

Dr. O'Brien:

Hier ist CE auf ReachMD. Ich bin Dr. Barbara O'Brien, Neuroonkologin am MD Anderson Cancer Center in Houston, Texas. Heute spreche ich über Behandlungsstrategien für Hirnmetastasen, mit Fokus auf Brustkrebs und nichtkleinzelligem Lungenkarzinom.

Hirnmetastasen treten sowohl bei Brustkrebs als auch bei nichtkleinzelligem Lungenkarzinom zunehmend häufiger auf, und die Behandlung entwickelt sich schnell. Ich werde mich heute auf die alltägliche Entscheidungsfindung in der Praxis konzentrieren, insbesondere darauf, wie wir die systemische Therapie mit lokalen Ansätzen integrieren können.

Hirnmetastasen sind die häufigsten intrakraniellen Tumoren bei Erwachsenen und betreffen bis zu 40 % der Krebspatienten.

Das Screening auf Hirnmetastasen ist differenziert. Bei Brustkrebs empfehlen die Leitlinien kein routinemäßiges Screening für asymptomatische Patienten, aber dies ist ein heißes Thema und kann sich irgendwann ändern. Wir legen beim Screening stets einen niedrigen Schwellenwert an, insbesondere bei HER2-positivem Brustkrebs und dreifach-negativem Brustkrebs, da für diese Patienten ein erhöhtes Risiko besteht.

Bei nichtkleinzelligem Lungenkarzinom wird eine MRT bei fortgeschrittener Erkrankung empfohlen, und in der Praxis sollten alle neuen neurologischen Symptome unabhängig vom Zeitpunkt eine Bildgebung des Gehirns zur Folge haben.

Die Leitlinien sprechen sich immer noch weitgehend für die lokale Therapie aus, aber der große Wandel entsteht durch die wachsende Rolle der ZNS-wirksamen systemischen Therapie. Wenn ich einen Patienten beurteile, überlege ich zunächst, ob es eine systemische Option gibt und wenn ja, ob es der richtige Zeitpunkt ist, diese Option zu verwenden. Eine der Erkenntnisse aus den aktuellen Leitlinien ist,

dass bei stabiler systemischer Erkrankung nicht notwendigerweise eine Umstellung der systemischen Therapie erforderlich ist. Wir können uns für eine lokale Behandlung des Gehirns entscheiden. Wenn die Erkrankung jedoch fortschreitet, ist die Priorisierung eines ZNS-wirksamen Regimes, falls verfügbar, in Erwägung zu ziehen.

In Bezug auf die systemische Therapie haben sich die Dinge bei einigen Untergruppen von Patienten wirklich dramatisch verändert. Bei der HER2-positiven Erkrankung ergab die Kombination aus dem TKI Tucatinib mit Trastuzumab, Capecitabin sowie Trastuzumab deruxtecan – die ich als T-DXd, das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bezeichnen werde – ein signifikantes intrakranielles Ansprechen sowohl bei Hirnmetastasen als auch bei einer LMD.

Es gibt auch neue Daten zu T-DXd bei Patienten mit HER2-low-Erkrankung, die systemische Therapieoptionen für Hirnmetastasen bei einer viel größeren Kohorte von Patienten mit Brustkrebs eröffnen. Und bei nichtkleinzelligem Lungenkarzinom haben Osimertinib und die ALK-Inhibitoren wiederum eine ausgezeichnete ZNS-Penetration und sind die erste Option, die bei ausgewählten Patienten in Betracht gezogen werden sollte.

Es gibt eine Reihe von Faktoren, die wir berücksichtigen, wenn wir die Behandlungsmodalitäten und die Abfolge dieser Behandlungsmodalitäten abwägen. Dazu gehört zuvorderst die Tumorbilogie, insbesondere der molekulare Subtyp der Krebserkrankung des Patienten und ob wir eine haben, die zielgerichtet behandelbar ist. Wir berücksichtigen auch die Anzahl, die Größe und die Lage der Hirnmetastasen, ob sie sich in einem sogenannten eloquenten Bereich des Gehirns oder in einem Bereich des Gehirns befinden, der ein gewisses Wachstum einer Hirnmetastase tolerieren könnte, ohne Symptome zu verursachen.

Wir berücksichtigen neurologische Symptome und Defizite, den systemischen Krankheitsstatus, ob der Patient systemisch aktiven Krebs hat oder ob die Dinge stabil sind, die Behandlungsvorgeschichte, ob er zuvor mit irgendeiner Form von

ZNS-Bestrahlung behandelt wurde oder ob er zuvor TKIs, ADCs oder eine ins Gehirn eindringende Behandlung erhalten hat.

In Bezug auf die Abfolge der systemischen und der lokalen Therapie entwickelt sich unser Denken weiter. Eine ZNS-wirksame systemische Therapie kann jedoch, sofern sie verfügbar und sinnvoll ist, in manchen Fällen die lokale Therapie hinauszögern oder ersetzen. Und das ist der Zeitpunkt, zu dem multidisziplinäre Diskussionen, eine multidisziplinäre Ausrichtung wirklich unerlässlich sind.

Bezüglich des zeitlichen Ablaufs bei systemischer Therapie und Bestrahlung neigen wir dazu, eine gleichzeitige Therapie zu vermeiden, da dies theoretisch das Risiko einer symptomatischen Strahlennekrose erhöhen kann. Also wieder einmal ein Thema, das eine interdisziplinäre Diskussion verdient.

Schließlich entwickelt sich die Versorgung von Hirnmetastasen weiter. Es gibt eine zunehmende Anzahl an gezielten systemischen Optionen, die wirklich einen enormen Durchbruch bei der Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen darstellen. Das Screening ist differenziert. Systemische Therapien führen hier wiederum zu einem Paradigmenwechsel. Die Abfolgeoptionen entwickeln sich weiter, und die multidisziplinäre Versorgung ist von entscheidender Bedeutung.

Ich hoffe, dieser kurze Vortrag hilft Ihnen, in Ihrer täglichen Praxis auf dem Laufenden zu bleiben. Danke für's Zuhören.

Dr. O'Brien:

Hier ist CE auf ReachMD, und ich bin Dr. Barbara O'Brien, Neuroonkologin am MD Anderson Cancer Center in Houston, Texas.

Dr. Harbeck:

Hallo, und ich bin Dr. Nadia Harbeck. Ich bin die Direktorin des Brustzentrums am Universitätsklinikum der LMU in München, Deutschland.

Beginnen wir unser Gespräch mit einem Fall. Wir haben eine 34-jährige Frau mit einem HER2-positiven, Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinom auf der linken Seite. Klinisch handelte es sich um ein etwa 3 cm großes cT2 mit positiven Lymphknoten. Wir fanden heraus, dass sie mehrere kleine Lebermetastasen und mehrere kleine und asymptomatische Hirnmetastasen hatte. Wir begannen mit T-DXd plus P und mussten eine Erstattung von der Krankenversicherung auf Basis der Studie DB-09 und der FDA-Zulassung sicherstellen. Wir waren der Meinung, dass die Situation sehr viele Risiken barg, so dass wir ihr die bestmögliche Erstlinienbehandlung geben wollten.

Also, Dr. O'Brien, wie würden Sie diesen Fall angehen?

Dr. O'Brien:

Nun, es handelt sich um eine junge Frau mit einem, so wie es klingt, ausgezeichneten Funktionsstatus. Sie ist behandlungsnaiv. Sie hat sehr kleine, asymptomatische Hirnmetastasen, und wir haben es sowohl mit einer systemischen Erkrankung als auch einer ZNS-Erkrankung zu tun. In diesem Fall würde ich auch eine systemische Therapie bevorzugen, insbesondere mit dem ZNS-wirksamen Trastuzumab deruxtecan plus Pertuzumab, und keine lokale Therapie wie zum Beispiel eine Bestrahlung, und ich würde sicherlich keine Operation gefolgt von einer Bestrahlung empfehlen.

Und ich freue mich sehr, das jetzt durch die Studie DESTINY-9 als Option zu haben, gestützt durch DESTINY-12 und die Daten, die wir speziell zu Hirnmetastasen haben.

Dr. Harbeck:

Ja, ich stimme Ihnen vollkommen zu. Als wir uns diese Patientin ansahen, dachten

wir, dass sie eine systemische Therapie benötigte. Da die Hirnmetastasen klein und asymptomatisch waren, war ich der Meinung, dass T-DXd plus P die bestmögliche Wahl war.

Und ich denke, wenn man sich die Daten aus DB09 ansieht: Offensichtlich hatten wir keine aktiven Hirnmetastasen, jedoch etwa 6 % stabile Hirnmetastasen, wo sich wirklich ein Nutzen gezeigt hat. Und das PFS, wenn ich mich richtig erinnere, war auch unabhängig vom Vorliegen von Hirnmetastasen.

Und natürlich haben wir auch die Studie DB12, die mir sehr am Herzen liegt. Ich habe hier einen Interessenkonflikt. Ich war Co-Prüferin. Aber ich fand, wir sahen eine ausgezeichnete T-DXd-Wirksamkeit bei den aktiven Hirnmetastasen mit objektiven Ansprechraten von etwa 70 % bis 80 %, unabhängig davon, ob diese Hirnmetastasen aktiv oder stabil waren. Und wenn man sich die eine Kurve aus DB12 ansieht, wo man das Gesamtüberleben bei den Patienten mit und den Patienten ohne Hirnmetastasen hat, obwohl es keine randomisierte Studie war, hatten beide Arme ein 1-Jahres-Gesamtüberleben von 90 %. Und ich fand, dass diese Daten nicht nur für die Patienten, sondern auch für uns Ärzte wirklich ermutigend waren.

Die anderen Daten, die wir haben, sind die Tucatinib-Daten. Das ist ein Wirkstoff, der bei stabilen Hirnmetastasen Wirkung zeigt. Dies wäre jedoch eine Situation für eine spätere Therapielinie gewesen, denn die Studie HER2CLIMB wurde durchgeführt, nachdem die Patienten mit Trastuzumab, Pertuzumab oder T-DM1 behandelt worden waren. Und die Kombination aus Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin ist tatsächlich recht wirksam, unabhängig vom Vorhandensein von Hirnmetastasen. Aber auch bei den Patienten mit aktiven Hirnmetastasen kam es zu einer substanziellen Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens.

Also, es ist eine wirksame Kombination, aber bei dieser Patientin empfand ich sie nicht als geeignet, weil es sich um eine Kombination für spätere Therapielinien

handelt. Und in unseren aktuellen ESMO-Leitlinien haben wir T-DXd als Erstlinienoption. Würden Sie dem zustimmen?

Dr. O'Brien:

Ja, auf jeden Fall. Und ich denke, es ist sehr wahrscheinlich, dass diese Patientin irgendwann auch Tucatinib erhalten wird. Außerdem halte ich das aufgrund der Evidenz, die wir haben, aber auch aufgrund dessen, dass Trastuzumab deruxtecan in die Erstlinie vorgerückt ist, für absolut sinnvoll.

Ich möchte wiederholen: Es ist fantastisch, diese beiden Möglichkeiten für unsere Patienten zu haben und diesen Nutzen zu sehen. Und es ist immer ein Lichtblick, wenn Hirnmetastasen oder sogar leptomeningeale Metastasen vorliegen, eine gewisse HER2-Expression besteht und wir auf diese Medikamente zurückgreifen können.

Dr. Harbeck:

Ja. Es ist interessant, dass Sie die leptomeningeale Erkrankung erwähnen. Wir haben weniger Daten zu unseren Wirkstoffen, aber ich denke, es gibt sowohl zu T-DXd als auch zu Tucatinib einige Daten, die zeigen, dass diese auch wirksam wären. Aber die Mehrheit unserer Patienten ist offensichtlich asymptomatisch, weil wir besser screenen, oder hat symptomatische Hirnmetastasen.

Wenn die Patientin symptomatische Hirnmetastasen gehabt hätte, hätten Sie im Erstlinien-Setting etwas anders gemacht?

Dr. O'Brien:

Ja, das ist eine gute Frage. Also, wenn die Symptome nur leicht gewesen wären, hätte ich wahrscheinlich nicht vieles anders gemacht, hätte vielleicht mit einer niedrigen Steroiddosis begonnen und geschaut, ob wir einen Nutzen bei den Symptomen erzielen können, und dann mit dem T-DXd-Plan weitergemacht.

Aber wenn sie symptomatischer gewesen wäre oder die Metastasen größer gewesen wären oder sich in einem eloquenten Hirnareal befunden hätten, dann würde ich eine lokale Therapie mit entweder Bestrahlung oder mit einer Operation mit anschließender Bestrahlung bevorzugen, weil wir einfach mehr Evidenz zu diesem Ansatz haben. Vor allem, wenn wir versuchen, schnell Kontrolle zu erlangen.

Dr. Harbeck:

Ja. Was wäre, wenn die Patientin eine isolierte ZNS-Progression gehabt hätte?

Dr. O'Brien:

Ja, das sind die Fragen, oder? Ich glaube, die sauberste Art und Weise wäre, einfach mit lokaler Therapie zu behandeln. Andererseits denke ich, dass dies auch die übergeordnete Frage der Kontrolle im ZNS aus der Entfernung und letztlich der Prävention aufwirft, worüber wir noch immer Neues lernen. Aber ich denke, das sind wichtige Überlegungen.

Ich denke, die einfachere Frage ist: Sollten wir bei jemandem, bei dem unter T-DXd eine systemische Kontrolle besteht und bei dem 1 oder 2 oder mehrere Hirnmetastasen auftreten, zur Aufrechterhaltung der systemischen Kontrolle mit T-DXd fortfahren und auf den Wechsel zu einer anderen systemischen Therapie verzichten? Und dann zusätzlich diese Hirnmetastasen lokal mittels SRS, also stereotaktischer Radiochirurgie, behandeln?

Dr. Harbeck:

Das bringt mich zu einer weiteren Frage. Wenn wir uns für die stereotaktische Radiochirurgie entscheiden, kommt es manchmal zu einer Strahlennekrose, die sehr schwer von einer Oligoprogression oder diesen bestrahlten Metastasen zu unterscheiden ist. Können Sie uns ein wenig darüber erzählen? Und wie würden Sie damit umgehen?

Dr. O'Brien:

Ja, das ist ein reales Szenario aus der Praxis. Das kommt ständig zur Sprache –

nicht nur, was man gegen die Strahlennekrose tun kann, sondern auch: Was sehen wir eigentlich, wenn wir uns die Bildgebung ansehen? Ist das eine echte Tumorprogression oder ist es eine Strahlennekrose? Es gibt einige Kontexthinweise.

Einer davon ist, dass wir eine Strahlennekrose typischerweise 6, 12 oder mehr Monate nach der Behandlung sehen. Manchmal müssen wir jedoch auf modernere bildgebende Verfahren zurückgreifen, um das zu klären, oder einfach etwas abwarten, um zu sehen, wie sich die Situation in den bildgebenden Untersuchungen entwickelt. Aber es ist kein seltenes Problem. So können bis zu 25 % der Patienten, die mittels SRS behandelt wurden, eine Strahlennekrose entwickeln, und das kommt häufiger bei größeren Läsionen vor. Vor allem bei Läsionen, die mehr als einmal behandelt wurden.

Und was die Prävention angeht – das ist auch eine gute Frage. Ein Element ist sicherlich die Strahlentechnik und die Optimierung der Strahlentechniken. Der Zeitpunkt einiger dieser systemischen Therapien im Zusammenhang mit einer Bestrahlung kann ebenfalls eine Rolle spielen. Und was das Management angeht: Wenn ein Patient nicht symptomatisch ist, überwachen wir normalerweise nur. Wir überwachen in der Regel nur die Bildgebung, um zu sehen, wie sich die Dinge entwickeln.

Aber wenn die Erkrankung symptomatisch ist, beginnen wir in der Regel mit einer kurzen Steroidtherapie. Und wenn der Patient die Steroide nicht verträgt oder auf jeden Fall, wenn die Steroide keinen Nutzen bieten, können wir den VEGF-Inhibitor Bevacizumab in Betracht ziehen, der mitunter auch hinsichtlich der Symptome zu einem sehr guten Ansprechen führt, oder eine Operation oder eine Laserablationstechnik namens LITT.

Dr. Harbeck:

Ja, vielen Dank. Ich denke, das ist das ideale Beispiel dafür, wie wir in diesen multidisziplinären Settings immer miteinander sprechen müssen, weil es so viele

Dinge gibt, die bei Patienten mit Hirnmetastasen zu berücksichtigen sind, zumal uns jetzt auch diese sehr effektiven systemischen Therapien zur Verfügung stehen.

Dr. O'Brien:

Ich stimme Ihnen zu. Gut, mehr Zeit haben wir heute nicht mehr. Danke für's Zuhören. Wir hoffen, dass Sie diese Fallbesprechung hilfreich fanden.

Dr. O'Brien:

Hier ist CE auf ReachMD, und ich bin Dr. Barbara O'Brien, Neuroonkologin am MD Anderson Cancer Center in Houston, Texas, USA.

Dr. Harbeck:

Hallo, und ich bin Dr. Nadia Harbeck. Ich bin die Direktorin des Brustzentrums am Universitätsklinikum der LMU in München, Deutschland.

Beginnen wir unser Gespräch mit einem Fall. Wir haben eine 42-jährige Frau. Ihre Erstdiagnose erfolgte im Oktober 2021 mit Hormonrezeptor-positivem, G3-lobulärem HER2-low-Mammakarzinom im Frühstadium mit einem Score von 1+. Sie wurde brusterhaltend operiert. Der Tumor stellte sich als T2N1 mit 2 von 3 Sentinel-Lymphknoten und einem Hochrisiko-Rezidiv-Score heraus. Also gaben wir ihr bis Juni 2024 6 Zyklen TC-Chemotherapie, eine Radiotherapie für die rechte Brust und die regionalen Lymphknoten, GnRH plus AI sowie adjuvantes Abemaciclib.

Etwa 1,5 Jahre später kam sie erneut. Sie wurde mit intermittierenden Kopfschmerzen vorstellig. Die Stadieneinteilung ergab mehrere Lebermetastasen, erhöhte Transaminasen- und Bilirubinspiegel, disseminierte Knochenmetastasen und 2 kleine intrakranielle Läsionen von 3 und 4 mm Größe. Die Leberbiopsie ergab ein Hormonrezeptor-positives, gemäß FISH nicht amplifiziertes metastasiertes HER2-Mammakarzinom mit einem Score von 2+.

Wir hatten also das Gefühl, dass es sich um eine viszerale Krise handelte, und es war keine Zeit, den endokrinbasierten zielgerichteten Weg einzuschlagen. Daher entschieden wir uns auf Basis der DB06-Daten, mit T-DXd als Erstlinientherapie zu beginnen und ihr Bisphosphonate zu geben. Die erste Nachuntersuchung nach 3 Monaten ergab eine gute systemische Remission. In der Leber sanken die Transaminasen, die ZNS-Läsionen waren nicht mehr sichtbar, und die Patientin klagte nicht mehr über Kopfschmerzen.

Dr. O'Brien, wie wären Sie diesen Fall angegangen? Glauben Sie, dass wir das Richtige getan haben?

Dr. O'Brien:

Ja, ich würde diesem Ansatz voll und ganz zustimmen. Ich denke, das weist auf einige wichtige Punkte bei der Versorgung von Patienten hin, die eine Hormonrezeptor-positive, wie wir sie nennen würden, HER2-low-Erkrankung haben. Bei Ihr scheint es nicht lange gedauert zu haben, bis die Erkrankung fortschritt, und es gibt eine große Belastung durch die Lebererkrankung und dann natürlich die ZNS-Metastasen.

Zwar liegen uns für diesen speziellen Ansatz bei Hirnmetastasen keine wirklich aussagekräftigen, hochgradig belastbaren direkten Belege vor, doch wenn man die Erkenntnisse aus der Studie DESTINY-12 und den Nutzen von T-DXd bei Hirnmetastasen sowie die Erkenntnisse aus der Studie DESTINY-6 bei Patienten mit HER2-low-Erkrankung heranzieht, erscheint mir dies absolut sinnvoll. Und wir können tatsächlich feststellen, dass bei dieser engmaschigen Nachsorge diese beiden kleinen, asymptomatischen Metastasen offenbar zurückgegangen sind, was uns in unserer Überzeugung bestärkt, dass wir hier auf dem richtigen Weg sind.

Dr. Harbeck, können Sie noch einige der jüngsten klinischen Daten vorstellen, die die intrakranielle Wirksamkeit von ADCs bei Hormonrezeptor-positivem, metastasiertem HER2-low-Mammakarzinom zeigen?

Dr. Harbeck:

Nun, im Gegensatz zum HER2-positiven Setting ist die Evidenz im Bereich des Hormonrezeptor-positiven, metastasierten HER2-low-Mammakarzinoms hinsichtlich der Wirksamkeit dieser ADCs begrenzt, nicht, weil ich glaube, dass sie nicht funktionieren, sondern weil die Studien nicht so konzipiert wurden.

Für Luminal-Brustkrebs sind 3 ADCs zugelassen. Da wäre Trastuzumab deruxtecan, basierend auf den Daten der Studie DB06, das wir bei unseren Patienten als Erstlinientherapie angewendet haben, wobei aber auch die Studie DB04 eine erhebliche Wirksamkeit in der Zweitlinientherapie ergab. Dann haben wir Datopotamab deruxtecan, das basierend auf der Studie TROPION-Breast01 für die Zweitlinie und darüber hinaus zugelassen ist. Und wir haben Sacituzumab govitecan basierend auf der Studie TROPiCS-02, auch in der Zweitlinientherapie.

Wir haben die Subgruppenanalysen aus den Studien, aber ich denke, zu T-DXd stammt die beste Evidenz, die wir haben, aus dem HER2-positiven Setting der Studie DB12. Und es gibt keinen Grund, zu denken, dass es im HER2-low-Bereich nicht genauso wirken würde. Darüber können wir vielleicht später sprechen.

Zu Datopotamab deruxtecan gibt es interessante Daten aus der Studie TUXEDO-2 bei dreifach-negativem Mammakarzinom mit aktiven Hirnmetastasen mit einer Ansprechrate von circa 37 %. Aber es sind nur wenige Patienten, die Evidenz ist also nicht sehr substanziell. Doch die Studie ergibt eine gewisse Wirksamkeit, auch wenn diese Daten generell nicht so gut sind wie die zu T-DXd.

Und dann haben wir noch Sacituzumab: Es gibt eine Subgruppenanalyse aus der Studie TROPiCS-02, aber der Hauptteil der Evidenz stammt ebenfalls aus dem Dreifach-negativ-Setting aus der Studie ASCENT, wo wir etwa 12 Patienten mit Hirnmetastasen haben. Sie haben ein längeres PFS, obwohl es insgesamt sehr kurz ist, aber das Gesamtüberleben ist dort ähnlich. Wenn man zusammenfassen möchte, so scheint es diese begrenzte intrakranielle Wirksamkeit von

Sacituzumab govitecan im Verhältnis zu seiner systemischen Wirksamkeit zu geben.

Aber ich denke, bei T-DXd kann man auf die große Evidenzbasis aus dem HER2-positiven Bereich zurückgreifen, und das ist auch der Grund, warum wir uns bei unserer Patientin für diese Behandlung entschieden haben.

Dr. O'Brien, würden Sie dem zustimmen? Oder denken Sie anders über diese ADCs bei der Hormonrezeptor-positiven HER2-low-Erkrankung?

Dr. O'Brien:

Nun, ich stimme Ihnen vollkommen zu. Ich glaube, die überzeugendsten Daten haben wir zu T-DXd. Bei Sacituzumab ist leider die Praxiserfahrung inkonsistent, trotz einer Window-of-Opportunity-Studie, die zeigt, dass es in Hirnmetastasen gelangen kann. Und, wie Sie im Hinblick auf die Studie ASCENT erwähnt haben, wir haben da nichts wirklich Überzeugendes gesehen.

Aber ich glaube, das öffnet die Tür für die weitere Erforschung von ADCs bei Hirnmetastasen. Und es gab eine Zeit, in der wir wirklich nicht erwarteten, dass Antikörper-Wirkstoff-Konjugate aufgrund ihrer Größe im ZNS einen großen Nutzen haben würden, aber es stellte sich heraus, dass sie das doch haben. Ein weiteres Beispiel dafür ist Patritumab deruxtecan, das kürzlich eine frühe, aber interessante Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen zeigte, einschließlich bei LMD.

Dr. Harbeck:

Ja, ich glaube, Sie haben völlig recht. Ich glaube, wir gewinnen nun die Zuversicht, dass diese größeren Moleküle bei Hirnmetastasen wirksam sein könnten, und ich halte es für einen Fortschritt, dass wir heute Patienten mit zumindest stabilen Hirnmetastasen in diese Studien einbeziehen, was uns meiner Meinung nach dabei hilft, Evidenzdaten zu erhalten.

Aber lassen Sie uns ein bisschen mit dem Fall herumspielen, Dr. O'Brien. Wenn die Patientin eine HER2-ultralow-Erkrankung gehabt hätte, hätten Sie den Behandlungsansatz geändert? Und vielleicht eher zu einer lokalen Therapie gegriffen? Oder vertrauen Sie darauf, dass T-DXd auch bei einer Ultralow-Erkrankung im Gehirn wirkt?

Dr. O'Brien:

Das ist eine gute Frage. Bei diesen Patienten mit einer HER2-ultralow-Erkrankung, bei denen wir lediglich eine Membranfärbung feststellen, glaube ich basierend auf einigen der uns vorliegenden Daten – auch wenn es sich dabei nicht um direkte Evidenz hoher Qualität handelt –, dass man daraus schließen könnte, dass diese Patienten tatsächlich einen gewissen Nutzen daraus ziehen könnten.

Dr. Harbeck, ich bin neugierig: Wie wäre Ihr Ansatz bei HER2-ultralow?

Dr. Harbeck:

Ich stimme vollkommen zu. Ob ZNS-Erkrankung oder systemische Erkrankung: Ich würde nichts anders machen, und ich bin auch der festen Überzeugung, dass wir bei systemischen Erkrankungen ultralow genauso behandeln sollten, wie wir HER2-low behandeln.

Dr. O'Brien, wenn bei dieser Patientin zuvor eine stereotaktische radiochirurgische Behandlung erfolgt wäre, gibt es irgendetwas, was wir anders machen sollten?

Dr. O'Brien:

Ich denke, es hängt davon ab, ob es dieselben bereits SRS-behandelten Läsionen wären, oder ob es sich um Läsionen an einer anderen Stelle handelte. Ich glaube, wenn die Patientin bereits eine SRS-Behandlung hatte, sagt uns das, dass sich weitere Hirnmetastasen entwickeln, und deshalb würde ich die Geschwindigkeit der Entwicklung dieser Hirnmetastasen berücksichtigen, und das könnte für mich tatsächlich ein überzeugenderes Argument dafür sein, einen systemischen Wirkstoff einzusetzen.

Dr. Harbeck:

Ja, ich stimme Ihnen vollkommen zu. Ich denke, dass T-DXd auch für diese Patienten eine sehr gute Option ist. Sie können eine stereotaktische radiochirurgische Behandlung nach der anderen durchführen. Es gibt ja keine wirklichen Einschränkungen, nicht wahr? Wenn die Läsionen klein sind und Sie sie gut anvisieren können, können Sie auch wieder hineingehen.

Dr. O'Brien:

Wenn ich über dieses Gespräch nachdenke, das wir führen: Noch vor ein paar Jahren hätten wir diese Diskussion über die Aneinanderreihung von systemischen Therapien und lokalen Therapien nicht führen können, und ich finde, das ist etwas Schönes. Es ist wirklich toll, mit einem Patienten in einem Raum sitzen und auch dieses Gespräch führen zu können.

Nun, das war's für heute. Wir hoffen, dass das Gespräch Ihnen in Ihrer Praxis nützlich sein wird. Vielen Dank für's Zuhören.

Dr. Levy:

Hier ist CE auf ReachMD, und ich bin Dr. Benjamin Levy.

Dr. Khandekar:

Ich bin Dr. Melin Khandekar.

Dr. Levy:

Schön, dass Sie da sind, Melin. Fangen wir direkt mit einem Fall an: einem 64-jährigen Mann, der zunächst mit Husten und Kurzatmigkeit vorstellig wird. Bei der Abklärung wird leider ein fortgeschrittenes Adenokarzinom der Lunge festgestellt. Der Patient ist ehemaliger Raucher.

Die Biopsie wird durchgeführt und ergibt zwar keine genomischen Veränderungen, jedoch etwas Wesentliches: eine HER2-Überexpression mit einem Score von 3+.

Dieser Patient wird ohne verwertbare Veränderung zunächst mit Chemotherapie und Immuntherapie behandelt. Die PD-L1-Expression beträgt, sagen wir mal, 10 %. Zum Zeitpunkt der Diagnose und vor der Chemoimmuntherapie hatte der Patient einige asymptomatische Hirnmetastasen. Der Patient erhält also eine Chemoimmuntherapie, leider kommt es jedoch zu einer Krankheitsprogression unterhalb des Halses und des Brustkorbs. Außerdem sind die Hirnmetastasen jetzt aktiver und es kommt zu einer ZNS-Progression.

Das war ein kleiner Überblick, jetzt zu den allgemeinen Ansätzen. Melin, wie würden Sie bei einem solchen Patienten vorgehen? Was wäre Ihr Ansatz für einen Patienten mit ZNS-Progression unter initialer Chemotherapie und Immuntherapie?

Dr. Khandekar:

Vielen Dank, Ben. Ich glaube, das ist leider eine häufige Situation, die wir bei Lungenkrebs sehen, und die Sache hängt wirklich von vielen verschiedenen Faktoren ab. Ich würde sagen, die erste Frage ist, ob der Patient aufgrund dieser Läsionen symptomatisch wird. Denn das hat großen Einfluss auf die Abwägung, ob wir einen systemischen oder einen lokalen Therapieansatz verfolgen sollen. Es ist aus lokaler Sicht wunderbar zu sehen, dass es wirklich gute systemische Therapieoptionen gibt, und ich denke, dass es bei Patienten mit asymptomatischen kleinen Hirnmetastasen oft sinnvoll ist, zunächst mit einer Chemoimmuntherapie als Erstlinientherapie zu beginnen.

Wenn beim Patienten erste Symptome auftreten, ziehen wir eine lokale Therapie in Betracht, sei es eine Bestrahlung oder in manchen Fällen eine Operation, je nach den Auswirkungen der Raumforderung, der Größe des Tumors und der Anzahl der Herde.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist zudem der Verlauf der extrakraniellen Erkrankung. Falls es also zu einer raschen Progression der extrakraniellen Erkrankung kommt, müssen wir dieser auch Vorrang einräumen. Und es handelt sich dabei wirklich um einen Austausch zwischen der medizinischen Onkologie und den lokalen

Therapeuten, Neurochirurgen oder Radioonkologen darüber, wie wir diese Maßnahmen miteinander verknüpfen können und wie hoch die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf die systemische Therapie ist.

Dr. Levy:

Ja, das klingt gut. Ich glaube, dass enge Zusammenarbeit und gegenseitige Abstimmung eine entscheidende Rolle spielen werden, wenn es darum geht, wie wir Patienten mit fortschreitender ZNS-Erkrankung behandeln sollen.

Dr. Khandekar:

Ja, ich glaube, das ist wirklich eine der wichtigsten Botschaften, die die Menschen hoffentlich mitnehmen können: Die Behandlung von Hirnmetastasen ist in der Tat eine Teamleistung. Und sie umfasst die medizinische Onkologie, einschließlich Radioonkologie, Neurochirurgie und Neuroonkologie. Wir stützen uns häufig auf die Erkenntnisse unseres neuropsychologischen Teams hinsichtlich der möglichen Auswirkungen unserer lokalen Behandlungen auf die neurologische Funktion und die Lebensqualität, da all diese Aspekte letztlich durch die Behandlung des Gehirns beeinflusst werden können. Und das hängt von der Lage der Metastasen, ihrer Größe, der Anzahl an Ödemen und der Notwendigkeit einer Steroidbehandlung ab – entsprechende Entscheidungen werden am besten gemeinsam getroffen, da sich die verschiedenen Optionen, die uns zur Verfügung stehen, gegenseitig beeinflussen.

Dr. Levy:

Ja, und wir sollten meiner Ansicht nach auch bedenken, dass dieser Patient eine HER2-Überexpression mit einem Score von 3+ aufwies, und die Frage ist, inwieweit sich Trastuzumab deruxtecan einbeziehen ließe. Wie Sie bereits erwähnt haben, handelt es sich hierbei um eine Abwägung zwischen der medizinischen Onkologie und der Radioonkologie. Es liegen mittlerweile vielversprechende Daten zu Trastuzumab deruxtecan nach einer Chemoimmuntherapie bei Patienten mit HER2-Mammakarzinom und einem Score von 3+ vor. Das ist hier ein wichtiger Aspekt.

Wir verfügen über Daten aus der Studie DESTINY-Lung01 sowie aus der Studie DESTINY-Lung03 und der Studie DESTINY-PanTumor, die zeigen, dass Patienten mit HER2-überexprimierenden Tumoren unterhalb des Halses mit einem Score von 3+ systemisch Ansprechraten von über 50 % aufweisen, und wir beobachten bei diesen Patienten auch ein Ansprechen im Gehirn. Ich halte es daher für sehr wichtig zu erwähnen, dass dieser Wirkstoff [Trastuzumab deruxtecan] wirksam ist und zudem ins ZNS gelangt. Wir brauchen hierzu noch mehr Daten, aber es ist ein Faktor bei der Überlegung, ob wir eine Bestrahlung durchführen sollten. Geben wir Trastuzumab deruxtecan? Wie setzen wir das alles zusammen?

Melin, wenn der besagte Patient zuvor eine stereotaktische radiochirurgische Behandlung erhalten hätte oder wenn der Patient zum Zeitpunkt der Diagnose mehrere Hirnmetastasen gehabt hätte, wäre die Entscheidung gefallen, diese Hirnmetastasen zuerst mittels SRS zu behandeln. Nun, da nach der Immunchemotherapie eine Progression im ZNS vorliegt, wie verändert dies Ihre Einschätzung?

Dr. Khandekar:

Ja, das ist etwas, worüber wir auf jeden Fall nachdenken würden, und es hängt wirklich davon ab, wie sich die Erkrankung im ZNS entwickelt. Wenn also eine lokale Progression vorliegt und wir uns sicher sind – und das ist nicht immer der Fall –, stellt sich die Frage: Handelt es sich bei dem, was wir lokal beobachten, um einen Behandlungseffekt oder um eine Strahlennekrose? Ist es eine echte Krankheitsprogression? Gibt es mehrere neue Läsionen? Wenn bereits eine radiochirurgische Behandlung durchgeführt wurde, halte ich eine weitere radiochirurgische Maßnahme eher für wenig sinnvoll. Wir müssen dann überlegen, welche alternativen Ansätze es für neue Läsionen gibt.

Dr. Levy:

Wie oft setzen Sie eine Ganzhirnbestrahlung ein, und wie oft bemühen Sie sich wirklich, eine solche zu vermeiden und stattdessen andere Strategien anzuwenden? Wie häufig kommt das in Ihrer Praxis vor?

Dr. Khandekar:

Das ist eine gute Frage, und ich würde sagen, dass sich da in den letzten zehn Jahren oder mehr wirklich etwas getan hat.

Kürzlich wurde in der Fachzeitschrift *JAMA* eine Studie von Dr. Ayal Aizer vom Dana-Farber Cancer Institute und dem Brigham and Women's Hospital veröffentlicht, in deren Rahmen Patienten mit bis zu 20 Hirnmetastasen untersucht wurden. Die Patienten wurden randomisiert entweder einer Hippocampus-schonenden Ganzhirnbestrahlung oder einer radiochirurgischen Behandlung zugewiesen. Gemäß der Studie führten die Zuweisung der radiochirurgischen Behandlung und der Verzicht auf eine Ganzhirnbestrahlung nicht zu einer geringeren Überlebensrate, sondern sogar zu einer signifikanten Verbesserung verschiedener Indikatoren der Lebensqualität.

Ich würde sagen, das rechtfertigt es, den Schwerpunkt so weit wie möglich vom Ganzhirn-Ansatz weg zu verlagern. Ich glaube, es gibt immer noch Patienten, bei denen eine Ganzhirnbestrahlung in Betracht kommen kann, wenn es viele Metastasen gibt. Ich habe Menschen mit 40, 50, 60, 70 Hirnmetastasen behandelt.

Dr. Levy:

Ja, wir haben da in etwa die gleichen Erfahrungen gemacht. Ich denke, unsere Radioonkologen würden mit großer Sicherheit diesem Ansatz zustimmen, nach Möglichkeit auf eine Ganzhirnbestrahlung zu verzichten. Es lässt sich nicht immer vermeiden, aber man sollte es wirklich versuchen und auf andere Strategien zurückgreifen.

Dies rückt auch in der medizinischen Onkologie zunehmend in den Fokus, denn bei einigen der Mutationen, die wir bei Lungenkrebs entdecken, wissen wir: Wenn wir zielgerichtete Therapien einsetzen, ist die ZNS-Penetration so hervorragend, dass wir tatsächlich versuchen können, eine Ganzhirnbestrahlung zu vermeiden.

Wir könnten diesen Fall ein wenig abwandeln. Hier gibt es viele Fragen für die medizinische Onkologie. Was würden wir tun, wenn dieser Patient HER2-Mutationen hätte? Das verändert für uns sicherlich viel. Bei einem Patienten, bei dem unter einer potenziellen Chemoimmuntherapie oder sogar unter Trastuzumab deruxtecan eine Progression im ZNS auftritt, wäre dies eine Gelegenheit, einige dieser neuen Tyrosinkinase-Inhibitoren anzuwenden, die bei diesem Anwendungsgebiet zugelassen wurden. Und sicherlich liegen die Ansprechraten beim ZNS bei 40 %, 50 % oder 60 %, sodass sich dadurch möglicherweise eine Strahlentherapie vermeiden ließe. Die HER2-Mutation unterscheidet sich also unzweifelhaft ein wenig von der HER2-Überexpression.

Und dann noch ein paar Fragen für den Fall, dass bei diesem Patienten eine HER2-Amplifikation vorliegt, als kleine Aufgabe für die medizinische Onkologie. Ich bin mir nicht sicher, ob wir wirklich wissen, wie man ein Lungenkarzinom mit HER2-Amplifikation behandeln soll. Wir wissen ganz sicher, dass Trastuzumab deruxtecan bei einer HER2-Überexpression mit einem Score von 3+ eine Option ist. Es kann möglicherweise in das ZNS gelangen. Außerdem wissen wir, dass Trastuzumab deruxtecan bei einem Lungenkarzinom mit HER2-Mutation ohne Frage eine Option ist. Aber es gibt auch andere TKIs, die mittlerweile zum Einsatz kommen und eine deutliche Verbesserung erzielen und in das ZNS gelangen können.

Also eine sehr aufregende Zeit. Melin, haben Sie noch abschließende Bemerkungen zu diesem Fall?

Dr. Khandekar:

Ich finde, Sie haben den Nagel auf den Kopf getroffen, wenn Sie sagen, dass wir uns nun in einer neuen Ära befinden, in der wir mikroskopisch kleine Tumoren und kleine Tumoren im Gehirn mithilfe einer systemischen Therapie sehr effektiv behandeln können. Das hat es uns tatsächlich ermöglicht, einige der Nebenwirkungen zu mildern, die wir bei großflächiger Bestrahlung beobachtet haben. Das stützt meiner Meinung nach einmal mehr den kooperativen Ansatz, und

genau deshalb ist es so wichtig, eine interdisziplinäre Diskussion über diese Patienten zu führen, um sowohl die Krankheitskontrolle als auch die Lebensqualität beim jeweiligen Patienten optimieren zu können.

Dr. Levy:

Eine tolle Zusammenfassung. Damit ist unsere Zeit um. Wir hoffen, dass Sie diese Fallbesprechung hilfreich fanden, und danken Ihnen vielmals für's Zuhören.

Dr. Levy:

Hier ist CE auf ReachMD, und ich bin Dr. Benjamin Levy.

Dr. Khandekar:

Ich bin Dr. Melin Khandekar.

Dr. Levy:

Schön, dass Sie da sind, Melin. Melin, beginnen wir mit einem Fall als Grundlage für unser Gespräch. Es handelt sich um eine 64-jährige Nichtraucherin, die mit Husten und ungewolltem Gewichtsverlust von etwa 4,5 kg bei ihrem Hausarzt vorstellig wird. Leider zeigt die Abklärung, dass eine Raumforderung im rechten Oberlappen sowie Knochen- und Lebermetastasen vorliegen. Ihr Gehirn-MRT ist unauffällig. Die Biopsie wird durchgeführt und zeigt eine EGFR-sensibilisierende Mutation. Daraufhin wird beschlossen, eine Behandlung mit Osimertinib in Kombination mit einer Chemotherapie nach dem FLAURA2-Schema zu beginnen.

Diese Patientin spricht recht gut auf diese Therapie an, doch leider kommt es nicht nur zu einem Fortschreiten der Erkrankung in Lunge und Leber, sondern es treten auch neue Hirnmetastasen auf.

Also, Melin, ein sehr häufiges Szenario. Wie gehen Sie an diesen Fall heran? Es geht hier auch darum, dass die nächste Behandlungsstufe möglicherweise Datopotamab deruxtecan sein könnte, da dieser Wirkstoff für dieses

Anwendungsgebiet zugelassen ist. Nun befindet sich also diese Patientin in Ihrer Praxis, bei der die Erkrankung intrakraniell fortgeschritten ist, obwohl zu Beginn keine Hirnmetastasen vorlagen. Wie gehen Sie vor, um gemeinsam mit Ihrer Patientin eine Entscheidung zu treffen?

Dr. Khandekar:

Danke, Ben. Ich glaube, das ist eine Frage, die leider oft auftaucht. Wir versuchen stets zu überlegen, wie wir den Gesamtnutzen unserer Therapien maximieren und die Schäden minimieren können. Müssen wir mehrere Therapien kombinieren, oder können wir eine Therapie wählen, die in beiden Bereichen wirkt? Ich glaube, das hängt zum Teil davon ab, welche Symptome die Patientin hat.

Wir würden uns vermutlich mit dem Team der medizinischen Onkologie, unseren Neurologen und unseren Neurochirurgen abstimmen und gemeinsam einen Plan ausarbeiten.

Aber vielleicht, Ben, könnten Sie sich die klinischen Daten zur Wirksamkeit von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten bei metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit EGFR-Mutation noch einmal ansehen. Das würde uns sozusagen eine Grundlage für die Daten liefern, die wir im Hinblick auf die lokale Therapie benötigen, um fundierte Entscheidungen treffen zu können.

Dr. Levy:

Im Mittelpunkt der ADC-Betrachtung bei Lungenkarzinom mit EGFR-Mutation steht Datopotamab deruxtecan. Es handelt sich um einen TROP2-ADC, der im Zusammenhang mit Lungenkrebs intensiv untersucht wurde und sich im EGFR-Bereich tatsächlich bewährt hat. Die Daten, die wir zu Datopotamab deruxtecan im Bereich des EGFR-positiven Lungenkarzinoms vorliegen haben, stammen aus einer gepoolten Analyse der Studien TL05 und TL01.

Im Endeffekt wurden hier aus zwei verschiedenen Studien Patienten zusammengefasst, die EGFR-positiv waren und mit Datopotamab deruxtecan als Monotherapie behandelt worden waren. Insgesamt wurden etwa 117 Patienten ausgewertet. In der gepoolten Analyse lagen die Ansprechraten von Dato-DXd als Monotherapie bei EGFR-positiven Patienten, bei denen unter TKIs und Chemotherapie ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt worden war, bei über 40 %. Die PFS betrug etwa 6 Monate, und die OS lag bei über einem Jahr: Sie betrug 15 Monate. Aufgrund dieser gepoolten Analysedaten ist Datopotamab deruxtecan für Patienten zugelassen, die EGFR-sensibilisierende Mutationen aufweisen und bei denen unter einer Behandlung mit einem TKI der dritten Generation und einer Chemotherapie ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wurde.

Es gibt einen weiteren Neuzugang, einen vielversprechenden ADC namens Sacituzumab tirumotecan. Es handelt sich um einen weiteren TROP2-ADC, der in Bezug auf EGFR untersucht wird. Dabei gibt es 2 Studien, die es zu erwähnen gilt. Eine davon ist die Studie OptiTROP-Lung03, in deren Rahmen dieser Wirkstoff im Vergleich zu Docetaxel in der dritten Behandlungslinie bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom der Lunge mit EGFR-Mutation untersucht wurde und die eine Verbesserung des PFS sowie Tendenzen hinsichtlich des OS ergab.

Zudem gab es kürzlich die Studie OptiTROP-Lung04, in deren Rahmen Sacituzumab tirumotecan im Vergleich zur Chemotherapie als Zweitlinienbehandlung untersucht wurde bei EGFR-positiven Patienten, bei denen unter einer Behandlung mit einem TKI der dritten Generation ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wurde. Und auch hier zeigen sich sehr interessante Trends: Verbesserungen beim PFS sowie Verbesserungen oder positive Entwicklungen beim OS. Da dieses Arzneimittel bei der FDA vorrangig geprüft wird, bleibt abzuwarten, wie sich Sacituzumab tirumotecan in das Gesamtkonzept einfügt und wie es im Vergleich zu Datopotamab deruxtecan eingesetzt wird. Da gibt es also eine ganze Menge.

Aber wie Sie bereits erwähnt haben, Melin, müssen wir uns darüber austauschen. Wie würden Sie das angehen, wenn wir Ihnen sagen, dass diese Wirkstoffe möglicherweise in das ZNS gelangen. Geben Sie uns einen Einblick.

Dr. Khandekar:

Ja, ich denke, das ist ein großartiger Punkt. Auch wir haben uns sehr gefreut, bei vielen ADCs ein intrakranielles Ansprechen beobachten zu können. Dabei müssen wir jedoch darauf hinweisen, dass wir noch Daten benötigen, um etwas genauer zu wissen, bei wem ein Ansprechen wahrscheinlich ist.

Wenn wir die Toxizität minimieren können, indem wir nur eine Therapie anwenden, die für beide Anwendungsgebiete [intrakranial und extrakranial] erforderlich ist, ist das die beste Option. Aber wir sind auch bereit, bei Bedarf zu bestrahlen.

Dr. Levy:

In Ordnung, kommen wir zurück zu unserem Fall und zu einer weiteren Diskussion ob der Wahl: medizinische Onkologie oder Radioonkologie? Angenommen, besagte Patientin hätte zu Beginn der Behandlung Hirnmetastasen gehabt – denken Sie daran, dass es in dem von mir benannten Fall zu Beginn der Behandlung keine Hirnmetastasen gab – und wäre EGFR-positiv gewesen. Besteht bei einer solchen EGFR-positiven Patientin noch die Möglichkeit, eine Strahlentherapie gleich zu Beginn durchzuführen? Gibt es immer noch Szenarien, in denen Sie das tun würden?

Dr. Khandekar:

Das ist eine gute Frage. Wie Sie bereits sagten: Dies ist ein Paradebeispiel dafür, wie sich die Behandlung solcher Patienten zum Wohle der Patienten hinsichtlich der Toxizität grundlegend gewandelt hat, sodass wir uns beispielsweise sehr sicher dabei fühlen, mit EGFR-gerichteten TKIs zu beginnen. Wir haben viele Daten.

Ich glaube, die Frage, die sich uns stellt, ist, wie viele dieser Menschen irgendwann doch noch eine Strahlentherapie benötigen werden. Und wann ist der optimale Zeitpunkt für eine Strahlentherapie?

Dr. Levy, was würden Sie tun, wenn besagte Patientin Amivantamab und Lazertinib als Erstlinientherapie erhalten hätte?

Dr. Levy

Ich denke, wenn die Patientin diese MARIPOSA-Therapie mit Amivantamab und Lazertinib erhalten hätte, würden wir wahrscheinlich zunächst eine Chemotherapie anordnen. Und in diesem Fall, sofern gleichzeitig eine Progression im ZNS vorläge, würde ich mich auf jeden Fall an meinen Radioonkologen wenden. Denn wie wir wissen, Melin, dringt die Chemotherapie nicht besonders gut ins Gehirn vor. Daher wäre das eine Situation, in der ich mit der Radioonkologie zusammenarbeiten möchte.

Gehen wir nochmal zurück. Was wäre, wenn besagte Patientin zuvor eine stereotaktische radiochirurgische Behandlung erhalten hätte? Das kommt häufig vor. Sie haben es vorhin bei den ADCs erwähnt. Was müssen Sie über das Risiko einer Strahlennekrose wissen?

Dr. Khandekar:

Das ist eine schwierige Frage, und wir beobachten dies bei den Patienten, da es ihnen mit systemischen Therapien besser geht und sie länger leben. Was wir jedoch über Strahlennekrose wissen, ist, dass es sich dabei um eine Spätfolge handelt, die nach einer radiochirurgischen Behandlung am Gehirn auftreten kann. Es gibt Berichte darüber, dass dies bei Menschen, die ADCs erhalten, vermehrt auftritt, obwohl nicht klar ist, ob dies ein Klasseneffekt über alle ADCs hinweg ist. Hängt es vom Target oder von der verabreichten Payload ab?

Ich würde sagen, das andere große Interessengebiet ist: Wie diagnostizieren wir das? Dann das ist eine Frage, die häufig aufkommt. Handelt es sich um eine Behandlungsprogression oder einen Bestrahlungseffekt? Handelt es sich um eine Nekrose oder eine Erkrankung? Wie finden wir das heraus? Viele verschiedene Bildgebungsmodalitäten wurden betrachtet. Leider gibt es keine einzelne Modalität, die uns Gewissheit verschafft, und oft sind es erst der Zeitverlauf und das klinische Verhalten, die Aufschluss geben. Wir prüfen zwar derzeit neuere Modalitäten, um dies beurteilen zu können, doch handelt es sich hierbei um einen laufenden Prozess, für den wir bessere Diagnosewerkzeuge benötigen.

Dr. Levy, wie würden Sie die Zweitlinientherapie angehen, wenn das Behandlungsziel eine rasche systemische Kontrolle im Gegensatz zu einer intrakraniellen Kontrolle wäre?

Dr. Levy:

Das ist eine so schwierige Frage, genau darüber haben wir gesprochen. Wie priorisieren Sie Krebserkrankungen unterhalb des Halses und im Gehirn? Diesbezüglich stehe ich in ständigem Austausch mit Radioonkologen. Was tun wir in einem solchen Fall?

Wenn ich der Meinung bin, dass wir mehr Einfluss darauf nehmen müssen, was in der Leber und in der Lunge vor sich geht, ist das eindeutig eine Gelegenheit, ein ADC einzusetzen – ein TROP2-ADC wie Datopotamab deruxtecan –, in der Hoffnung, dass es möglicherweise ins Gehirn vordringt. Für mich hat jedoch das ZNS Priorität. Ich meine, wenn der Patient eine unkontrollierte ZNS-Erkrankung hat, bin ich – ganz gleich, was sich unterhalb des Halses in der Lunge und der Leber abspielt – wirklich auf Strahlentherapien angewiesen, um die Vorgänge im Gehirn in den Griff bekommen zu können. Das hat Vorrang.

Dr. Khandekar:

Da stimme ich voll und ganz zu, dass es sich um eine Diskussion handelt, und wir setzen auf diese offene Kommunikation, um den Nutzen für den Patienten so groß

wie möglich zu gestalten. In diesen schwierigen Szenarien ist jeder anders, jeder Patient ist anders, und wir versuchen nur, ein Gespräch zu führen.

Dr. Levy:

Gut, mehr Zeit haben wir heute nicht mehr. Wir hoffen, dass Sie diese Fallbesprechung hilfreich fanden, und danken Ihnen für's Zuhören.

Dr. Levy:

Hier ist CE auf ReachMD, und ich bin Dr. Benjamin Levy. Heute geht es um Behandlungsstrategien für einen multidisziplinären Teamansatz bei Hirnmetastasen.

Es ist zu beachten, dass Hirnmetastasen weltweit zugenommen haben. Berichten zufolge entstehen bei 25 % der Krebspatienten intrakranielle Metastasen. Das liegt zum Teil daran, dass wir mit gezielten Therapien und Immuntherapien, die die Überlebenszeiten verlängert haben, recht gute Erfolge erzielt haben. Paradoxerweise ging dies jedoch mit einer erhöhten Häufigkeit von Hirnmetastasen einher. Das steht also im Zentrum der Frage, wie man damit umgeht.

Wenn wir nun über die Behandlung von Hirnmetastasen nachdenken, gibt es eine Reihe von Aspekten. Wir müssen Größe, Anzahl und Lage der Hirntumoren sowie die damit verbundenen Symptome und das Vorhandensein oder Fehlen von behandlungsrelevanten Mutationen berücksichtigen – und dürfen vor allem die gemeinsame Entscheidungsfindung mit dem Patienten nicht vergessen. Das ist also nicht mehr so einfach wie früher. Es ist komplizierter, nuancierter und individualisierter, aber dies führt natürlich zu besseren Ergebnissen.

wenn man darüber nachdenkt, wird natürlich klar, dass es ein ganzes Team und einen interdisziplinären Ansatz erfordert, der medizinische Onkologie, Radioonkologie, Neurochirurgie, Neuroonkologie und – ganz wichtig – auch

unterstützende Fachbereiche umfasst, um den Patienten dabei helfen zu können, diese Zeit zu überstehen.

Früher ging es natürlich ausschließlich um radioonkologische Ansätze sowie um chirurgische Eingriffe. Doch das Aufkommen neuerer Therapeutika hat die Situation grundlegend verändert. Aus Sicht der medizinischen Onkologie dürfen wir nicht vergessen, dass verschiedene Wirkstoffe unterschiedlich gut ins ZNS eindringen und dort unterschiedliche Wirkungen entfalten. An vorderster Front stehen natürlich die zielgerichteten Therapien. Zielgerichtete Therapien haben den Behandlungsablauf und das Behandlungsparadigma für Patienten mit Hirnmetastasen revolutioniert. Wir wissen, dass die entsprechenden Wirkstoffe – diese niedermolekularen Inhibitoren – die Blut-Hirn-Schranke überwinden und im Gehirn ein signifikantes und anhaltendes Ansprechen hervorrufen können. Eine Einschränkung gibt es jedoch: Nicht alle zielgerichteten Therapien sind gleich. Einige weisen eine bessere ZNS-Penetration auf als andere. Und ich halte es für wichtig, dies zu bedenken, wenn Sie darüber nachdenken, diese speziellen Therapeutika in Ihrer Praxis einzusetzen.

Zweitens sollte man bedenken, dass einige dieser neuen Wirkstoffe, die nicht Teil einer zielgerichteten Therapie sind – wie bispezifische Antikörper, Antikörper-Wirkstoff-Konjugate und sogar Immuntherapeutika –, tatsächlich in der Lage sind, in das ZNS vorzudringen und ein intrakranielles Ansprechen herbeizuführen. Dabei sind die Ansprechraten im Allgemeinen nicht so hoch wie bei zielgerichteten Therapien. Denken Sie jedoch daran, dass einige von ihnen ins Gehirn gelangen und die Notwendigkeit einer Bestrahlung hinauszögern können.

Es ist also wirklich wichtig, dass Sie sich darüber informieren, wenn Sie darüber nachdenken, sie anzuwenden. Ich werde oft um Zweitmeinungen zu diesem Thema gebeten, bei denen sowohl ich als auch der behandelnde Onkologe überrascht sind, wie gut manche dieser Medikamente mitunter im Gehirn wirken. Auch hier gilt: Die Entscheidung wird immer gemeinsam mit dem Radioonkologen und dem Neurochirurgen getroffen.

Aus radioonkologischer Sicht dürfen wir nicht vergessen, dass es auch hier verschiedene Modalitäten gibt. Es gibt die stereotaktische Radiochirurgie. Es gibt eine hochentwickelte Form der stereotaktischen Radiochirurgie, bei dem ein sogenanntes Gamma Knife zum Einsatz kommt. Und dann gibt es noch die Ganzhirnbestrahlung. Die Ganzhirnbestrahlung wird nicht sehr häufig angewendet. Doch es gibt auch eine Variante, bei der der Hippocampus geschont wird, was möglicherweise die neurokognitiven Fähigkeiten erhält. Deshalb noch einmal: Es ist wirklich wichtig, sich bewusst zu machen, dass es auch in der Radioonkologie verschiedene Modalitäten gibt.

Auch die Techniken in der Neurochirurgie wurden weiterentwickelt. Wir müssen bedenken, dass manche Patienten aufgrund der Lage und der angrenzenden Strukturen für eine neurochirurgische Behandlung in Frage kommen können.

Das alles ist also eine nuancierte, personalisierte, individuelle Entscheidung für den Patienten.

Welche Behandlung ein Patient erhält richtet sich nach dessen individuellem Fall. Wir müssen den Behandlungsergebnissen Vorrang einräumen, diese jedoch mit der Toxizität und der Patientensicherheit in Einklang bringen. Auch hier wird es wieder die Zusammenarbeit vieler Beteiligten erfordern, um herauszufinden, wie diese Patienten am besten behandelt werden können. Wir dürfen nicht vergessen, dass wir nach der Behandlung – egal, um welche es sich handelt – die Nebenwirkungen der jeweiligen Modalität in den Griff bekommen müssen, sei es eine Strahlennekrose oder ein mögliches Fortschreiten der Erkrankung bei einem nicht anschlagenden TKI. Das sind alles wirklich wichtige Überlegungen. Ebenso wie die Frage: Wie machen wir beides? Werden wir sowohl Strahlenbehandlungen als auch systemische Behandlungen durchführen? Hier braucht es wirklich einen multidisziplinären Ansatz.

Und damit ist meine Zeit um. Ich hoffe, ich habe Ihnen etwas zum Nachdenken geben können. Danke für's Zuhören.