
Hjernemetastaser – diagnostikk og behandling

KLINISK OVERSIKT

ERLEND MOEN TAULE

eta001@uib.no

Institutt for biomedisin

Det medisinske fakultet

Universitetet i Bergen

Forfatterbidrag: idé, utforming, søk, revisjon og godkjenning av manus.

Erlend Moen Taule er medisinstudent og forskarlinjestudent tilknyttet forskningslaboratorium for hjernemetastaser ved forskningsgruppe for translasjonell kreftforskning.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

STEPHANIE SCHIPMANN-MILETIC

Nevrokirurgisk avdeling

Haukeland universitetssjukehus

og

Universitetet i Münster, Tyskland

Forfatterbidrag: utforming, litteratursøk, revisjon av manus.

Stephanie Schipmann-Miletic er legespesialist og privatdosent i nevrokirurgi.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

FRITS THORSEN

Institutt for biomedisin

Det medisinske fakultet

Universitetet i Bergen

Forfatterbidrag: revisjon og godkjenning av manus.

Frits Thorsen er professor og leiar av forskingslaboratorium for hjernemetastasar ved forskingsgruppe for translasjonell kreftforskning. Han er medlem av Society of Neuro-Oncology og American Association of Cancer Research.

Forfattaren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikhtar.

TOR-CHRISTIAN AASE JOHANNESSEN

Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk
Haukeland universitetssjukehus

Forfattarbidrag: revisjon og godkjenning av manus.

Tor-Christian Aase Johannessen er ph.d. og konstituert overlege. Han er medlem av Norsk hjernesvulstkonsortium (NBTC).

Forfattaren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikhtar.

HRVOJE MILETIC

Avdeling for patologi
Haukeland universitetssjukehus

og

Institutt for biomedisin

Det medisinske fakultet

Universitetet i Bergen

Forfattarbidrag: revisjon og godkjenning av manus.

Hrvoje Miletic er overlege og professor. Han er medlem av Society of Neuro-Oncology og Norsk hjernesvulstkonsortium (NBTC).

Forfattaren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikhtar.

ANETTE STORSTEIN

Nevrologisk avdeling
Haukeland universitetssjukehus

Forfattarbidrag: revisjon og godkjenning av manus.

Anette Storstein er overlege. Ho er norsk representant i European Academy of Neurology sitt vitenskaplege panel for nevroonkologi.

Forfattaren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikhtar.

LEIF OLTEDAL

Radiologisk avdeling
Haukeland universitetssjukehus

og

Klinisk institutt 1

Det medisinske fakultet

Universitetet i Bergen

Forfatterbidrag: revisjon og godkjenning av manus.

Leif Oltedal er overlege tilknytt Mohn Medical Imaging and Visualization Centre og førsteamanuensis.

Forfattere har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TERJE SUNDSTRØM

Nevrokirurgisk avdeling

Haukeland universitetssjukehus

og

Klinisk institutt 1

Det medisinske fakultet

Universitetet i Bergen

Forfatterbidrag: idé, utforming, revisjon og godkjenning av manus.

Terje Sundstrøm er overlege og førsteamanuensis. Han er medlem av Norsk hjernesvulstkonsortium (NBTC).

Forfattere har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Betre diagnostikk, overvaking og behandling og ei aldrande befolkning gjer at ein kan vente seg ein aukande førekomst av hjernemetastasar. Tidlegare blei pasientar med hjernemetastasar sette på som éi homogen gruppe med svært dårlege utsikter. Biletet no er derimot meir samansett. Utviklinga av nye behandlingsmetodar, auka molekylær forståing og persontilpassa medisin krev fokus på multidisiplinært samarbeid for best mogleg behandling for den enkelte. Denne kliniske oversiktsartikkelen gir ei oversikt over viktige moment i diagnostikk og behandling av pasientar med hjernemetastasar.

Det er anslått at om lag 10 % av kreftpasientar vil utvikle hjernemetastasar i sjukdomsforløpet [\(1\)](#). For hjernemetastasar er det ikkje meldeplikt som for primærtumorar, og ein har difor ikkje gode epidemiologiske tal i Noreg. Inntil 80 % kjem frå lungekreft, brystkreft og melanom [\(2\)](#). Noreg har på verdsbasis svært høg førekomst av melanom, og insidensen av melanom har i likskap med insidensen av lungekreft auka dei siste åra [\(3\)](#).

Mange av pasientane dør ikkje direkte av hjernemetastasar, men med dei [\(4\)](#). Sjølv om variasjonen er stor, indikerer hjernemetastasar ofte ein dårleg prognose, med median overleving på kring 13 månadar, og kan i mange tilfelle føre til nedsett livskvalitet [\(5, 6\)](#). Kontroll av ekstrakranial kreftsjukdom og funksjonsnivå (t.d. Karnofsky-funksjonsstatus) er viktige prognostiske indikatorar. Alder, krefttype og lokalisasjon, tal og storleik på metastasane er

andre faktorar som spelar inn på prognose og behandlingsval. Det er utvikla eit diagnosespesifikt prognostisk verktøy (dsGPA, diagnosis-specific Graded Prognostic Assessment), basert på data frå nærare 7 000 pasientar (6). I dei seinare åra har det i større grad blitt retta fokus mot molekylært målretta behandling. Molekylære profilar har difor fått større betydning, også for prognosevurderingar (2, 6).

Føremålet med denne artikkelen er å gi norske allmennlegar og sjukehuslegar som til vanleg ikkje arbeidar med desse pasientane, ei oversikt over dagens diagnostikk og behandling. Artikkelen er basert på eit skjønnsmessig litteraturutval, nasjonale handlingsprogram og forfattarane sine kliniske erfaringar. Fleire av forfattarane er medlemmer av Norsk hjernesvulstkonsortium (NBTC).

Diagnostikk

Dei initiale symptoma varierer i kvalitet og grad ut frå lokalisasjon, vekstrate og type primærtumor (1, 2). Pasientar med hjernemetastasar kan òg vere asymptomatiske. Symptoma kan oppstå brått grunna til dømes epileptiske anfall eller bløding i svulstvev, sistnemnde som oftast ved melanom eller nyrecellekarsinom. Vanlege symptom er teikn til auka intrakranialt trykk, der gradvis aukande hovudpine er eit kardinalsymptom. Årsaka er masseeffekten frå ødemet rundt tumor, frå tumoren i seg sjølv eller frå hydrocefalusutvikling. Ved vidare progresjon vil ein kunne utvikle meir alvorlege trekk som kvalme, oppkast og nedsett medvit.

Ved kjend ekstrakranial kreftsjukdom og symptom som kan vere i samsvar med hjernemetastasar, bør ein vere liberal med MR-undersøking. Ved kreftsjukdom som er kjend for å metastasere til hjernen, kan det allereie ved primærdiagnosen vere tilrådd med MR (7, 8). Dei viktigaste MR-sekvensane for påvising av metastasar er T1-vekta bilete etter intravenøs kontrast og T2-vekta FLAIR-sekvens (9).

Radiologisk kan metastasane arta seg ulikt, men dei vil typisk vere sfæriske med ringforma kontrastlading og omliggjande ødem. Metastasane er ofte lokaliserte i overgangen mellom grå og kvit substans (1). Dei nemnde trekka er likevel ikkje patognomoniske, og differensialdiagnosar inkluderer primære intrakraniale svulstar, infeksjonar, demyeliniserande tilstandar og vaskulære sjukdommar. Avanserte MR-teknikkar og PET-undersøkingar kan auke den diagnostiske presisjonen. Desse teknikkane kan vere nyttige for å skilje metastasar frå primære svulstar, og residiv frå strålingsnekrose (5, 9).

Sjølv om desse moderne radiologiske undersøkingane kan gi mykje informasjon, må diagnosen i utgangspunktet verifiserast ved biopsering. I vurderinga av om ein skal ta biopsi, er det typisk avgjerande om pasienten har kjend kreftsjukdom, om den potensielle nytteverdien er tilstrekkeleg, og om svulsten er tilgjengeleg for biopsi.

Behandling

Behandling av pasientar med hjernemetastasar må innleiest med ei grundig vurdering av pasienten sin tilstand, inkludert intrakranielt og ekstrakranielt sjukdomsomsfang. Slik kan pasienten få best mogleg tilpassa behandling, og ein bør vere spesielt oppmerksom på å unngå overbehandling der det er forventa dårleg overleving. Er det ikkje forventa at pasienten vil overleve i meir enn tre månader, bør ein generelt vere tilbakehalden med kirurgisk behandling (10). Pasientar blir diskuterte i multidisiplinære team, ofte beståande av nevrokirurg, nevrolog, onkolog og radiolog.

Kirurgi

Trass i at kirurgi er ein invasiv prosedyre med moglege komplikasjonar, gir ein operasjon ofte rask lindring av symptom forårsaka av masseeffektar eller auka intrakranielt trykk (2). Steroid kan også fortare seponerast ved kirurgi enn ved anna tumorretta behandling (11). Reseksjon av store svulstar forbetrar ofte kognitiv funksjon og lindrar nevrologiske utfall (1). Det fjerna vevet kan nyttast til diagnostisk stadfesting og potensielt testast for genetiske endringar som kan nyttast terapeutisk (1). I ein mykje omtalt studie på hjernemetastasar fant ein at meir enn 50 % av pasientane hadde mutasjonar som ikkje var lokaliserte i primærtumor, og som ein kunne nytte målretta behandling mot (2).

Kirurgi har vist betre overleving først og fremst for pasientar med solitære, store (> 3 cm) og symptomatiske lesjonar samt pasientar med god funksjonsstatus og kontrollert ekstrakranial sjukdom (5). En bloc-reseksjon blir føretrekt for å redusere risikoen for lokalt residiv og leptomeningeal spreining. Kirurgi bør bli etterfølgt av strålebehandling (2, 12). Det er ingen randomiserte kontrollerte studiar som har undersøkt potensielle fordelar ved kirurgisk reseksjon av fleire metastasar. Det kan likevel vere aktuelt å operere store og symptomatiske metastasar (opptil to–tre stk.) som er kirurgisk tilgjengelege hos pasientar med god funksjonsstatus (5, 13). Med utviklinga av persontilpassa behandling, samt kunnskap om omfattande heterogenitet og evolusjon i kreftsvulstar, er det nærliggjande å tru at fleire pasientar vil kunne ha nytte av biopsing av hjernemetastasar, også fleire gongar i forløpet, sjølv om dette ikkje er standard i dag.

Stereotaktisk strålebehandling

Stereotaktisk strålebehandling er ein ikkje-invasiv behandling for pasientar med mindre, djuptliggjande, solitære metastasar eller pasientar med multiple hjernemetastasar (11). Her nyttar ein ioniserande stråling og fokuserer denne med stor grad av presisjon mot tumorvevet. Stråledosen fell bratt utanfor svulstgrensa og minimerer risikoen for skade på omliggjande hjernevev (11). Ein nyttar ein enkel, høg stråledose (20–25 Gy), slik at tida på sjukehus blir kortare samanlikna med tradisjonell heilhjernebehandling. Det har også vist seg at stereotaktisk strålebehandling er effektiv mot svulstar som tradisjonelt har vore oppfatta som radioresistente, til dømes metastasar frå melanom og

nyrecellekarsinom. Ein annan fordel med stereotaktisk strålebehandling er at fleire metastasar kan behandlast samtidig utan å forseinke primær kreftbehandling som ved kirurgi (11).

Historisk har behandlinga vore avgrensa til pasientar med mindre enn tre–fire metastasar og metastasar med storleik opptil 3–4 cm, grunna uakseptable strålingsdosar til omliggjande hjernevev. Nyare studiar viser derimot lovande resultat hos dei med multiple metastasar og at fraksjonering kan vurderast ved behandling av større lesjonar, noko som vil tillate ein høgare totaldose (13). Ulemper ved stereotaktisk strålebehandling åleine er at ein ikkje får patologisk tilbakemelding, og sjølv om det er ein meir skånsam modalitet for omliggjande hjernevev enn heilhjernebestråling, er strålingstoksisiteten ikkje neglisjerbar (11). Det siste tiåret har bruken vore aukande, og på grunn av risiko for negative langtidseffektar har stereotaktisk strålebehandling delvis erstatta heilhjernebestråling. Studiar har vist lågare risiko for kognitiv svikt ved postoperativ stereotaktisk strålebehandling enn ved heilhjernebestråling og ingen forskjell i overleving (5).

Bruk av stereotaktisk strålebehandling av reseksjonskaviteten etter kirurgi reduserer risikoen for lokalresidiv og bør vurderast (8, 13).

Heilhjernebestråling

Lenge var heilhjernebestråling sett på som standard behandling ved hjernemetastasar grunna god kontroll over lokalt residiv og redusert risiko for nye metastasar. Studiar har derimot ikkje vist ei tydeleg auka totaloverleving samanlikna med stereotaktisk strålebehandling, og heilhjernebestråling gir lågare livskvalitet og redusert funksjonsnivå (1).

Prinsippet er at normalt vev toler stråling betre og hentar seg fortare inn enn tumorvev. Standard oppdeling er 30 Gy i ti fraksjonar (12). Ein belastar heile hjernen med ei viss strålingsmengd over fleire fraksjonar, og ein vil då også påverke mikrometastasar ein ikkje har sensitive nok avbildningsmetodar til å oppdage (13).

Heilhjernebestråling spelar framleis ei viktig rolle hos pasientar med ukontrollert primærsjukdom, omfattande systemiske metastasar, lågt funksjonsnivå, multiple hjernemetastasar, leptomeningeal spreining eller mikrometastasar (t.d. frå småcella lungekreft) (11, 13). Ulempa er korleis strålebehandling av heile hjernen påverkar blant anna kognitive funksjonar. Ei tilnærming er å nytte nevroprotektive legemiddel som memantin og å unngå strålebehandling av hippocampus (1, 2).

Systemisk behandling

Medan den initiale behandlinga av hjernemetastasar er sterkt avhengig av strålebehandling og/eller kirurgi, inneber ofte vidare behandling ei eller fleire former for systemisk terapi. Tradisjonell cellegiftbehandling har hatt ei avgrensa rolle og har vore assosiert med låge responsratar. Blod–hjernebarrieren er også ei betydeleg utfordring for systemiske terapiar (14).

Identifikasjon av molekylære drivarar av ulike kreftformer, spesielt ikkje-småcella lungekreft, brystkreft og melanom, har resultert i utvikling av fleire nye terapiar, og nokre av legemidlane nedanfor er allereie etablert behandling i

visse samanhengar. Små molekyl eller antistoff kan selektivt hemme ulike aktiverte signalvegar og gi betydelege forbetringar i overleving i undergrupper av pasientar med hjernemetastasar frå ikkje-småcella lungekreft (t.d. *EGFR*-mutasjonar eller *ALK*-translokasjonar), brystkreft (t.d. HER2-positiv sjukdom) og melanom (t.d. *BRAF*-mutasjonar) (2). Hos pasientar med ikkje-småcella lungekreft med *EGFR*-mutasjon har studiar med den tredjegenarasjons tyrosinkinaseinhibitoren osimertinib vist auka totaloverleving og betre intrakranial progresjonsfri overleving (2, 8). Ved melanom har kombinasjonen av *BRAF*-inhibitoren dabrafenib og *MEK*-inhibitoren trametinib vist lovande resultat med rundt 55 % responsrate på hjernemetastaseane samanlikna med monoterapi. Monoterapi med *BRAF*-inhibitorar som dabrafenib eller vemurafenib har vist responsratar på høvesvis 20 % og 38 % (2). Kombinasjonen er eit alternativ hos mutasjonspositive melanompasientar i stadium 3 eller 4 (7). Det er også vist at tumorar som ikkje er utsette for stråling, viser betre respons (2).

Immunsjekkpunkthemmarar er ein relativ nytilkomen behandlingsform som aukar immunforsvaret sin respons på kreftvevet. Legemiddel som er retta mot immunoverflateprotein CTLA-4 (ipilimumab) og programmert celledød-protein 1 (PD-1) (pembrolizumab og nivolumab) er evaluerte hos pasientar med hjernemetastasar frå lungekreft og melanom, og har vist gode responsratar (14). Det er også verdt å merke seg at ein oppnådde betre sjukdomskontroll hos pasientane som ikkje gjekk på steroid: 25 % mot 10 % ved behandling med ipilimumab (14). Kombinasjonen av ipilimumab og nivolumab resulterte i intrakraniale responsratar på 45–60 % hos pasientar med melanom med hjernemetastasar (2). Kombinasjonen er eit alternativ til pasientar som er godt informerte og villige til å akseptere høgare risiko for biverknadar (7). Ei rekkje studiar har vist at desse medikamenta trygt kan kombinerast med stereotaktisk strålebehandling, og at den kliniske effekten er betre enn ved stereotaktisk strålebehandling åleine. Pågåande studiar ser på nytteverdien i å kombinere immunterapi med ulike former for strålebehandling, og spesielt på rekkjefølgja av dei to behandlingane (14).

Støttebehandling

Steroid er ein grunnpilar i behandlinga av pasientar med hjernemetastasar grunna evna til reduksjon av peritumoralt ødem. Deksametason er det mest nytta og er tilrådd til pasientar med symptom relaterte til masseeffektar. Det er vanleg å starte med tablettar à 2–4 mg fire gongar dagleg hos symptomatiske pasientar og deretter trappe ned doseringa ut frå klinisk effekt (12). Bruk av antiepileptika er anbefalt for pasientar med epileptiske anfall. Profylaktisk administrasjon av slike legemiddel er ikkje anbefalt (12).

Konklusjon

Sjølv om ein i dag har betre diagnostikk, auka forståing og fleire behandlingmoglegheiter, har kreftpasientar med hjernemetastasar framleis generelt dårlege utsikter. Biletet er derimot meir samansett enn tidlegare. Nokre pasientgrupper har hatt stor nytte av nye systemiske behandlingar,

spesielt immunterapi. Fleire nye systemiske behandlingar er no i bruk, det er stor forskingsaktivitet på feltet, og nye behandlingsformer vil halde fram med å kome dei neste åra. Med dette følgjer større krav til samarbeid mellom ulike medisinske disiplinar for å kunne gi kvar enkelt pasient best mogleg behandling til riktig tid.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Mitchell DK, Kwon HJ, Kubica PA et al. Brain metastases: An update on the multi-disciplinary approach of clinical management. *Neurochirurgie* 2022; 68: 69–85. [PubMed][CrossRef]
2. Suh JH, Kotecha R, Chao ST et al. Current approaches to the management of brain metastases. *Nat Rev Clin Oncol* 2020; 17: 279–99. [PubMed][CrossRef]
3. Krefregisteret. <https://sb.krefregisteret.no/insidens> Lest 9.5.22.
4. McTyre ER, Johnson AG, Ruiz J et al. Predictors of neurologic and nonneurologic death in patients with brain metastasis initially treated with upfront stereotactic radiosurgery without whole-brain radiation therapy. *Neuro Oncol* 2017; 19: 558–66. [PubMed]
5. Moravan MJ, Fecci PE, Anders CK et al. Current multidisciplinary management of brain metastases. *Cancer* 2020; 126: 1390–406. [PubMed][CrossRef]
6. Sperduto PW, Mesko S, Li J et al. Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3773–84. [PubMed][CrossRef]
7. HelseDirektoratet. Maligne melanomer – handlingsprogram. <https://www.helseDirektoratet.no/retningslinjer/maligne-melanomer-handlingsprogram> Lest 9.5.22.
8. HelseDirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. <https://www.helseDirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram> Lest 9.5.22.
9. Tong E, McCullagh KL, Iv M. Advanced Imaging of Brain Metastases: From Augmenting Visualization and Improving Diagnosis to Evaluating Treatment Response. *Front Neurol* 2020; 11: 270. [PubMed][CrossRef]
10. Winther RR, Vik-Mo EO, Yri OE et al. Surgery for brain metastases - real-world prognostic factors' association with survival. *Acta Oncol* 2021; 60: 1161–8. [PubMed][CrossRef]

11. Hatiboglu MA, Akdur K, Sawaya R. Neurosurgical management of patients with brain metastasis. *Neurosurg Rev* 2020; 43: 483–95. [PubMed] [CrossRef]
 12. Enrique GV, Irving SR, Ricardo BI et al. Diagnosis and management of brain metastases: an updated review from a radiation oncology perspective. *J Cancer Metastasis Treat* 2019; 5: 54. [CrossRef]
 13. Fecci PE, Champion CD, Hoj J et al. The Evolving Modern Management of Brain Metastasis. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 6570–80. [PubMed][CrossRef]
 14. Kotecha R, Gondi V, Ahluwalia MS et al. Recent advances in managing brain metastasis. *F1000 Res* 2018; 7: 1772. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 10. oktober 2022. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0809

Mottatt 16.11.2021, første revisjon innsendt 9.5.2022, godkjent 22.6.2022.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 2. juli 2026.