzelnen Patienten anzupassen.

Dies führt im Alltag zunehmend zu einer ineinandergreifenden oder gar simultanen Beteiligung mehrerer Fachdisziplinen an der Behandlung von Hirnmetastasen mit einer variierenden Abfolge oder auch einem ineinandergreifen von Systemtherapie, Operation und Radiotherapie und Palliativmedizin.

Um diesen vielfältigen Aspekten eines umfassenden Behandlungskonzeptes Rechnung zu tragen, ist eine enge und strukturierte Kommunikation der beteiligten Behandler unerlässlich, welche im Alltag über die Fallerörterung im Rahmen eines Tumorboards deutlich hinausgeht. Somit ist z.B. auch das ausführliche, beratende Gespräch für den Patienten bei mehreren möglichen, teils interagierenden Therapieoptionen essentiell, optimaler Weise unter persönlicher Einbindung der Fachvertreter.

Unter Betrachtung der veränderten Therapieansätze der letzten Dekaden ist ein individualisiertes Behandlungskonzept für Patienten mit Hirnmetastasen in entsprechenden Zentren bereits Realität. Im Kontext der dynamischen Entwicklung neuer systemischer Behandlungsansätze ist ein Verlust des negativen Attributs von Hirnmetastasen als per se finale Phase einer Tumorerkrankung zu erhoffen.

Literatur:

1. Deuschl C, Nensa F, Grueneisen J, et al. Diagnostic impact of integrated 18F-FDG PET/MRI in cerebral staging of patients with non-small cell lung cancer. *Acta radiol*. 2017;58(8):991-996. doi:10.1177/0284185116681041

2. Wolpert F, Weller M, Berghoff AS, et al. Diagnostic value of 18F-fluordesoxyglucose positron emission tomography for patients with brain metastasis from unknown primary site. *Eur J Cancer*. 2018;96:64-72. doi:10.1016/j.ejca.2018.03.010

3. 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):584-595. doi:10.1093/neuonc/noz003

4. 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. doi:10.1093/neuonc/now149

5. Cicone F, Minniti G, Romano A, et al. Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(1):103-111. doi:10.1007/s00259-014-2886-4

6. Minamimoto R, Saginoya T, Kondo C, et al. Differentiation of brain tumor recurrence from post-radiotherapy necrosis with 11C-methionine PET: Visual assessment versus quantitative assessment. *PLoS One*. 2015;10(7). doi:10.1371/journal.pone.0132515

7. 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. doi:10.1093/neuonc/now154

8. Abdulla DSY, Scheffler M, Brandes V, et al. Monitoring Treatment Response to Erlotinib in EGFR-mutated Non–small-cell Lung Cancer Brain Metastases Using Serial O-(2-[ 18 F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(2):e148-e151. doi:10.1016/j.cllc.2018.10.011

9. Galldiks N, Abdulla DS, Scheffler M, et al. Treatment Monitoring of Immunotherapy and Targeted Therapy using 18F-FET PET in Patients with Melanoma and Lung Cancer Brain Metastases: Initial Experiences. *J Nucl Med*. September 2020:jnumed.120.248278. doi:10.2967/jnumed.120.248278

10. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990;322(8):494-500. doi:10.1056/NEJM199002223220802

11. Schödel P, Schebesch K-M, Brawanski A, Proescholdt M. Surgical Resection of Brain Metastases—Impact on Neurological Outcome. *Int J Mol Sci*. 2013;14(5):8708-8718. doi:10.3390/ijms14058708

12. Schödel P, Jünger ST, Wittersheim M, et al. Surgical resection of symptomatic brain metastases improves the clinical status and facilitates further treatment. *Cancer Med*. August 2020. doi:10.1002/cam4.3402

13. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(4):745-751. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9128946. Accessed April 18, 2018.

14. 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. *Int J Radiat Oncol*. 2008;70(2):510-514. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.074

15. Lee C-H, Kim DG, Kim JW, et al. The role of surgical resection in the management of brain metastasis: a 17-year longitudinal study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(3):389-397. doi:10.1007/s00701-013-1619-y

16. Paek SH, Audu PB, Sperling MR, Cho J, Andrews DW. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery*. 2005;56(5):1021-1034; discussion 1021-34. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15854250. Accessed June 18, 2019.

17. Kocher M, Soffietti 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. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):134-141. doi:10.1200/JCO.2010.30.1655

18. Sturm V, Kober B, Hover KH, et al. Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987;13(2):279-282. doi:10.1016/0360-3016(87)90140-4

19. Lehrer EJ, Peterson JL, Zaorsky NG, et al. Single versus Multifraction Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases: An International Meta-analysis of 24 Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;103(3):618-630. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.10.038

20. Prabhu RS, Miller KR, Asher AL, et al. Preoperative stereotactic radiosurgery before planned resection of brain metastases: updated analysis of efficacy and toxicity of a novel treatment paradigm. *J Neurosurg*. 2018;131(5):1-8. doi:10.3171/2018.7.JNS181293

21. Brown PD, Ballman K V., Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC·3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1049-1060. doi:10.1016/S1470-2045(17)30441-2

22. Specht HM, Kessel KA, Oechsner M, Meyer B, Zimmer C, Combs SE. HFSRT der Resektionshöhle bei Patienten mit Hirnmetastasen. *Strahlentherapie und Onkol*. 2016;192(6):368-376. doi:10.1007/s00066-016-0955-2

23. Lima L conrado S, Sharim J, Levin-Epstein R, et al. Hypofractionated Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy to Large Resection Cavity of Metastatic Brain Tumors. *World Neurosurg*. 2017;97:571-579. doi:10.1016/j.wneu.2016.10.076

24. Steinmann D, Maertens B, Janssen S, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (hfSRT) after tumour resection of a single brain metastasis: Report of a single-centre individualized treatment approach. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138(9):1523-1529. doi:10.1007/s00432-012-1227-x

25. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol 90- 05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(2):291-298. doi:10.1016/S0360-3016(99)00507-6

26. Choi CYH, Chang SD, Gibbs IC, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: Prospective evaluation of target margin on tumor control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(2):336-342. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.12.009

27. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): A phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(34):3810-3816. doi:10.1200/JCO.2014.57.2909

28. Grosu AL, Grosu AL, Frings L, et al. Whole-brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on metastases: Neurocognitive testing and biological imaging (HIPPORAD) - A phase II prospective randomized multicenter trial (NOA-14, ARO 2015-3, DKTK-ROG). *BMC Cancer*. 2020;20(1). doi:10.1186/s12885-020-07011-z

29. Kocher M, Wittig A, Piroth MD, et al. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases: A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkol*. 2014;190(6):521-532. doi:10.1007/s00066-014-0648-7

30. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):387-395. doi:10.1016/S1470-2045(14)70061-0

31. Timmer M, Werner JM, Röhn G, et al. Discordance and conversion rates of progesterone-, estrogen-, and HER2/neu-receptor status in primary breast cancer and brain metastasis mainly triggered by hormone therapy. *Anticancer Res*. 2017;37(9):4859-4865. doi:10.21873/anticanres.11894

32. Hong N, Yoo H, Gwak HS, Shin SH, Lee SH. Outcome of Surgical Resection of Symptomatic Cerebral Lesions in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Multiple Brain Metastases. *Brain Tumor Res Treat*. 2013;1(2):64. doi:10.14791/btrt.2013.1.2.64

33. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-Mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-125. doi:10.1056/NEJMoa1713137

34. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-838. doi:10.1056/NEJMoa1704795

35. Dagogo-Jack I, Oxnard GR, Fink J, et al. A phase II study of lorlatinib in patients (pts) with ALK-positive (ALK+) lung cancer with brain-only progression. *J Clin Oncol*. 2020;38(15\_suppl):9595. doi:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.9595

36. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):261-270. doi:10.1016/S1470-2045(19)30690-4

37. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):863-873. doi:10.1016/S1470-2045(17)30429-1

38. Ahmed KA, Abuodeh YA, Echevarria MI, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery and anti-PD-1 therapy, anti-CTLA-4 therapy, BRAF/MEK inhibitors, BRAF inhibitor, or conventional chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(12):2288-2294. doi:10.1093/annonc/mdw417

39. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(8):733-742. doi:10.1056/NEJMoa1000678

40. Dyar S, Lesperance M, Shannon R, Sloan J, Colon-Otero G. A nurse practitioner directed intervention improves the quality of life of patients with metastatic cancer: Results of a randomized pilot study. *J Palliat Med*. 2012;15(8):890-895. doi:10.1089/jpm.2012.0014

41. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: A cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9930):1721-1730. doi:10.1016/S0140-6736(13)62416-2

42. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(12):979-987. doi:10.1016/S2213-2600(14)70226-7

43. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, et al. Early versus delayed initiation of concurrent palliative oncology care: Patient outcomes in the ENABLE III randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(13):1438-1445. doi:10.1200/JCO.2014.58.6362

44. Temel JS, Greer JA, El-Jawahri A, et al. Effects of early integrated palliative care in patients with lung and gi cancer: A randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):834-841. doi:10.1200/JCO.2016.70.5046

45. El‐Jawahri A, Greer JA, Pirl WF, et al. Effects of Early Integrated Palliative Care on Caregivers of Patients with Lung and Gastrointestinal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Oncologist*. 2017;22(12):1528-1534. doi:10.1634/theoncologist.2017-0227

46. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):96-112. doi:10.1200/JCO.2016.70.1474

47. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: The integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):880-887. doi:10.1200/JCO.2011.38.5161

48. Osman H, Shrestha S, Temin S, et al. Palliative care in the global setting: ASCO resource-stratified practice guideline. *J Glob Oncol*. 2018;2018(4). doi:10.1200/JGO.18.00026