

Multimodale Therapie von Hirnmetastasen

Multimodality Treatment of Brain Metastases

Autoren

M. Ahmed, F. Meier, S. Beisert

Institut

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1130-5982> |

Akt Dermatol 2020; 46: 228–231

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Misbah Shireen Ahmed, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01309 Dresden
MisbahShireen.Ahmed@uniklinikum-dresden.de

ZUSAMMENFASSUNG

Das Langzeitüberleben hat sich für Patienten mit metastasiertem Melanom durch die Etablierung der zielgerichteten Therapien sowie Immuntherapien mit 5-Jahres-Überlebensraten von ca. 50% deutlich verbessert. Hirnmetastasen stellen jedoch weiterhin eine therapeutische Herausforderung dar. In der Vergangenheit lag das mediane Überleben für Patienten mit neu diagnostizierten Hirnmetastasen bei 2–6 Monaten [1]. Retrospektive Analysen sprechen für einen Überlebensbenefit unter multimodaler Therapie mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von über 20% [1].

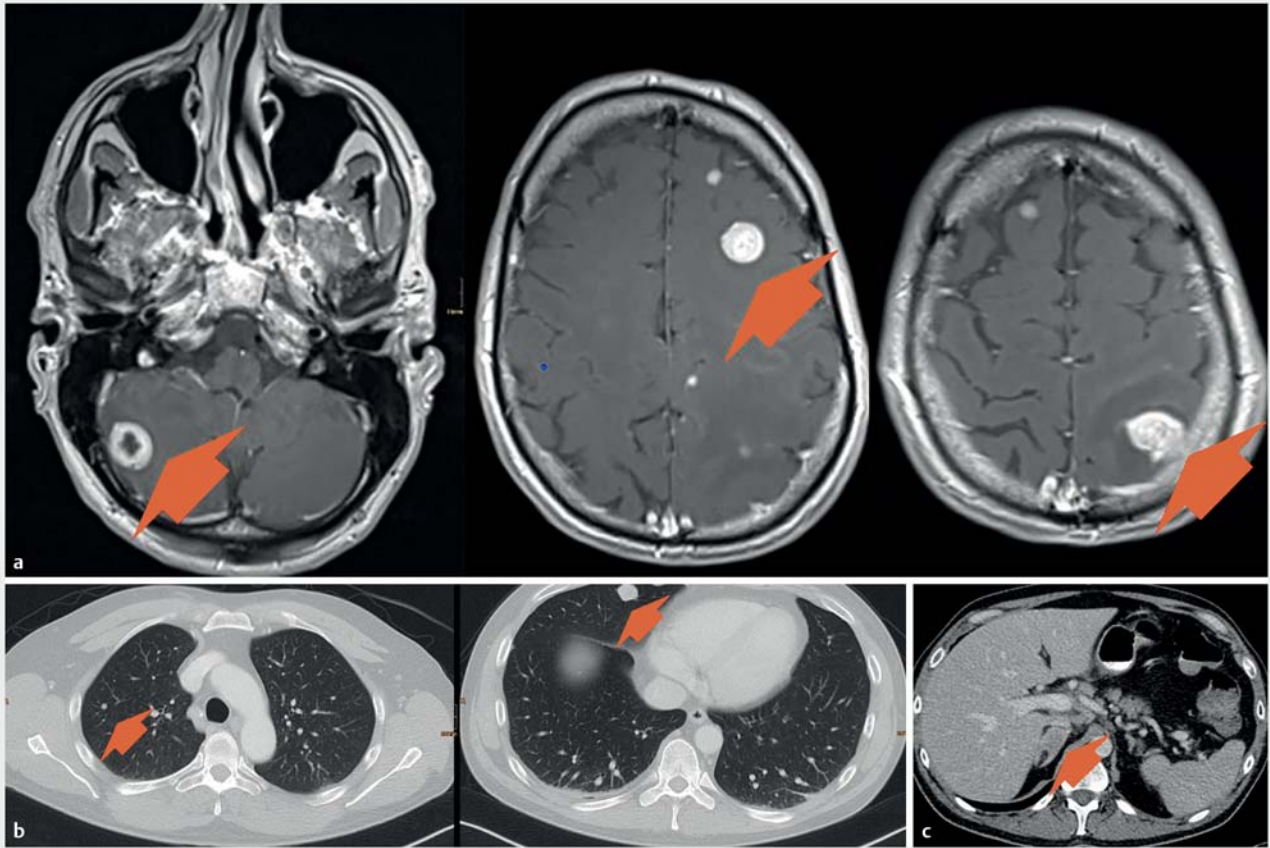
Wir berichten über einen 50-jährigen Patienten mit multiplen symptomatischen Hirnmetastasen bei Erstdiagnose. Nach Exstirpation einer symptomatischen Metastase wurde bei BRAF-V600E-Mutation eine Systemtherapie mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib eingeleitet. Hierunter zeigte sich ein rascher deutlicher Regress der zerebralen und extrazerebralen Metastasen. Nach 8 Wochen wurde die Systemtherapie auf eine Immuntherapie mit Nivolumab plus Ipilimumab umgesetzt. Kurz nach Therapieeinleitung trat ein epileptischer Anfall auf und die Hirnmetastasen zeigten sich wieder

progredient. Zwei symptomatische Hirnmetastasen wurden reseziert, eine Ganzhirnradiatio mit Hippocampusschonung wurde eingeleitet und die Immuntherapie fortgesetzt. Aktuell erfolgt eine zielgerichtete Therapie mit Encorafenib und Binimetinib. 17 Monate nach Erstdiagnose befindet sich der Patient in gutem Allgemeinzustand ohne neurologische Defizite. Dieser Fallbericht bestätigt den retrospektiv beobachteten Überlebensbenefit für Patienten mit Hirnmetastasen unter multimodaler Therapie.

ABSTRACT

Long-term survival has improved significantly for patients with metastatic melanoma through the establishment of targeted therapies and immunotherapies with 5-year survival rates of approximately 50%. However, brain metastases continue to pose a therapeutic challenge. In the past, median survival for patients with newly diagnosed brain metastases was 2–6 months [1]. Retrospective analyses indicate a survival benefit under multimodal therapy with a 5-year survival rate of more than 20% [1].

We report on a 50-year-old patient with multiple symptomatic brain metastases at initial diagnosis. After extirpation of a symptomatic metastasis with a BRAF-V600E mutation a treatment with the BRAF inhibitor dabrafenib in combination with the MEK inhibitor trametinib was initiated. This showed a rapid regression of the cerebral and extracerebral metastases. After 8 weeks the systemic therapy was switched to immunotherapy with nivolumab plus ipilimumab. Shortly after initiation of therapy, an epileptic seizure occurred, and the brain metastases were again progressive. Two symptomatic brain metastases were resected, a whole brain radiotherapy with hippocampus sparing was initiated and the immunotherapy was continued. Now the patient receives a targeted therapy with encorafenib and binimetinib. 17 months after initial diagnosis the patient is in good general condition without neurological deficits. This case report confirms the retrospectively observed survival benefit for patients with brain metastases under multimodal therapy.



► **Abb. 1** In der radiologischen Ausgangsbildgebung zeigen sich **a** exemplarisch einige der $n > 20$ Hirnmetastasen, **b** zwei pulmonale Metastasen sowie **c** eine Nebennierenmetastase rechts.

Einleitung

Das bessere Verständnis der molekularen Pathogenese des Melanoms und der Interaktionen zwischen Tumorzellen und dem Immunsystem führten in den letzten Jahren zu epochalen Entwicklungen in der Behandlung von Melanompatienten.

Durch die Etablierung von zielgerichteten Therapien (BRAF-/MEK-Inhibitoren) und Immuntherapien (Anti-PD-1-Antikörper [anti-programmed cell death protein 1], Anti-CTLA-4 Antikörper [anti-cytotoxic T-lymphocyte associated antibody]) konnte das Langzeitüberleben der Patienten mit metastasiertem Melanom deutlich verbessert werden, sodass aktuell eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50% erreicht werden kann.

Hirnmetastasen stellen jedoch weiterhin eine therapeutische Herausforderung dar. In der Vergangenheit lag das mediane Überleben der Patienten mit neu diagnostizierten Hirnmetastasen bei 2–6 Monaten.

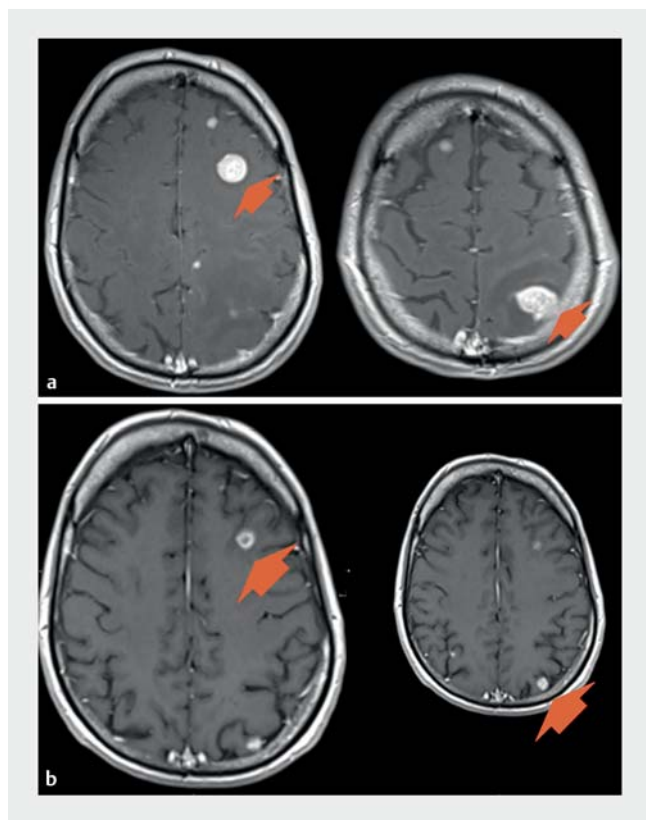
Fallbericht

Es wurde ein soweit gesunder 50-jähriger Patient mit einem sekundär generalisierten epileptischen Anfall in die neurochirurgische Notaufnahme eingewiesen. In der eingangs durchgeführten kranialen Computertomografie (cCT) zeigten sich

mindestens sechs Hirnmetastasen. Das komplettierende Staging mittels kranialer Magnetresonanztomografie (cMRT) und Ganzkörper-Computertomografie (GK-CT) zeigte neben zwei pulmonalen und einer Nebennierenmetastase rechts über 20 Hirnmetastasen (► **Abb. 1**). Die in der Zwischenzeit exstirpierte Hirnmetastase postzentral links war mit einer Melanommetastase vereinbar, die eine BRAF-/V600E-Mutation aufwies. Unter BRAF-/MEK-Inhibitor-Therapie mit Dabrafenib und Trametinib zeigte sich innerhalb von 2 Monaten eine Normalisierung des Tumormarkers S100 sowie bildmorphologisch ein deutlicher Rückgang der Hirnmetastasen (► **Abb. 2**). Aufgrund von Hepatotoxizität mit deutlichem Anstieg der Transaminasen (ALAT > 35 -fach erhöht) wurden Dabrafenib und Trametinib pausiert und eine Therapie mit Prednisolon 100 mg und Budenofalk 3 mg 3× tgl. per os eingeleitet.

Nach Rückbildung der Leberwerte wurde nach 3 Wochen die Behandlung auf eine Immuntherapie mit Ipilimumab und Nivolumab umgesetzt. Etwa 4 Monate nach dem vorangegangenen epileptischen Anfall erlitt der Patient zwei weitere generalisierte epileptische Anfälle. Im Staging zeigten sich die Hirnmetastasen in Anzahl und Größe progredient, ebenso die Nebennierenmetastase.

Nach Vorstellung im interdisziplinären Tumorboard wurde eine Ganzhirnbestrahlung mit Schonung des Hippocampus



► **Abb. 2** Regress der Hirnmetastasen unter zielgerichteter Therapie mit Dabrafenib und Trametinib: **a** Ausgangsbildgebung mittels MRT, **b** Verlaufsbildgebung mittels MRT nach 2-monatiger Therapie.

durchgeführt und die Immuntherapie mit Ipilimumab und Nivolumab fortgesetzt. Im Verlauf traten mehrere immunvermittelte Nebenwirkungen, u. a. eine Hepatitis Grad 4 auf, die sich unter Prednisolon und Infliximab zurückbildeten. Unter laufender Immuntherapie erfolgte die Resektion der therapieresistenten Nebennierenmetastase. Postoperativ entwickelte sich ein Ikterus bei beginnendem Leberversagen mit begleitender hepatischer Enzephalopathie, sodass eine intensivmedizinische Versorgung erforderlich wurde. Unter immunsuppressiver Therapie mit Methylprednisolon und Mycophenolat waren die pathologischen Leberwerte deutlich rückläufig.

In der Therapiepause zeigten sich drei progrediente Hirnmetastasen (eine im Thalamus, zwei im Sulcus centralis rechts), die mittels stereotaktischer Einzelbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 20 Gy behandelt wurden. Zudem entwickelte der Patient einen Ileus, bei Dünndarmmetastasierung, der eine Ileumsegmentresektion erforderte.

Aktuell steht der Patient unter BRAF-/MEK-Inhibitor-Therapie mit Encorafenib und Binimetinib, worunter sich der Tumormarker S100 normalisierte.

Diskussion

75% der Patienten mit metastasiertem Melanom entwickeln im Verlauf Hirnmetastasen, die die häufigste Todesursache für Patienten mit metastasiertem Melanom darstellen [2].

Vor Einführung der neuen Systemtherapien standen für die Behandlung von Hirnmetastasen lediglich lokale Therapiemaßnahmen wie Ganzhirnradiatio (GHR), stereotaktische Radiotherapie sowie die operative Therapie zur Verfügung. Inzwischen wurden drei prospektive Phase-II-Studien und mehrere retrospektive Analysen durchgeführt.

Die COMBI-MB-Studie [3] untersuchte die Kombination des BRAF-Inhibitors Dabrafenib mit dem MEK-Inhibitor Trametinib. In die Kohorte A wurden Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem metastasiertem Melanom und asymptomatischen Hirnmetastasen ohne lokale Vortherapie eingeschlossen. Die Kohorte B schloss Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem Melanom und asymptomatischen Hirnmetastasen nach lokaler Vortherapie ein. In der Kohorte C waren Patienten mit seltenen BRAF-Mutationen. Die Kohorte D schloss Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen ein. In der Kohorte A wurde eine intrakranielle Ansprechrate von 58% erzielt. Die extrakranielle Ansprechrate war mit 55% ähnlich. Jedoch war die mediane Dauer des Ansprechens im Gehirn mit 6,5 Monaten kürzer als außerhalb des Gehirns mit 10,2 Monaten. Bemerkenswert ist, dass Patienten in der Kohorte D mit symptomatischen Hirnmetastasen eine Ansprechrate im Gehirn von 59% erreichten, wobei die mediane Dauer des Ansprechens mit 4,5 Monaten besonders kurz war. Das mediane Gesamtüberleben betrug für die Patienten in der Kohorte A mit asymptomatischen Hirnmetastasen 10,8 Monate. Zusammengefasst erzielte der BRAF-Inhibitor Dabrafenib in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib ähnliche Ansprechraten im Gehirn und außerhalb des Gehirns sowie ähnliche Ansprechraten bei asymptomatischen und symptomatischen Hirnmetastasen. Jedoch war die mediane Dauer des Ansprechens im Gehirn kürzer, insbesondere bei symptomatischen Hirnmetastasen.

In die CHECKMATE-Studie [4, 5] wurden Patienten mit Melanom und Hirnmetastasen in die Kohorte A (asymptomatische Metastasen) bzw. in die Kohorte B (symptomatische Hirnmetastasen) eingeschlossen. Die Patienten wurden mit dem Anti-PD1-Antikörper Nivolumab in Kombination mit dem Anti-CTLA4-Antikörper Ipilimumab alle 3 Wochen 4-mal gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab behandelt. In der Kohorte A (asymptomatische Hirnmetastasen) wurde eine intrakranielle Ansprechrate von 54% erreicht, wobei die extrakranielle Ansprechrate ähnlich war. 87% der Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Auswertung ein anhaltendes Ansprechen. Die Überlebensrate betrug nach 18 Monaten 75%. In der Kohorte B (symptomatische Hirnmetastasen) erreichten die Patienten eine intrakranielle Ansprechrate von 16,7% und ein medianes Überleben von 8,7 Monaten. Eine hohe Anzahl von Patienten konnte aufgrund der raschen Verschlechterung des Allgemeinzustandes nur eine Dosis Nivolumab und Ipilimumab erhalten. Mehr als 50% der Patienten entwickelten unter Nivolumab und Ipilimumab schwere Nebenwirkungen.

Vergleichbare Ergebnisse erzielte die große ABC-Studie [6–8]. In dieser Studie gab es 3 Kohorten: In der Kohorte A wurden Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen ohne lokale Vortherapie mit Ipilimumab und Nivolumab behandelt. In der Kohorte B wurden Patienten mit asymptomatischen Melanomhirnmetastasen ohne lokale Vortherapie mit Nivolumab alleine behandelt. In der Kohorte C erhielten Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen, lokaler Vortherapie oder leptomeningealen Metastasen eine Therapie mit Nivolumab. Die intrakranielle Ansprechraten betragen 51% (Kohorte A), 20% (Kohorte B) und 6% (Kohorte C). Die 3-Jahres-Überlebensraten betragen 49% in der Kohorte A, 42% in der Kohorte B und 19% in der Kohorte C. Zusammengefasst erzielte der Anti-PD1-Antikörper Nivolumab in Kombination mit dem Anti-CTLA4-Antikörper Ipilimumab bei Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen hohe Ansprechraten im Gehirn mit anhaltendem Ansprechen. Jedoch bleiben Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen weiterhin eine therapeutische Herausforderung.

Mehrere retrospektive Analysen legen nahe, dass die Kombination von stereotaktischer Radiochirurgie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren oder BRAF-/MEK-Inhibitoren die Kontrolle von Melanomhirnmetastasen verbessert und das Überleben verlängert ohne erhöhte Toxizität. In einer deutschen retrospektiven Studie wurden die Daten von 208 Patienten mit metastasierten Melanom und Hirnmetastasen, die eine Strahlentherapie in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren oder BRAF-/MEK-Inhibitoren erhalten haben, analysiert [9]. 29% der Patienten hatten neurologische Symptome. Das beste Überleben wurde bei Patienten beobachtet, die mit stereotaktischer Radiochirurgie in Kombination mit PD1-Antikörpern und CTLA4-Antikörpern oder mit PD-1-Antikörpern alleine behandelt wurden. Für diese Patienten betragen die 1-Jahres-Überlebensraten 100% bzw. 70%. Bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen, die mit Ganzhirnradiatio in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt worden, betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 33%.

Aktuell laufen prospektive Studien für Patienten mit Melanomhirnmetastasen, die die Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren oder BRAF-/MEK-Inhibitoren mit stereotaktischer Radiochirurgie untersuchen.

Zusammengefasst stellen Patienten mit Melanomhirnmetastasen, insbesondere mit symptomatischen Hirnmetastasen weiterhin eine therapeutische Herausforderung dar. Dennoch konnte in unserem Fallbericht aufgezeigt werden, dass eine interdisziplinäre multimodale Therapie eine Verlängerung des Überlebens erreichen kann. Hierbei muss eine stetige Therapieevaluation erfolgen. Zudem ist ein sorgfältiges, kompetentes, interdisziplinäres Nebenwirkungsmanagement für die Lebensqualität und den Therapieerfolg relevant.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Tio M, Wang X, Carlino MS et al. Survival and prognostic factors for patients with melanoma brain metastases in the era of modern systemic therapy. *Pigment Cell Melanoma Res* 2018; 31: 509–515. doi:10.1111/pcmr.12682
- [2] Kuske M, Rauschenberg R, Garzarolli M et al. Melanoma Brain Metastases: Local Therapies, Targeted Therapies, Immune Checkpoint Inhibitors and Their Combinations – Hances and Challenges. *American Journal of Clinical Dermatology* 2018; 19: 529–541. doi:10.1007/s40257-018-0346-9
- [3] 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. *The Lancet Oncology* 2017; 18: 863–873. doi:10.1016/S1470-2045(17)30429-1
- [4] Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med* 2018; 379: 722–730. doi:10.1056/NEJMoa1805453
- [5] Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS et al. Efficacy and safety of the combination of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with symptomatic melanoma brain metastases (CheckMate 204). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 9501. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9501
- [6] Long GV, Atkinson VG, Lo S et al. Long-term outcomes from the randomized phase II study of nivolumab (nivo) or nivo+ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): Anti-PD1 brain collaboration (ABC). *Annals of Oncology* 2019; 30: v534. doi:10.1093/annonc/mdz255.001
- [7] Long GV, Atkinson V, Lo S et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2018; 19: 672–681. doi:10.1016/S1470-2045(18)30139-6
- [8] Long GV, Atkinson V, Menzies AM et al. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): The Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35: 9508. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9508
- [9] Rauschenberg R, Bruns J, Brütting J et al. Impact of radiation, systemic therapy and treatment sequencing on survival of patients with melanoma brain metastases. *Eur J Cancer* 2019; 110: 11–20. doi:10.1016/j.ejca.2018.12.023