

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. D. Vordermark)

**Zerebrale Metastasierung bei malignem Melanom:  
Therapieergebnisse und Prognosefaktoren**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Anne Caroline Bormann  
geboren am 12. Oktober 1988 in Halle (Saale)

Gutachter/Gutachterin:

1. Prof. Dr. D. Vordermark
2. PD Dr. J. Prell
3. Prof. Dr. O. Kölbl (Regensburg)

Eröffnung: 19.03.2014  
Verteidigung: 04.02.2015

# Referat

Die Entwicklung von Hirnmetastasen beim metastasierten malignen Melanom stellt ein großes klinisches Problem dar, da jene mit einer schlechten Prognose der Patienten assoziiert sind. Um die Wirksamkeit aktueller multimodaler Therapiekonzepte zu charakterisieren, wurden 100 konsekutive Melanompatienten, bei welchen im Zeitraum April 1992 bis Oktober 2011 mindestens einer Hirnmetastase diagnostiziert wurde, retrospektiv untersucht. Ziel dieser Studie war es, potentielle Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben sowie wichtige Einflussgrößen auf die lokale Tumorkontrolle einzelner Hirnmetastasen mit bildgebender Verlaufsdagnostik zu identifizieren.

Patienten mit Hirnmetastasen erhielten häufig multimodale Therapiekonzepte bestehend aus Ganzhirnbestrahlung, Operation, stereotaktischer Bestrahlung, systemischer oder symptomatischer Therapie. 16 Patienten dieser Studie lehnten jedoch eine Therapie gänzlich ab. Alle Patienten, welche jemals eine lokale Therapie oder systemische Therapie erhielten, zeigten ein signifikant verlängertes medianes Überleben. Es konnte kein Überlebensvorteil für Patienten, welche jemals mit einer Ganzhirnbestrahlung therapiert wurden, nachgewiesen werden. Das längste mediane Überleben von 12,7 Monaten (Primärtherapie, n=8) bzw. 14,2 Monaten (komplette Therapie, n=15) erzielten Patienten mit einer Kombination aus lokaler und systemischer Therapie. Eine Kombination aus Ganzhirnbestrahlung und systemischer Therapie führte in der Subgruppenanalyse von Patienten mit multipler Hirnmetastasierung zu einem medianen Überleben von 3,8 Monaten.

In der multivariaten Analyse mittels Cox-Regression waren 1-2 Hirnmetastasen bei deren Erstdiagnose, die Anwendung lokaler Therapien im primären Therapiekonzept und das Fehlen extrazerebraler Metastasen vor Diagnose der Hirnfiliae signifikante Prognosefaktoren für ein verlängertes Überleben.

Nach 3,6 Monaten zeigten 50% der 72 separat untersuchten Hirnmetastasen eine lokale Tumorkontrolle bzw. 50% einen Tumorprogress. Folgende Parameter waren signifikant mit verlängerter lokaler Tumorkontrolle assoziiert: Kombination aus lokaler und systemischer Therapie (Primärtherapie), lokale Therapieverfahren (primäre lokale Therapie) sowie Durchführung einer Operation (Primärtherapie).

Bormann, Anne Caroline: Zerebrale Metastasierung bei malignem Melanom: Therapieergebnisse und Prognosefaktoren  
Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2014

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Ätiopathogenese und Risikofaktoren	1
1.3 Diagnostik	3
1.4 Klinik	4
1.5 UICC/AJCC 2009: TNM und Stadieneinteilung	5
1.6 Prognosefaktoren des malignen Melanoms	8
1.7 Therapie	8
1.8 Extrazerebrale Metastasierung	9
1.9 Hirnmetastasen	9
1.9.1 Inzidenz	9
1.9.2 Gesamtüberleben	10
1.9.3 Prognosefaktoren und Prognosescores	10
1.9.4 Klinik	12
1.9.5 „Strahlenresistenz“ der Hirnmetastasen	12
<b>1.10 Therapiemöglichkeiten der Hirnmetastasen</b>	<b>13</b>
1.10.1 Operation	13
1.10.2 Stereotaktische Radiotherapie (Radiochirurgie; Stereotaxie)	14
1.10.3 Ganzhirnbestrahlung	15
1.10.4 Chemotherapie	16
1.10.5 Kombinationstherapie	17
1.10.6 Symptomatische Therapie	18
<b>2. Zielstellung</b>	<b>19</b>
<b>3. Patienten und Methodik</b>	<b>20</b>
<b>3.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien</b>	<b>20</b>
3.1.1 Patientencharakteristika	20
3.1.2 Melanomcharakteristika	21
3.1.3 Charakteristika der Hirnmetastasen	23
3.1.4 Therapie der Hirnmetastasen	24
<b>3.2 Endpunkte</b>	<b>26</b>

<b>3.3 Auswertung der Ergebnisse</b>	<b>27</b>
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>28</b>
<b>4.1 Gesamtüberleben</b>	<b>28</b>
4.1.1 Betrachtung des Gesamtkollektivs: univariate Analyse	28
4.1.2 Betrachtung des Gesamtkollektivs: multivariate Analyse	37
4.1.3 Betrachtung des Gesamtkollektivs: extrazerebrale Metastasierung	38
4.1.4 Gesamtüberleben der Subgruppe: Patienten mit multipler Metastasierung	43
<b>4.2 Betrachtung des Gesamtkollektivs: intrakranielle Tumorkontrolle</b>	<b>44</b>
<b>4.3 Lokale Tumorkontrolle einzelner Hirnmetastasen nach Therapie bei Patienten mit bildgebender Verlaufsdokumentation</b>	<b>45</b>
4.3.1 Primärtherapie der einzelnen Metastasen	46
4.3.2 Lokale Therapieverfahren in der angewandten Primärtherapie	47
4.3.3 Operation und Stereotaxie als lokale Therapieverfahren in der angewandten Primärtherapie	48
<b>5. Diskussion</b>	<b>51</b>
<b>5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse</b>	<b>51</b>
<b>5.2 Diskussion der Methodik</b>	<b>51</b>
<b>5.3 Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>52</b>
5.3.1 Demografische Daten	52
5.3.2 Gesamtüberleben des Kollektivs	53
5.3.3 Betrachtung des Gesamtkollektivs: univariate Analyse des Gesamtüberlebens	54
5.3.4 Betrachtung des Gesamtkollektivs: multivariate Analyse des Gesamtüberlebens	60
5.3.5 Betrachtung des Gesamtkollektivs: extrazerebrale Metastasierung	61
5.3.6 Subgruppenanalyse: Patienten mit multipler Metastasierung	62
5.3.7 Betrachtung des Gesamtkollektivs: intrakranielle Tumorkontrolle	63
5.3.8 Lokale Tumorkontrolle einzelner Hirnmetastasen nach Therapie bei Patienten mit bildgebender Verlaufsdiagnostik	63
<b>5.4 Limitationen der Arbeit</b>	<b>64</b>
<b>5.5 Schlussfolgerung und Ausblick</b>	<b>66</b>
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>68</b>
<b>7. Literatur</b>	<b>71</b>
<b>8. Thesen</b>	<b>80</b>

# Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

%	Prozent
Abb.	Abbildung
AGAT	O <sup>6</sup> -Alkylguanin-DNA-Alkyltransferase
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	akrolentiginöses Melanom
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cCT	craniale Computertomographie
cm	Zentimeter
DTIC	Dacarbazin
ED	Erstdiagnose
ggf.	gegebenenfalls
GHB	Ganzhirnbestrahlung
GPA	graded prognostic assessment
Gy	Gray
HM	Hirnmetastase
INF	Interferon- $\alpha$
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky-Index
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
lok.	lokale
mg/m <sup>2</sup>	Milligramm pro Quadratmeter
MM	malignes Melanom
mm	Millimeter
Mon.	Monate
MRT	Magnetresonanztomographie
MTIC	Monomethyl-Triazenoimidazol-Carboxamid
n	Anzahl
NM	noduläres Melanom

OP	Operation
R <sub>0</sub>	histologisch kein Tumorgewebe im Resektionsrand
R <sub>1</sub>	histologischer Nachweis von Tumorgewebe im Resektionsrand
R <sub>2</sub>	Tumorgewebe makroskopisch nicht vollständig resezierbar
RPA	Recursive Partitioning Analysis
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SSM	superfiziell spreitendes Melanom
syst.	systemisch
Th.	Therapie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TNM	T=Tumor, N=Nodes/Lymph nodes, M=Metastasen
UCM	unclassifiable malignant melanoma (nicht klassifizierbares Melanom)
ÜL	Überleben
UICC	Union Internationale contre le Cancer
UV	Ultraviolett
vs.	versus
ZNS	Zentralnervensystem

# 1. Einleitung

Das maligne Melanom ist eine aggressive Neoplasie, welche von den Melanozyten (Abkömmlinge des Neuroektoderms) ausgeht. Am häufigsten manifestiert es sich an der Haut, selten an den Meningen, Schleimhäuten und der Uvea. Bei Frauen tritt es am häufigsten an den unteren Extremitäten auf, bei Männern eher am Stamm, Nacken oder Kopf. Unter allen Hauttumoren stellt es den Tumor mit der höchsten Metastasierungsrate dar. Mehr als 90% aller Sterbefälle an Hauttumoren sind auf das maligne Melanom zurückzuführen. Die relative 5-Jahresüberlebensrate (Stand 2010) in Deutschland lagen für Frauen mit malignem Melanom bei 94%, für Männer bei 89% [1].

## 1.1 Epidemiologie

Nach Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung im Jahr 2008 ist die Erkrankungsrate um 15-20% gestiegen. Mit insgesamt 19220 Neuerkrankungen im Jahr 2010 stellte es den 5. häufigsten Tumor bei Männern (3,8%) und Frauen (4,3%) dar. Die höchste Erkrankungsrate im europäischen Vergleich zeigen Männer und Frauen aus Dänemark. Weltweit ist die höchste Inzidenzrate in Australien und Neuseeland zu verzeichnen (50-60Fälle/100000 Einwohner und Jahr).

Die Zahl der Todesfälle stieg von 2500 Patienten im Jahr 2008 auf 2711 Patienten im Jahr 2010 [2].

## 1.2 Ätiopathogenese und Risikofaktoren

Die UV-Exposition stellt einen entscheidenden Risikofaktor für die Melanom-Entstehung dar. Laut S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ bestehen folgende Zusammenhänge zwischen UV-Strahlung und Melanomentstehung:

- die Melanominzidenz ist bei Personen mit Hauttyp I-II gegenüber Personen mit Hauttyp III-IV deutlich erhöht
- in der weißen Bevölkerung nimmt die Melanominzidenz mit Nähe zum Äquator und der damit verbundenen höheren UV-Einstrahlung zu
- durch Änderung von Freizeitgewohnheiten nimmt die Inzidenz von Melanomen an Körperregionen zu, welche vermehrt der Sonne exponiert werden

- durch UV-Strahlung werden benigne melanozytäre Nävi induziert, welche potentielle Vorläuferläsionen für Melanome darstellen

Des Weiteren erhöhen intermittierende hohe UV-Dosen (z.B. während des Sommerurlaubes) das Melanomrisiko. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die risikoe erhöhende Sonnenexposition in der Kindheit und Jugend.

Ein zweiter wichtiger Faktor in der Entstehung von Melanomen ist die Gesamtzahl melanozytärer Nävi des Integuments, so dass folgende Risikogruppen definiert werden konnten:

- Personen mit multiplen melanozytären Nävi ( $\geq 100$ )
- Personen mit atypischen Nävusyndrom ( $\geq 5$  atypisch melanozytäre Nävi und  $\geq 50$  gewöhnliche melanozytäre Nävi)
- Personen mit  $\geq 5$  atypischen melanozytären Nävi aus Familien mit gehäuft auftretenden MM
- Personen mit MM in der Vorgeschichte [1]

Es wird angenommen, dass sich die Hälfte der Melanome auf dem Boden von melanozytärer Nävi entwickeln, die andere Hälfte de novo [3].

Das maligne Melanom entsteht aufgrund von Mutationen, welche überwiegend durch UV-Strahlung bedingt sind und zur Aktivierung von Onkogenen bzw. Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen führen. Wichtige betroffene Signalwege in der Onkogenetik des Melanoms sind der MAP-Kinase-, PI3K/AKT-, der MITF- und der WNT-Signalweg [4].

Molekulare Studien konnten zeigen, dass Melanome, welche auf intermittierende Sonnenexposition zurückzuführen sind, vorwiegend am Stamm oder an den Extremitäten lokalisiert sind und häufig BRAF-Mutationen tragen. Melanome, welche durch chronische Sonnenexposition bedingt sind, treten größtenteils am Kopf und Nacken auf. Jene zeigen moderate NRAS-Mutationen. Melanome der Schleimhaut oder ALM stehen nicht in Beziehung zur UV-Strahlung und tragen eine niedrige Frequenz an CKIT-Mutationen [5].



### 1.3 Diagnostik

Die Diagnostik umfasst die klinische Diagnostik, die histologische Untersuchung und die Ausbreitungsdiagnostik, deren Umfang vom Tumorstadium abhängt.

Im Rahmen der klinischen Diagnostik wird eine Ganzkörperuntersuchung durchgeführt, welche eine Inspektion des Integuments, der einsehbaren Schleimhäute sowie die Palpation der Lymphknotengebiete umfasst. Suspekte Läsionen werden mit Hilfe der ABCDE-Regel beurteilt (Tabelle 1). Bei einer Verdachtsdiagnose sollte eine Dermatoskopie der Läsion durchgeführt werden.

Tabelle 1: ABCDE-Regel

<b>A</b>	Asymmetrie
<b>B</b>	unregelmäßige Begrenzung
<b>C</b>	inhomogenes Colorit
<b>D</b>	Durchmesser > 5 mm
<b>E</b>	Erhabenheit (früher); Entwicklung, Evolution (heute)

Nach Exzision wird der Primärtumor und ggf. der Wächterlymphknoten histologisch untersucht und nach der UICC/AJCC-Klassifikation 2009 beurteilt. Anhand des Tumorstadiums lässt sich das Ausmaß der Ausbreitungsdiagnostik festlegen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht der stadienabhängigen Ausbreitungsdiagnostik [1]

<b>Tumorstadium</b>	<b>Ausbreitungsdiagnostik</b>
IB - IIB	Lymphknoten-Sonografie, Tumormarker SB100
IIC - III	zusätzlich MRT Kopf, Schnittbildgebung des Körpers (ohne Kopf), Tumormarker LDH
IV	zusätzlich Sonografie des Abdomens und Skelettszintigrafie

MRT: Magnetresonanztomographie, LDH: Laktatdehydrogenase

## 1.4 Klinik

Melanome stellen sich meist als mehrfarbige (braun, schwarz, rötlich, grau und weiß), asymmetrische und unregelmäßig begrenzte Tumore dar. Sie werden nach Clark in klinisch-histologische Subtypen eingeteilt. Eine Übersicht zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Klinisch-histologische Subtypen des MM in Deutschland; Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom 1983-1996 (n=30.015) [6]

<b>Typ</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Anteil</b>	<b>medianes Erkrankungsalter</b>
Superfiziell spreitendes Melanom	SSM	57 %	51 Jahre
Noduläres Melanom	NM	21 %	56 Jahre
Lentigo-maligna-Melanom	LMM	8 %	68 Jahre
Akrolentiginöse Melanom	ALM	4 %	63 Jahre
Nicht klassifizierbares Melanom	UCM	4 %	54 Jahre
Sonstige		5 %	54 Jahre

Das am häufigsten auftretende *superfiziell spreitende Melanom* imponiert klinisch erst als eine makulöse Läsion, welche sekundär noduläre Areale ausweisen kann. Es zeigt sich oftmals asymmetrisch konfiguriert, jedoch scharf begrenzt. Die multiplen Farbtöne (braun, schwarz, rötlich bis grau) und Regressionszonen, welche durch hautfarbene oder graue Anteile erkennbar sind, charakterisieren das SSM. Außerdem zeigt dieses eine frühe radiäre Wachstumsphase; erst nach Jahren breitet es sich vertikal aus.

Das *noduläre Melanom* zeigt primär ein vertikales Wachstum und ist klinisch als ein nodulärer, exophytisch wachsender und oft erodierter Tumor erkennbar.

*Lentigo-maligna-Melanome* treten an sonnenexponierter Haut (Gesicht) auf dem Boden von Lentigo-maligna (Melanoma in situ) auf.

Das *akrolentiginöse Melanom* ist palmoplantar oder subungual lokalisiert. Palmoplantar zeigt es irreguläre Pigmentierungen mit späteren nodulären Anteilen. Subungual imponiert es als streifige oder fleckige Pigmentierung des Nagelbettes (Melanonychie).

Seltenere Formen sind das desmoplastische, amelnaotische oder polypoide maligne Melanom, welche insgesamt 5% ausmachen [5].

## **1.5 UICC/AJCC 2009: TNM und Stadieneinteilung**

Die TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung des malignen Melanoms erfolgt nach dem Vorschlag des American Joint Committee on Cancer (AJCC) aus dem Jahre 2009, welcher von der Union Internationale contre le Cancer (UICC) angenommen wurde. Diese berücksichtigen alle wichtigen Prognosefaktoren. Entscheidend für die T-Klassifikation sind die Tumordicke nach Breslow, die Beurteilung der Ulzeration und die Mitoserate/mm<sup>2</sup> des malignen Melanoms. Maßgeblich für die N-Klassifikation sind die Anzahl der Lymphknotenmetastasen und die Unterscheidung zwischen Mikro- und Makrometastasen. Grundlage für die M-Klassifikation bilden die Lokalisation der Fernmetastasierung und die Höhe der LDH im Patientenserum. Eine Übersicht zeigt Tabelle 4. Für die Stadieneinteilung sind die histologische Untersuchung des Primärtumors und der entnommenen Lymphknoten (Ausnahme: Stadium 0 und IA) sowie die Ergebnisse der Ausbreitungsdiagnostik ausschlaggebend (Tabelle 5). Anhand des Tumorstadiums können Therapieentscheidungen getroffen und die Prognose für den Patienten abgeschätzt werden.

Tabelle 4: TNM-Klassifikation des malignen Melanoms (UICC/AJCC 2009) [7]

<b>T</b>	<b>Tumordicke (mm)</b>	<b>Ulzeration und Mitoserate</b>
<b>Tis</b>		Melanoma in situ
<b>T1</b>	≤ 1,00	a) ohne Ulzeration, Mitoserate <1/mm <sup>2</sup> b) mit Ulzeration oder Mitoserate ≥1/mm <sup>2</sup>
<b>T2</b>	1,01 - 2,00	a) ohne Ulzeration b) mit Ulzeration
<b>T3</b>	2,01 - 4,00	a) ohne Ulzeration b) mit Ulzeration
<b>T4</b>	> 4,00	a) ohne Ulzeration b) mit Ulzeration
<b>N</b>	<b>Zahl der befallenen Lymphknoten</b>	<b>Ausmaß der LK-Metastasierung</b>
<b>N0</b>	0	nicht zutreffend
<b>N1</b>	1	a) Mikrometastasen <sup>1</sup> b) Makrometastasen <sup>2</sup>
<b>N2</b>	2-3	a) Mikrometastasen <sup>1</sup> b) Makrometastasen <sup>2</sup> c) In-Transit-/Satellitenmetastasen ohne Lymphknotenbeteiligung
<b>N3</b>	4 oder mehr LK, oder verbackene LK, oder In-Transit-/Satellitenmetastasen mit Lymphknotenbeteiligung	
<b>M</b>	<b>Lokalisation</b>	<b>Serum-LDH-Spiegel</b>
<b>M0</b>	keine Fernmetastasen	nicht zutreffend
<b>M1a</b>	Fernmetastasen der Haut, Subkutis oder Lymphknoten	unauffällig
<b>M1b</b>	Lungenmetastasen	unauffällig
<b>M1c</b>	alle anderen Organmetastasen	unauffällig
	jede Art von Fernmetastasen	erhöht

mm: Millimeter, LK: Lymphknoten, LDH: Laktatdehydrogenase, <sup>1</sup> Diagnose nach Wächterlymphknotenbiopsie, <sup>2</sup> klinisch nachweisbare Lymphknoten-Metastasen, die histologisch bestätigt wurden

Tabelle 5: Stadieneinteilung des malignen Melanoms [7]

	<i>klinisches Stadium<sup>1</sup></i>				<i>pathologisches Stadium<sup>2</sup></i>						
	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>		<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>				
<b>0</b>	Tis	N0	M0	<b>0</b>	Tis	N0	M0				
<b>IA</b>	T1a	N0	M0	<b>IA</b>	T1a	N0	M0				
<b>IB</b>	T1b	N0	M0	<b>IB</b>	T1b	N0	M0				
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0				
<b>IIA</b>	T2b	N0	M0	<b>IIA</b>	T2b	N0	M0				
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0				
<b>IIB</b>	T3b	N0	M0	<b>IIB</b>	T3b	N0	M0				
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0				
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0	<b>IIC</b>	T4b	N0	M0				
<b>III</b>	jedes T	N>N0	M0	<b>IIIA</b>	T1-4a	N1a	M0				
					T1-4a	N2a	M0				
				<b>IIB</b>	T1-4b	N1a	M0				
					T1-4b	N2a	M0				
					T1-4a	N1b	M0				
					T1-4a	N2b	M0				
					T1-4a	N2c	M0				
				<b>IIC</b>	T1-4b	N1b	M0				
					T1-4b	N2b	M0				
					T1-4b	N2c	M0				
					jedes T	N3	M0				
				<b>IV</b>	jedes T	jedes N	M1	<b>IV</b>	jedes T	jedes N	M1

<sup>1</sup> beinhaltet Mikrostaging des Melanoms sowie klinische/radiologische Evaluierung auf Metastasen, die klinische Stadieneinteilung erfolgt traditionell im Anschluss an die vollständige Exzision des Primärtumors und klinische Beurteilung auf das Vorliegen von regionären Metastasen oder Fernmetastasen

<sup>2</sup> beinhaltet Mikrostaging des Melanoms unter Einbeziehung feingeweblicher Befunde der Wächterlymphknoten-Biopsie oder vollständiger Lymphadenektomie

## 1.6 Prognosefaktoren des malignen Melanoms

Die zwei wichtigsten Prognosefaktoren für Patienten mit MM sind der Breslow-Index und der Befall des Wächterlymphknotens. Bei Patienten mit lokalisierten MM sind die Tumordicke (Breslow-Index), die Mitoserate und die Beurteilung der Ulzeration die wichtigsten Prognosefaktoren für das Überleben. Die 10-Jahresüberlebensrate liegt bei 92% (T1), 80% (T2), 63% (T3) und 50% (T4). 78% der ulzerierten T1-Melanome sind mit einer erhöhten Mitoserate assoziiert. Patienten mit ulzeriertem MM oder erhöhter Mitoserate haben eine signifikant niedrigere Überlebensrate im Vergleich zu Patienten mit nichtulzeriertem MM oder normaler Mitoserate.

Mit steigender N- und M-Klassifikation sinkt außerdem die Überlebensrate der Patienten. Unter den Patienten mit Stadium IV ist ein erhöhter LDH-Wert im Serum signifikant mit einer niedrigeren Überlebensrate verbunden [7].

In der Studie von Eisemann et al. sind zusätzlich Geschlecht, Patientenalter und histologische Subtypen des MM als Prognosefaktoren beschrieben. Männer, steigendes Patientenalter und noduläre Melanome sind mit einer geringeren Überlebensrate assoziiert [8].

## 1.7 Therapie

Bei klinisch und dermatoskopisch gestellter Verdachtsdiagnose wird die Läsion mit einem Sicherheitsabstand von 2 mm komplett exzidiert. Bei gestellter Diagnose des MM erfolgt eine Nachresektion bis zur Faszie mit folgenden Sicherheitsabständen: bis zu 2 mm Tumordicke 1 cm Sicherheitsabstand; bei mehr als 2 mm Tumordicke 2 cm Sicherheitsabstand. Ab einer Tumordicke von 1,0 mm oder 0,75-1,0 mm mit Ulzeration und erhöhter Mitoserate soll eine Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt werden. Ist diese positiv, erfolgt eine komplette Lymphadenektomie, wenn keine Hinweise für Fernmetastasierung vorliegen.

Bei inoperablen Primärtumoren (inoperable Lentigo-maligna-Melanome, R1-/R2-resezierte Primärtumore, desmoplastisches Melanom) ist eine Radiotherapie indiziert. Bei Patienten mit Tumorstadium IIB-IIIC soll eine adjuvante Interferon- $\alpha$ -Therapie, bei Patienten mit Tumorstadium IIA kann eine niedrig dosierte Interferon- $\alpha$ -Therapie angeboten werden.

Für Patienten mit Melanommetastasen (Stadium IV) stellt die operative Entfernung derer das Mittel der ersten Wahl dar, wenn eine R0-Resektion möglich ist. Hinsichtlich der adjuvanten Therapie nach Metastasektomie kann aufgrund fehlender Daten keine allgemeine Empfehlung gegeben werden. In den nicht resektablen Stadien III und IV besteht die Indikation einer Systemtherapie [1; 9].

## **1.8 Extrazerebrale Metastasierung**

Das maligne Melanom ist der aggressivste Hauttumor [10] und neigt zur rapiden, systemischen Dissemination. Das Risiko für Metastasen steigt mit zunehmender Tumordicke (Breslow-Index). Prinzipiell können alle Organe von Metastasen betroffen sein. Die häufigsten Metastasierungsorte sind Leber (48%), gefolgt von Hirn (29%) und Knochen (23%) [11]. Staudt et al. (265 Patienten) konnten am häufigsten Lungenmetastasen (63%) beobachten [12]. Nach Metastasierung ist die Prognose unter anderem von Metastasierungsort und -art abhängig. Patienten mit Haut-, Weichteil- oder distalen Lymphknotenmetastasen sowie normalem LDH-Wert haben eine bessere Prognose (1-Jahres-Überlebensrate von 62%) im Vergleich zu Patienten mit Leber-, Skelett- oder Hirnmetastasen und erhöhtem LDH-Wert (1-Jahresüberlebensrate von 33%) [7].

## **1.9 Hirnmetastasen**

### **1.9.1 Inzidenz**

Eine der häufigsten und schwersten Komplikationen des malignen Melanoms ist die Entwicklung von Hirnmetastasen, welche bei 10-44% der Patienten mit metastasiertem MM auftritt [10; 13]; laut Autopsieberichten liegt die Inzidenz sogar bei bis zu 73% aller verstorbenen Melanompatienten [14]. Die steigende Inzidenz von Hirnmetastasen ist auf folgende Ursachen zurückzuführen:

- Fortschritte in der radiologischen Diagnostik (MRT) und somit frühere Detektion asymptomatischer Hirnmetastasen
- längeres Überleben von Tumorpatienten durch verbesserte Therapien
- die Möglichkeit, dass Hirnmetastasen als erste Metastasierung beim MM auftreten können [15; 16]

Die Diagnostik der Hirnmetastasen erfolgt mit Hilfe der Magnetresonanztomografie (MRT) und der Computertomografie (CT). Die MRT-Untersuchung ist jedoch aufgrund höherer Sensitivität besser geeignet.

Das metastasierte maligne Melanom stellt mit knapp 10% die 3. häufigste Ursache für Hirnmetastasen dar - nach Bronchialkarzinom (50%) und Mammakarzinom (15-20%) [17; 18]. Es ist jedoch der Tumor mit dem höchsten Zentralnervensystem-Tropismus, so dass es mit einem Risiko von 50% für Hirnmetastasen vor dem Bronchial- und Mammakarzinom liegt [19; 20].

### 1.9.2 Gesamtüberleben

Die Entwicklung von Hirnmetastasen stellt ein großes klinisches Problem dar, da jene mit schlechter Prognose sowie erhöhter Morbidität assoziiert sind [21]. Skibber et al. berichteten, dass 20-54% aller Todesfälle des malignen Melanom durch Hirnfiliae bedingt waren [22].

In der Untersuchung von Sampson et al. lag die Sterberate aller Melanompatienten mit Hirnmetastasierung bei 95% [23]. Laut Weide et al. steigt das Sterberisiko bei ZNS-Metastasierung signifikant um das 1,6-fache gegenüber Patienten ohne ZNS-Beteiligung [24].

Das mediane Gesamtüberleben aller Melanompatienten mit Hirnmetastasen beträgt 4-5 Monate [10; 25; 26]. Bei multipler Hirnmetastasierung liegt es lediglich bei 3,5 Monaten [27], bei singulärer Hirnmetastasierung jedoch bei bis zu 12 Monaten [13]. Sofern Patienten ohne therapeutische Behandlung bleiben, überleben sie median 1-3 Monate [20; 28].

### 1.9.3 Prognosefaktoren und Prognosescores

Für Melanompatienten wurden folgende Faktoren identifiziert, welche mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Hirnmetastasen einhergehen: männliches Geschlecht, MM im Bereich der Schleimhaut, MM der Haut im Bereich des Kopfes, des Nackens sowie des Stammes, ALM, NM, UCM, ulzeriertes MM, erhöhter Breslow-Index (>4,0 mm) sowie Lymphknoten- oder viszerale Metastasen bei initialer Diagnostik des malignen Melanoms [13; 23]. Bottoni et al. beschrieben den Befall des Wächterlymphknotens bei



Primärdiagnostik des Melanoms als wichtigsten Risikofaktor für Hirnmetastasen [29]. In einer retrospektiven Studie aus Texas scheinen Patienten mit BRAF- oder NRAS-Mutation bei Stadium IV-Diagnose der Erkrankung eher Hirnmetastasen zu entwickeln als Patienten ohne Mutationen in diesen Genen [30].

Folgende unabhängige Prognosefaktoren beeinflussen das Überleben bei Patienten mit Hirnmetastasierung infolge eines metastasierten Melanoms: Anzahl der Hirnmetastasen, LDH-Erhöhung im Patientenserum, Karnofsky-Index, Anwendung lokaler Therapieverfahren (Operation/Stereotaxie), Vorhandensein von Knochenmetastasen [12; 25], leptomeningeale Beteiligung, das Auftreten von Hirnmetastasen nach erfolgter systemischer Therapie aufgrund extrazerebraler Metastasen [10] sowie das Vorhandensein neurologischer Symptome, Vorhandensein extrazerebraler Metastasen und ulzerierende maligne Melanome [13].

Patienten ohne extrazerebrale Metastasen mit asymptomatischer singulärer Hirnfiliae, normalem LDH-Wert, Therapie mit OP/Stereotaxie und einem Karnofsky-Index von  $\geq 70$  weisen ein signifikant besseres medianes Überleben auf [13; 25].

In der multivariaten Analyse von Raizer et al. erwies sich zusätzlich das Patientenalter bei Diagnose des Stadiums IV und die Anwendung einer Chemotherapie mit Temozolomid als signifikante Einflussfaktoren für das Überleben [31].

Um Risiken und Nutzen einzelner Therapien für jeden Patienten abzuwägen, wurden verschiedene Prognosescores entwickelt. Der erste Prognosescore (RPA-Score, Recursive Partitioning Analysis) wurde von der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) definiert. Dieser gilt für alle Hirnmetastasen (unabhängig deren Ursprungs) und unterscheidet Patienten mit Hirnmetastasierung in 3 Klassen (Tabelle 6).

Tabelle 6: RPA-Score nach Gaspar et al. [32]

<b>RPA-Score</b>	
Klasse I	Alter <65 Jahren, KPS>70, kontrollierter Primärtumor, keine extrazerebralen Metastasen
Klasse II	alle Patienten, welche nicht Klasse I oder III zugeordnet werden können
Klasse III	KPS<70

KPS: Karnofsky-Index

Inzwischen existiert ein erweiterter Prognosescore, der graded prognostic assessment-Score (GPA), welcher sowohl die Anzahl der Hirnmetastasen als auch die Tumorentität berücksichtigt. Je höher der GPA-Score desto besser das Überleben. Melanompatienten mit einem GPA-Score von 0-1,0 leben median 3,38 Monate, hingegen mit einem GPA-Score von 3,5-4,0 median 13,23 Monate [33]. Weitere Informationen siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: GPA-Score nach Sperduto et al. für das maligne Melanom [33]

<b>Score</b>	<b>0</b>	<b>1,0</b>	<b>2,0</b>
KPS	<70	70-80	90-100
Anzahl der Hirnmetastasen	>3	2-3	1

KPS: Karnofsky-Index

#### 1.9.4 Klinik

Die Symptomatik bei Hirnmetastasierung hängt von der Größe und Lokalisation der Läsionen ab. Große oder multiple Hirnmetastasen gehen mit dem Bild eines erhöhten Hirndrucks (Kopfschmerz, Verwirrung, Übelkeit und Erbrechen) einher.

Kleine Läsionen führen eher zu fokalen Defiziten wie motorischer Schwäche, Gangstörung, Hirnnervenparesen, epileptischen Anfällen oder sensorischen Störungen [34].

Hirnmetastasen beim MM neigen zu spontanen Einblutungen. Diese können sich als eine „Tumor-TIA“ [20] oder eine abrupte Verschlechterung des neurologischen Status des Patienten darstellen [21].

#### 1.9.5 „Strahlenresistenz“ der Hirnmetastasen

Die teilweise immer wieder diskutierte „Strahlenresistenz“ der Hirnmetastasen des malignen Melanoms beruht auf Studien, welche *in vitro* durchgeführt wurden. Dabei zeigten sich Melanomzellen weniger strahlenempfindlich [35], indem sie die Fähigkeit aufwiesen, durch Bestrahlung ausgelöste Schäden selbst reparieren zu können [36].

Die wahre Ansprechrate der Hirnmetastasen *in vivo* bleibt jedoch unklar [37].

## 1.10 Therapiemöglichkeiten der Hirnmetastasen

Die Auswahl einer Therapie hängt hauptsächlich von spezifischen Faktoren der Hirnmetastasierung (z.B. Größe, Anzahl, Lokalisation) sowie der Lebenserwartung des Patienten ab [34]. Außerdem spielen das Ausmaß der extrazerebralen Metastasierung, die Wachstumsdynamik der Metastasen, der Karnofsky-Index und das Alter des Patienten eine Rolle [19].

Palliative Therapieoptionen bei Hirnmetastasen sind lokale Therapieverfahren (Operation und Stereotaxie), Chemotherapie, Ganzhirnbestrahlung sowie symptomatische Therapien. Laut neuer S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ sollte bei Patienten mit symptomatischer multipler Hirnmetastasierung und Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten eine palliative Ganzhirnbestrahlung angeboten werden. Eine Operation oder Stereotaxie sollte bei begrenzter Anzahl von Hirnmetastasen in Betracht gezogen werden [1].

Ziele der Therapien sind die Verbesserung der Lebensqualität, Symptomlinderung, Verbesserung neurokognitiver Funktionen sowie die Stabilisation intrazerebraler Metastasen [19; 31].

### 1.10.1 Operation

Ein prozentualer Anteil von 30-50% aller Hirnmetastasen sind singulär und somit möglicherweise durch einer chirurgische Resektion therapierbar [34]. Eine Operation führt zu signifikant längerem medianen Überleben (6-9 Monate) sowie verbesserter lokaler Tumorkontrolle [25; 26].

Laut Leitlinie „Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica“ gelten folgende Indikationen für eine Operation:

- singuläre oder solitäre Hirnmetastase
- guter Allgemeinzustand (Operations- und Anästhesiefähigkeit)
- geringe neurologische Defizite
- keine oder stabile (>3 Monate) extrazerebrale Tumormanifestationen
- histologische Diagnosesicherung
- operativ gut zugängliche Läsion (superfizielle Lage)
- raumfordernde Metastase (Durchmesser >3 cm)
- kein hohes Risiko schwerer neurologischer Defizite durch die Operation [18]

In der Studie von Miller et al. wurden 34 operativ behandelte Patienten mit Hirnmetastasierung bei malignem Melanom untersucht. Bei singulärer Hirnmetastasierung zeigte sich ein signifikant längeres medianes Überleben von 13 Monaten gegenüber Patienten mit zwei oder mehr Hirnmetastasen (medianes Überleben 5 Monate) [38].

### 1.10.2 Stereotaktische Radiotherapie (Radiochirurgie; Stereotaxie)

Die Stereotaxie ist eine Technik, bei der perkutan hohe Strahlendosen mittels Linearbeschleuniger (Gamma-Knife, X-Knife, Cyber-Knife) mit genauester Präzision auf geringe Tumervolumina appliziert werden. Sie stellt eine effektive, sichere und minimalinvasive Behandlungsmöglichkeit dar [39].

Durch Fortschritte in der Bildgebung (MRT) sowie der Staging-Untersuchungen können asymptomatische kleine Hirnmetastasen früher detektiert werden und sind somit potentiell für eine stereotaktische Behandlung geeignet [40].

Indikationen für eine Stereotaxie sind laut Leitlinie „Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica“:

- singuläre oder solitäre Hirnmetastasen
- Oligometastasierung (multiple, 2-4 HM, <2,5 cm)
- keine oder stabile extrakranielle Situation (>3 Monate)
- tiefgelegene Hirnmetastase/n
- Kontraindikationen für eine Operation oder inoperable HM (z.B. Hirnstamm)
- milde Symptome oder asymptomatische Hirnmetastasen (bei minimalem Ödem möglich)
- Größe der Hirnmetastase (<3 cm)
- guter Allgemeinzustand des Patienten
- internistische Komorbidität (z.B. Antikoagulation)
- Rezidiv nach OP oder GHB [18]

Die Dosis der Stereotaxie-Fraktion hängt entscheidend von der Größe und Lokalisation der Hirnmetastase ab [41]. Die RTOG legte diesbezüglich folgende Maximal-Dosen fest: 24 Gy für Hirnmetastasen kleiner als 20mm, 18 Gy für Hirnmetastasen zwischen 21 und 30 mm sowie 15 Gy für Hirnmetastasen von 31 bis 40 mm Größe [42].

Verschiedene Studien untermauern die Effektivität der Stereotaxie hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle sowie medianem Gesamtüberleben [43–45]. Liew et al. beschrieben ein

medianes Überleben nach Stereotaxie von 6,5 Monaten bei Patienten mit 1-3 Hirnmetastasen gegenüber 3,6 Monaten bei Patienten mit >4 Hirnmetastasen [44]. Eine lokale Kontrolle von 82% nach einem Jahr konnte bei 1569 stereotaktisch behandelten Hirnmetastasen von 619 Patienten verzeichnet werden [46].

Bei singulären Hirnmetastasen sind die Ergebnisse der Stereotaxie hinsichtlich des medianen Überlebens und der lokalen Tumorkontrolle gleichwertig denen der Operation. Dieser gegenüber bietet die Stereotaxie jedoch einige Vorteile: Anwendung bei neurochirurgisch nicht zugänglichen Metastasen (z.B.: Hirnstamm), kein operationsbedingtes Blutungs- und Infektionsrisiko, das operationsbedingte Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko entfällt, ambulante Durchführung sowie Einsatz bei Oligometastasierung [21; 34; 39].

Nebenwirkungen der Stereotaxie sind Radionekrose, Ödembildung, Progress der HM oder Rezidivbildung [41]. Das Risiko für Nebenwirkungen korreliert signifikant mit dem Tumordurchmesser, der Strahlendosis und dem KPS [42].

Die wiederholte Anwendung von lokalen Therapieverfahren bei intrazerebralem Rezidiv kann bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und kontrollierter extrazerebraler Situation das Überleben mit verbesserter Lebensqualität verlängern [38].

### 1.10.3 Ganzhirnbestrahlung

Patienten mit multipler Hirnmetastasierung und Lebenserwartung von >3 Monate sind nicht für lokale Therapien geeignet, so dass eine Ganzhirnbestrahlung sowie eine Steroidtherapie (Dexamethason) in Betracht kommen [47]. Außerdem ist eine primäre Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit bis zu vier Hirnmetastasen möglich, wenn diese inoperabel oder nicht für eine Stereotaxie geeignet sind [18].

Das mediane Überleben nach einer Ganzhirnbestrahlung liegt zwischen 3,4-4,0 Monaten mit einem Zugewinn an medianer Überlebenszeit von 2-3 Monaten gegenüber Patienten ohne Therapie [2; 14; 20]. Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil nach Ganzhirnbestrahlung konnte jedoch in diesen Studien nicht nachgewiesen werden.

Nichtsdestotrotz ergab sich eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik [48].

Die Standarddosis der Ganzhirnbestrahlung beträgt 30 Gy. Es konnte jedoch in 2 retrospektiven Studien ein möglicher Vorteil hinsichtlich des Überlebens und der intrazerebralen Tumorkontrolle bedingt durch höhere Dosen (40 und 45 Gy) nachgewiesen werden [27; 49].

Nebenwirkungen einer Ganzhirnbestrahlung sind reversible Alopezie, Fatigue sowie signifikante Abnahme der Gedächtnis- und Lernleistung [50].

#### 1.10.4 Chemotherapie

Chemotherapeutika spielen in der Behandlung des metastasierten MM (Hirnmetastasen eingeschlossen) aufgrund begrenzter Wirksamkeit eine untergeordnete Rolle [20; 51–53]. Die Auswahl des Chemotherapeutikums zur Behandlung von Hirnmetastasen sollte jedoch dem gleichen Protokoll entsprechen, welches zur Therapie von Organmetastasen beim malignen Melanom eingesetzt wird [19]. Zwei liquorgängige Substanzen (Temozolomid und Fotemustin) stehen zur Therapie von Hirnmetastasen zur Verfügung.

Temozolomid ist ein Dacarbazin verwandtes Alkylanz. Es ist oral verabreichbar, gut tolerierbar und durch seine kleine Größe und Lipophilie liquorgängig [54]. Im Hirn wird es unter physiologischem pH spontan zu MTIC (Monomethyl-Triazenoimidazol-Carboxamid), dem aktiven Metaboliten, umgesetzt [47; 55]. Temozolomid inaktiviert das DNA-Reparaturenzym O6-Alkylguanin-DNA-Alkyltransferase (AGAT) [56].

Alternativ kann auch der liquorgängige Nitroseharnstoff Fotemustin eingesetzt werden, dessen Aktivität durch Studie von Jacquillat et al. bestätigt wurde [57].

Zerebrale Ansprechraten von Temozolomid und Fotemustin sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Übersicht der zerebralen Ansprechraten von Temozolomid und Fotemustin [54, 57–62]

<b>Substanz</b>	<b>Phase</b>	<b>Anzahl Patienten (n=)</b>	<b>zerebrale Ansprechrates</b>	<b>medianes Überleben (Mon.)</b>
Temozolomid	II	151	7%	3,2
Temozolomid	II	6	17%	4,7
Temozolomid	II	45	5%	4,1
Fotemustin	II	153	25%	-
Fotemustin	II	39	28%	-
Fotemustin	III	112	6%	7,3
Fotemustin	III	39	30%	3

Die Ursache für niedrige zerebrale Ansprechraten ist multifaktoriell bedingt. Zum einen ist in der Blut-Hirn-Schranke das P-Glykoprotein (Effluxtransporter) vorhanden, zum anderen können sich Astrozyten von Chemotherapeutika-induzierter Apoptose schützen [51]. Jedoch wird die Blut-Hirn-Schranke bei zunehmender Größe der Hirnmetastasen strukturell und funktionell geschädigt, wodurch die Permeabilität steigt [63] und man eher von einer „Blut-Tumor-Schranke“ sprechen kann [64].

Wichtigste Nebenwirkung beider Substanzen ist die Myelosuppression mit Leukopenie und Thrombozytopenie [57; 60; 65]. Temozolomid wirkt zusätzlich hepatotoxisch [62].

Keine relevante Effektivität in der systemischen Therapie von Hirnmetastasen haben Thalidomid [66], Kombinationen von Temozolomid und Lomustin [67] oder Fotemustin und DTIC [68] sowie die Dosisintensivierung von Temozolomid [62].

#### 1.10.5 Kombinationstherapie

##### **Lokale Therapieverfahren + Ganzhirnbestrahlung**

Diese mögliche Kombination wird bis heute kontrovers diskutiert. Vorteile sind die Therapie unsichtbarer Mikrometastasen, bessere Palliation, erhöhte intrakranielle Tumorkontrolle und verlängerte Rezidivfreiheit [69–71], geringere neurologische Mortalität [69; 71] und Überlebensverlängerung in einigen Studien [22; 23; 25]. Gegen diese Kombination sprechen die neurokognitiven Nebenwirkungen der Ganzhirnbestrahlung [50], die nicht nachgewiesene Überlebenszeitverlängerung in einigen Studien [26; 72; 73] sowie die mögliche „Strahlenresistenz“ der Hirnmetastasen des Melanoms [39; 74].

##### **Chemotherapie + Ganzhirnbestrahlung**

Mornex et al. zeigten, dass eine Kombination von Fotemustin und Ganzhirnbestrahlung zu einem verzögerten intrazerebralen Progress führte. Unterschiede im Gesamtüberleben unter Fotemustin-Therapie allein oder in Kombination mit einer Ganzhirnbestrahlung waren nicht sichtbar. Es stiegen jedoch unter dieser Kombinationstherapie einige Nebenwirkungen wie Myelosuppression und Alopezie [61]. In einer Pilot-Studie, welche 13 Melanompatienten mit multipler Hirnmetastasierung nach einer Kombinationstherapie aus Ganzhirnbestrahlung und Fotemustin untersuchte, schien diese Kombination effektiver als beide Therapien allein. 7 Patienten verzeichneten eine partielle Remission bzw. eine Stabilisation der Hirnfiliae. Auch in dieser Studie führte die Kombinationstherapie zu einem erhöhten Risiko zusätzlicher Knochenmarksschädigungen [75].

Bezüglich einer Kombination aus Temozolomid und Ganzhirnbestrahlung belegte die Studie von Margolin et al. eine begrenzte antitumorale Aktivität [76]. Eine weitere Studie wies im Ergebnis gar keinen Nutzen dieser Kombination auf [77]. Eine Tripletherapie aus Temozolomid, Ganzhirnbestrahlung und Thalidomid zeigte eine geringe Effektivität [78]. Durch die Anwendung einer Kombination aus Temozolomid und Radiotherapie (Stereotaxie oder Ganzhirnbestrahlung) kann möglicherweise das Überleben bei Patienten mit inoperablen Hirnmetastasen verlängert werden (medianes ÜL unter Kombination 9 Monate, nur Temozolomid 5 Monate;  $p=0,004$ ) [79].

### **Operation + postoperative Stereotaxie**

In der Studie von Hartford et al. konnte bei 49 Hirnmetastasen, welche mit einer Operation und postoperativer Stereotaxie behandelt wurden, eine lokale Kontrolle von 84% erreicht werden [80]. Die Größe der Hirnmetastase stellte einen signifikanten Einflussfaktor auf die lokale Tumorkontrolle dar. Weitere Studien berichten bezüglich lokaler Tumorkontrollen von 89-94% bei dieser Kombination [81; 82].

### 1.10.6 Symptomatische Therapie

Patienten mit niedrigem Karnofsky-Index können mit Steroiden zur Kontrolle von Hirndrucksymptomatik und supportiver Therapie behandelt werden [25].



## 2. Zielstellung

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, potentielle Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben bei Patienten mit zerebral metastasiertem malignen Melanom zu untersuchen. Außerdem sollte der Einfluss verschiedener Therapiekonzepte auf das Überleben des Patientenkollektivs beleuchtet werden. Des Weiteren sollten wichtige Einflussgrößen auf die lokale Tumorkontrolle einzelner Metastasen identifiziert werden.

Dafür wurde ein Kollektiv von 100 konsekutiven Patienten der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Halle untersucht, bei welchen im Zeitraum zwischen April 1992 und Oktober 2011 mindestens eine Hirnmetastase diagnostiziert wurde.

Daraus ergeben sich folgende Fragen:

- Kann eine Ganzhirnbestrahlung das Überleben verlängern?
- Kann eine lokale Therapie (Operation und/oder stereotaktische Bestrahlung) das Überleben verlängern?
- Kann die Anwendung eines liquorgängigen Chemotherapeutikums das Überleben verlängern?
- Kann die liquorgängige Chemotherapie mit einer Ganzhirnbestrahlung kombiniert werden?
- Sollte nach einer lokalen Therapie einer singulären Hirnmetastase eine Ganzhirnbestrahlung durchgeführt werden?
- Welche primär angewendete Therapiemöglichkeit kann das Überleben verlängern?
- Welche Therapiezweige der angewandten kompletten Therapie können das Überleben verlängern?
- Welche Therapie führte zum längsten medianen Überleben bei Patienten mit multipler zerebraler Metastasierung?
- Welchen Einfluss hat die intrakranielle Tumorkontrolle auf das Überleben?
- Stellt die primär angewendete Therapie einen Einflussfaktor auf die lokale Tumorkontrolle einzelner Hirnmetastasen dar?
- Welches primär angewandte lokale Therapieverfahren (Stereotaxie und/oder Operation) hat Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle einzelner Metastasen?

## **3. Patienten und Methodik**

### **3.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien**

In diese Untersuchung wurden alle Patienten mit malignem Melanom eingeschlossen, bei welchen im Zeitraum zwischen April 1992 und Oktober 2011 mindestens eine Hirnmetastase diagnostiziert wurde. Das Patientenkollektiv der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie umfasste 100 Fälle.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse.

Die für die Datenerhebung benötigten Informationen stammen aus Patientenakten, welche sich im Archiv der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie sowie dem Zentralarchiv des Universitätsklinikums Halle befinden.

Bezüglich fehlender Sterbedaten erfolgte eine Anfrage bei den zugehörigen Einwohnermeldeämtern der Patienten.

#### **3.1.1 Patientencharakteristika**

Ein Anteil von 65% der untersuchten Patienten war männlichen und 35% weiblichen Geschlechts.

Im Median lag das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des malignen Melanoms bei 57 Jahren (Minimum 27Jahre; Maximum 81Jahre). Das mediane Alter bei Erstdiagnose der Hirnmetastasierung betrug 62 Jahre. Der jüngste Patient bei Diagnose der Hirnfiliae war 28 Jahre alt, der älteste 83 Jahre.

Median vergingen zwischen Erstdiagnose des malignen Melanoms und Erstdiagnose der Hirnmetastasierung 2,51 Jahre. Das Minimum lag bei -50 Tagen, das heißt, dass erst 50 Tage nach Diagnose der Hirnmetastase die Diagnose des malignen Melanoms gestellt werden konnte; das Maximum betrug 17,3 Jahre.

### 3.1.2 Melanomcharakteristika

In unserem Patientenkollektiv lagen am häufigsten maligne Melanome vom nodulären Typ vor (42%). Von allen Patienten zeigten 51% eine vertikale Tumordicke (Breslow-Index) von mehr als 2 mm. 29% der malignen Melanome stellten sich im Bereich des Clark-Level III dar; 39% zeigten Ulzerationen. Ein initialer Befall der regionären Lymphnoten konnte bei 22% der Patienten festgestellt werden, bei 61% der Patienten folgte die regionäre Lymphknotenmetastasierung im Verlauf der Erkrankung.

Am häufigsten wurde bei Erstdiagnose des MM das Stadium 4 mit einem Anteil von 23% aller Patienten diagnostiziert. In diesem Stadium lagen bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen vor; zum Beispiel in Lunge, Leber oder Hirn. Das Stadium 0 wurde bei keinem Patienten festgestellt.

Alle erhobenen Parameter bezüglich des malignen Melanoms und der Stadieneinteilung dessen sind in den Tabellen 9 und 10 dargestellt.

Tabelle 9: Melanomcharakteristik (n=100)

<b>Parameter</b>		<b>Patienten n (%)</b>	<b>Parameter</b>		<b>Patienten n (%)</b>
<b>Histologie des MM</b>	<i>SSM</i>	29 (29)	<b>Clark-Level</b>	<i>I</i>	0 (0)
	<i>NM</i>	42 (42)		<i>II</i>	11 (11)
	<i>ALM</i>	5 (5)		<i>III</i>	29 (29)
	<i>UCM</i>	11 (11)		<i>IV</i>	27 (27)
	<i>unbe. Primum</i>	13 (13)		<i>V</i>	12 (12)
	<i>LMM</i>	0 (0)		<i>unbekannt</i>	21 (21)
<b>Breslow- Index</b> (Median=2 mm)	<i>&lt; 2mm</i>	30 (30)	<b>LK- Metastasen (ED MM)</b>	<i>ja</i>	22 (22)
	<i>&gt; 2mm</i>	51 (51)		<i>nein</i>	56 (56)
	<i>keine Angabe</i>	19 (19)		<i>keine Angabe</i>	22 (22)
<b>Ulzeration</b>	<i>ja</i>	39 (39)	<b>LK- Metastasen im Verlauf</b>	<i>ja</i>	61 (61)
	<i>nein</i>	36 (36)		<i>nein</i>	39 (39)
	<i>unbekannt</i>	25 (25)			

SSM: superfiziell spreitendes Melanom, NM: noduläres Melanom, ALM: akrolentiginöses Melanom, UCM: unclassifiable malignant melanoma, unbe.: unbekanntes, LMM: Lentigo-maligna-Melanoma, LK: Lymphknoten, ED: Erstdiagnose, MM: malignes Melanom

Tabelle 10: Stadieneinteilung des kutanen malignen Melanoms (AJCC 2009), (n=100)

<b>Stadium</b>	<b>Patienten n (%)</b>	<b>Stadium</b>	<b>Patienten n (%)</b>
<b>1A</b>	6 (6)	<b>3A</b>	2 (2)
<b>1B</b>	14 (14)	<b>3B</b>	18 (18)
<b>2A</b>	19 (19)	<b>3C</b>	0 (0)
<b>2B</b>	0 (0)	<b>4</b>	23 (23)
<b>2C</b>	10 (10)	<b>unbekannt</b>	8 (8)

In der Betrachtung hinsichtlich der extrazerebralen Metastasierung zeigte sich, dass 71% aller Patienten, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens der Hirnmetastasierung, extrazerebrale Filiae aufwiesen. Bei diesen Patienten waren häufig ein (25%) oder zwei (22%) Organsysteme betroffen; zum Beispiel die Lunge (54%) und/oder die Leber (35%). Weitere Informationen siehe Tabelle 11.

Tabelle 11: Charakteristik der extrazerebralen Metastasen (n=100)

<b>Parameter</b>		<b>Patienten n (%)</b>	<b>Parameter</b>		<b>Patienten n (%)</b>
<b>extrazerebrale Metastasen</b>	<i>ja</i>	71 (71)	<b>Skelett</b>	<i>ja</i>	16 (16)
	<i>nein</i>	29 (29)		<i>nein</i>	84 (84)
<b>Anzahl der Organsysteme</b>	0	29 (29)	<b>Intestinal</b>	<i>ja</i>	14 (14)
	1	25 (25)		<i>nein</i>	86 (86)
	2	22 (22)	<b>Sonstige</b>	<i>ja</i>	29 (29)
	3	18 (18)		<i>nein</i>	71 (71)
	4	6 (6)			
<b>Lunge</b>	<i>ja</i>	54 (54)	<b>Hautmetastasen</b>	<i>ja</i>	42 (42)
	<i>nein</i>	46 (46)		<i>nein</i>	58 (58)
<b>Leber</b>	<i>ja</i>	35 (35)	<b>ferne LK-Metastasen</b>	<i>ja</i>	16 (16)
	<i>nein</i>	65 (65)		<i>nein</i>	84 (84)

### 3.1.3 Charakteristika der Hirnmetastasen

In 77% aller Fälle wurde die Hirnmetastasierung mittels cCT und bei 21 Patienten mittels MRT detektiert. Bei 2 Patienten lag laut Patientenakten eine Metastasierung des Hirnes vor. Ein CT- oder MRT-Befund diesbezüglich war jedoch nicht einsehbar. Eine neurologische Symptomatik (z.B. epileptische Anfälle, Wesensveränderung, Kopfschmerzen oder Sprachstörungen) zeigten 71 Patienten. Bei 25 Patienten konnte die Hirnmetastasierung als Zufallsbefund während eines Stagings erfasst werden. Weitere Informationen siehe Tabelle 12.

Tabelle 12: Charakteristik der Hirnmetastasen (n=100)

<b>Parameter</b>		<b>Patienten n (%)</b>	<b>Parameter</b>		<b>Patienten n (%)</b>
<b>Bildgebung bei ED</b>	<i>CT</i>	77 (77)	<b>Einblutung</b>	<i>ja</i>	22 (22)
	<i>MRT</i>	21 (21)		<i>nein</i>	71 (71)
	<i>unbekannt</i>	2 (2)		<i>keine Angabe</i>	7 (7)
<b>Anzahl bei ED</b>	<i>1 – 2</i>	53 (53)	<b>Größe (Median=20mm)</b>	<i>&lt;20mm</i>	48 (48)
	<i>&gt;2</i>	47 (47)		<i>&gt;20mm</i>	51 (51)
<b>Lage</b>	<i>supratent.</i>	95 (95)	<b>Mittellinien- verlagerung</b>	<i>ja</i>	18 (18)
	<i>infratent.</i>	4 (4)		<i>nein</i>	72 (72)
	<i>beides</i>	1 (1)		<i>keine Angabe</i>	10 (10)
<b>Symptome</b>	<i>ja</i>	71 (71)	<b>Hirnödem</b>	<i>ja</i>	67 (67)
	<i>nein</i>	25 (25)		<i>nein</i>	25 (25)
	<i>keine Angabe</i>	4 (4)		<i>keine Angabe</i>	8 (8)

ED: Erstdiagnose, CT: Computertomographie, MRT: Magnetresonanztomographie, supratent.: supratentoriell, infratent.: infratentoriell

### 3.1.4 Therapie der Hirnmetastasen

In der Therapie der Hirnmetastasen kamen verschiedene Methoden zum Einsatz.

Eine Ganzhirnbestrahlung wurde bei 45 Patienten eingesetzt. Die Spannweite der Einzeldosen erstreckte sich von minimal 2 bis maximal 5 Gy; im Median wurden 33 Gy Gesamtdosis angewendet.

Stereotaktisch behandelt wurden 28 Patienten; pro Patient minimal 1 und maximal 4 Herde. Dass 4 Herde bei einem Patienten bestrahlt wurden, trat jedoch nur einmal auf. Insgesamt wurden 52 Herde einzeln stereotaktisch bestrahlt. Median wurden 5,5 Gy Einzeldosis und 25 Gy Gesamtdosis appliziert. Weitere Informationen siehe Tabelle 13.

Tabelle 13: Übersicht Ganzhirnbestrahlung (n= 45) und Stereotaxie (n= 52)

<b>Parameter</b>		<b>Minimum in Gray</b>	<b>Maximum in Gray</b>	<b>Median in Gray</b>
<b>Ganzhirnbestrahlung</b>	<i>Einzeldosis</i>	2	5	2,5
	<i>Gesamtdosis</i>	6	54	33
<b>Stereotaxie</b>	<i>Einzeldosis</i>	2	25	5,5
	<i>Gesamtdosis</i>	12	50	25

Temozolomid und Fotemustin wurden als liquorgängige Chemotherapeutika bei 55 Patienten eingesetzt.

Die Zyklenanzahl dieser Substanzen variierte zwischen 1 bis 12 Zyklen pro Patient; der Median lag bei einem Zyklus pro Patient.

Pro Temozolomid-Zyklus erhielt der Patient 5 Tage hintereinander oral die Substanz. Danach wurde 23 Tage pausiert, bevor der nächste Zyklus begann. Die Dosis pro Zyklus Temozolomid schwankte zwischen 140 mg/m<sup>2</sup> (Minimum) und 420 mg/m<sup>2</sup> (Maximum) Körperoberfläche, Median lag sie bei 270 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche.

Fotemustin, ein Nitrosharnstoff, wurde mit einer Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Therapietag intravenös verabreicht. Die Patienten erhielten die Substanz nach folgendem Schema: Zunächst wurde während des Initialzyklus jeweils an Tag 1, 8 und 15 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche intravenös verabreicht. Darauf folgten 5 Wochen Pause. Im Intervall von 21 Tagen wurde die Therapie mit 100 mg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich intravenös fortgesetzt (Erhaltungstherapie).

Die Hälfte der Patienten wurde vor dem Auftreten der Hirnfiliae mit einer systemischen Therapie behandelt. Dabei kamen sowohl DTIC (Dacarbazin), Interferon- $\alpha$  sowie eine Kombination beider Substanzen zum Einsatz. Weitere Informationen siehe Tabelle 14 und Abb. 1.

Tabelle 14: Zusammenfassung: Therapie der Hirnmetastasen (n=100)

<b>Parameter</b>		<b>Patienten n (%)</b>
<b>Anwendung einer lokalen Therapie</b>	<i>ja</i>	46 (46)
	<i>nein</i>	54 (54)
<b>Anwendung einer systemischen Therapie</b>	<i>Temozolomid</i>	41 (41)
	<i>Fotemustin</i>	18 (18)
	<i>beide Substanzen</i>	3 (3)
	<i>keine syst. Therapie</i>	44 (44)
<b>Durchführung einer Ganzhirnbestrahlung</b>	<i>ja</i>	45 (45)
	<i>nein</i>	55 (55)
<b>systemische Therapie vor HM</b>	<i>DTIC</i>	6 (6)
	<i>IFN</i>	23 (23)
	<i>DTIC und IFN</i>	21 (21)
	<i>keine syst. Vortherapie</i>	50 (50)

syst.: systemische, GHB: Ganzhirnbestrahlung, DTIC: Dacarbazin, IFN: Interferon –  $\alpha$

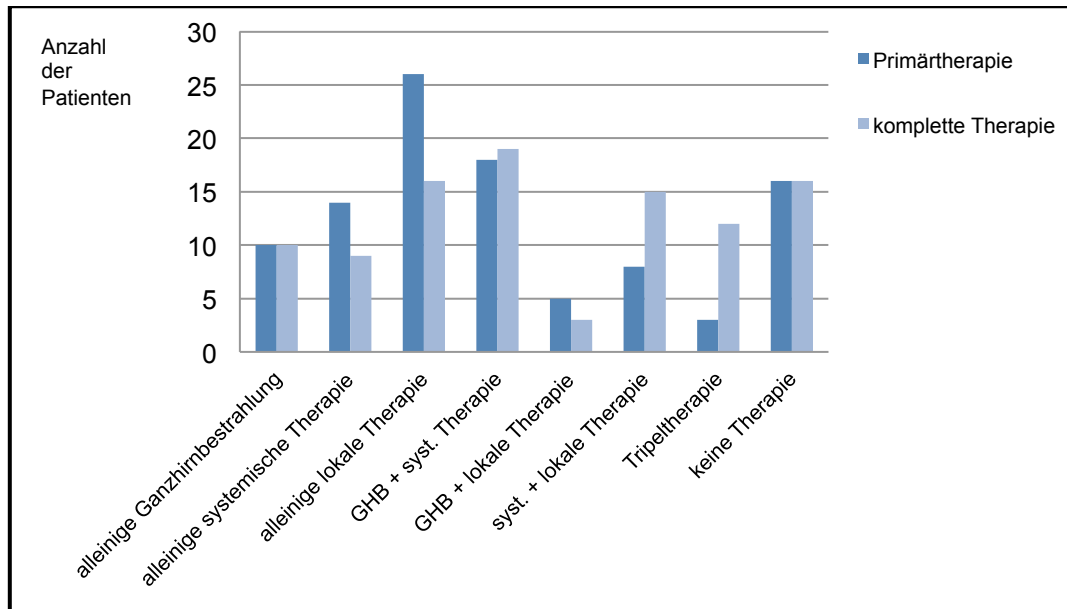


Abbildung 1: Übersichten der Primärtherapie und kompletten Therapie

Eine intrakranielle Tumorkontrolle der Hirnmetastasierung konnte bei 28 Patienten bis zur letzten vorliegenden bildgebenden Diagnostik verzeichnet werden. 30 Patienten zeigten einen Progress der intrakraniellen Metastasierung. Bei 42 Patienten war keine Aussage aufgrund fehlender radiologischer Untersuchungen diesbezüglich möglich.

### **3.2 Endpunkte**

In der Analyse der Daten wurden folgende Endpunkte betrachtet: das Gesamtüberleben, die intrakranielle Tumorkontrolle und die lokale Tumorkontrolle einzelner Hirnmetastasen nach Therapie mit bildgebender Verlaufskontrolle.

Unter dem Begriff „intrakranielle Tumorkontrolle“ wurde zwischen intrakranieller Tumorkontrolle und Progress unterschieden. Intrakranielle Tumorkontrolle, bezogen auf das gesamte Hirngewebe, war definiert als Rezidivfreiheit behandelter Metastasen, kein Auftreten neuer Hirnmetastasen, kein weiteres Größenwachstum bestehender Hirnmetastasen und keine (neuen) Einblutungen in die Filiae. Bei einem intrazerebralen Progress traf eines dieser Kriterien zu.

Unter lokaler Tumorkontrolle einzelner Hirnmetastasen wurde Folgendes definiert: kein Größenwachstum vorhandener Metastasen, Rezidivfreiheit behandelter Metastasen und keine weiteren Einblutungen. Erhoben wurde diese Parameter in der letzten dokumentierten bildgebenden Untersuchung jedes einzelnen Patienten.

Der intrazerebrale Verlauf der Patienten wurde mit Hilfe von cCT und MRT beurteilt.

Das Zeitintervall bis zum ersten Progress bzw. letzter dokumentierter lokaler Kontrolle einzelner Metastasen (n=72) wurde ab Therapiebeginn der Metastasen erfasst. Dieses Zeitintervall aller 72 untersuchten Metastasen betrug median 2 Monate.

Die Nachbeobachtungszeit aller Patienten wurde ab dem Datum der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung bis zum Sterbedatum bzw. bei allen lebenden Patienten bis zum Datum des letzten Kontaktes gemessen.



### **3.3 Auswertung der Ergebnisse**

Die statistische Auswertung dieser Arbeit erfolgte mit dem Statistikprogramm STATISTICA Version 10, Hersteller StatSoft, Tulsa Oklahoma, USA.

In der univariaten Analyse wurde zur Berechnung der Überlebensraten und medianen Überlebenszeiten die Kaplan-Meier-Methode angewendet.

Unter Verwendung des Log-Rank-Testes wurden zwei oder mehrere Therapien untereinander verglichen.

Folgende signifikante Prognosefaktoren der univariaten Analyse wurde in der multivariaten Analyse auf ihre Unabhängigkeit geprüft: Anzahl der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose, Anwendung lokaler Therapien im primären Therapiekonzept sowie das Vorhandensein extrazerebraler Metastasen vor Diagnose der Hirnfiliae. Dafür wurde eine Cox-Regression durchgeführt.

In der Untersuchung einzelner Hirnmetastasen nach einer Therapie in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle dieser, wurde ebenfalls die Kaplan-Meier-Methode angewendet. Die Abhängigkeiten mehrerer Metastasen eines Patienten untereinander wurden nicht in das statistische Modell einbezogen. Das Signifikanzniveau wurde bei  $\alpha=0,05$  festgelegt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Gesamtüberleben

Laut Patientenakten und Informationen der Einwohnermeldeämter waren 93 der 100 untersuchten Patienten im November 2011 verstorben.

Unter den 7 lebenden Patienten lag die kürzeste Nachbeobachtungszeit bei 4 Monaten, die längste bei 222 Monaten und im Median bei 32 Monaten ab Erstdiagnose der Hirnmetastase/n. Die mediane Nachbeobachtungszeit aller Patienten, sowohl lebend als auch verstorben, betrug 3,5 Monate (Minimum: 0 Monate, Maximum: 222 Monate).

#### 4.1.1 Betrachtung des Gesamtkollektivs: univariate Analyse

Die mediane Überlebenszeit für das Gesamtkollektiv ab Erstdiagnose der Hirnmetastasierung betrug 4 Monate; die 1-Jahres-Überlebensrate 21,4%.

Eine Zusammenfassung der univariaten Analyse des Gesamtüberlebens zeigt Tabelle 15.

Tabelle 15: Zusammenfassung der univariaten Analyse des Gesamtüberlebens in Subgruppen (n=100)

<b>Parameter</b>		<b>Patienten n (%)</b>	<b>medianes ÜL in Monaten</b>	<b>p-Wert (Log- Rank)</b>
<b>Anwendung einer lokalen Therapie</b>	<i>ja</i>	46 (46)	6,91	<b>&lt;0,001</b>
	<i>nein</i>	54 (54)	2,57	
<b>Anwendung einer systemischen Therapie</b>	<i>ja</i>	55 (55)	5,13	<b>0,002</b>
	<i>nein</i>	45 (45)	3,06	
<b>Durchführung einer GHB</b>	<i>ja</i>	45 (45)	4,83	0,850
	<i>nein</i>	55 (55)	3,47	
<b>Primärtherapien, welche eine GHB enthalten</b>	<i>ja</i>	36 (36)	3,80	0,090
	<i>nein</i>	64 (64)	4,40	
<b>Primärtherapien, welche eine syst. Therapie enthalten</b>	<i>ja</i>	43 (43)	4,30	0,820
	<i>nein</i>	57 (57)	3,83	
<b>Primärtherapien, welche eine lokale Therapie enthalten</b>	<i>ja</i>	42 (42)	7,53	<b>&lt;0,001</b>
	<i>nein</i>	58 (58)	2,83	
<b>LDH bei ED der HM</b> (Median: 7,45)	<i>&lt; 7,45</i>	18 (18)	4,27	0,110
	<i>&gt;7,45</i>	17 (17)	2,70	
	<i>keine An.</i>	65 (65)	-	
<b>Systemtherapie vor HM</b>	<i>Interferon</i>	22 (22)	4,28	0,750
	<i>DTIC</i>	6 (6)	2,75	
	<i>beides</i>	21 (21)	4,53	
	<i>keine An.</i>	51 (51)	3,90	

ÜL: Überleben, GHB: Ganzhirnbestrahlung, syst.: systemische, LDH: Laktatdehydrogenase, ED: Erstdiagnose, HM: Hirnmetastase, An.: Angabe, Interferon: Interferon- $\alpha$ , DTIC: Dacarbazin

#### **Anwendung einer lokalen Therapie:**

Eine lokale Therapie (OP und/oder Stereotaxie) erhielten 46 Patienten - unabhängig davon, ob diese als primäre Therapie oder im Verlauf der gesamten Therapie angewendet wurde. Patienten mit lokalem Therapieverfahren lebten median 6,9 Monate und Patienten ohne lokales Therapieverfahren median 2,6 Monate (Abb. 2).

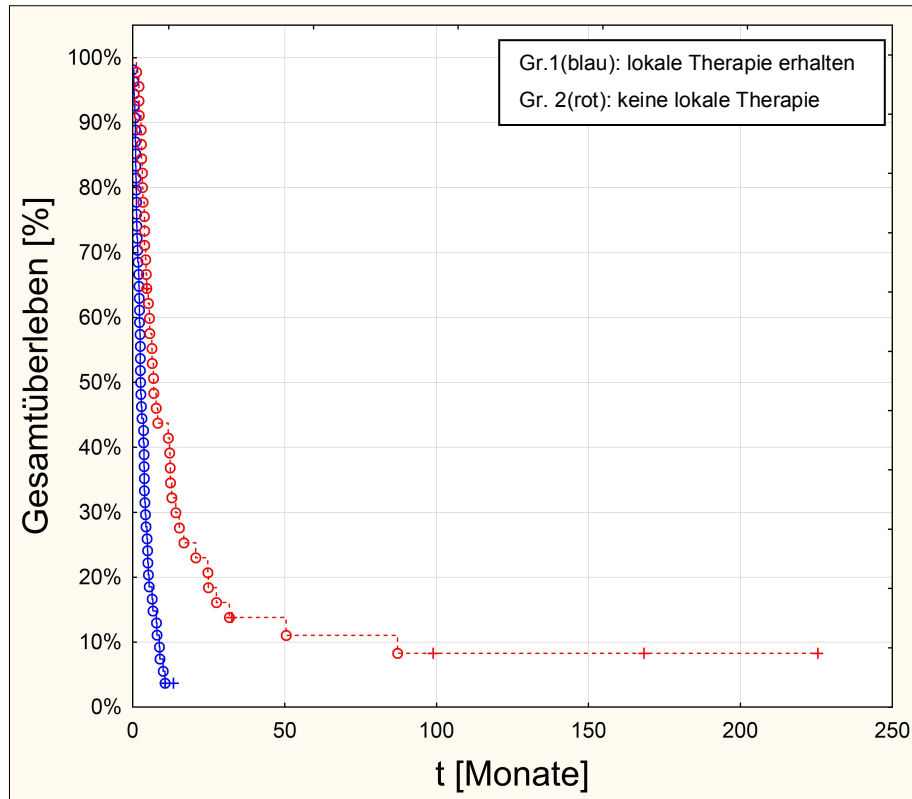


Abb. 2: Gesamtüberleben: Median von 6,9 Monaten unter Einsatz einer lokalen Therapie (n=46) vs. 2,6 Monaten ohne lokale Therapie (n=54);  $p < 0,001$

### **Anwendung einer systemischen Therapie:**

Mit einer systemischen Therapie (Temozolomid und/oder Fotemustin) wurden insgesamt 55 Patienten behandelt. Das mediane Überleben dieser Patienten lag bei 5,1 Monaten. Im Gegensatz dazu lebten Patienten, welche keine systemische Therapie erhalten haben, 3,1 Monate (Abb. 3).

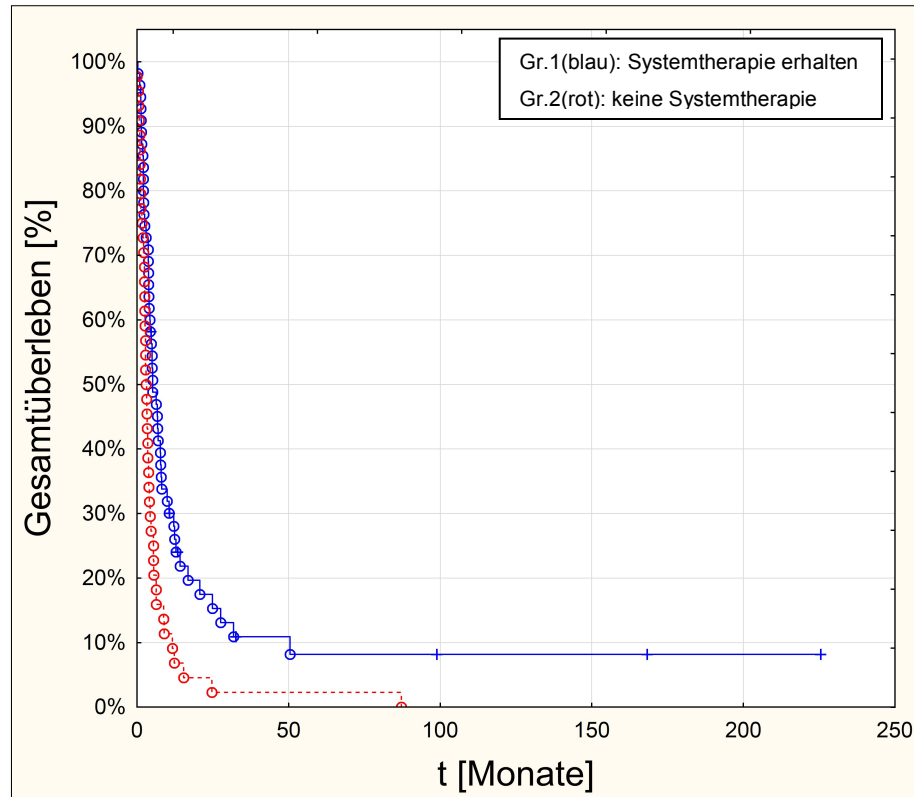


Abb. 3: Gesamtüberleben: Median von 5,1 Monaten unter Einsatz einer systemischen Therapie (n=55) vs. 3,1 Monaten ohne systemische Therapie (n=45); p=0,002

#### Durchführung einer Ganzhirnbestrahlung:

Mit einer Ganzhirnbestrahlung wurden 45% aller Patienten behandelt. Das mediane Überleben derer lag bei 4,8 Monaten. Die übrigen 55 der 100 Patienten erhielten keine Ganzhirnbestrahlung und lebten median 3,5 Monate.

Eine Übersicht bezüglich der Primär- und der kompletten Therapie ist in Tabelle 16 sowie Abb. 4 und 5 dargestellt.

Tabelle 16: Übersicht der Primärtherapie und der kompletten Therapie (n=100)

<b>Therapieform</b>	<b>Primärtherapie</b>		<b>komplette Therapie</b>	
	<b>Patienten n (%)</b>	<b>medianes ÜL in Monaten</b>	<b>Patienten n (%)</b>	<b>medianes ÜL in Monaten</b>
<i>alleinige Ganzhirnbestrahlung</i>	10 ( 10)	3,20	10 (10)	3,20
<i>alleinige syst. Therapie</i>	14 (14)	3,25	9 (9)	1,57
<i>alleinige lokale Therapie</i>	26 (26)	6,36	16 (16)	4,40
<i>GHB + syst. Th.</i>	18 (18)	4,07	19 (19)	4,73
<i>GHB + lokale Th.</i>	5 (5)	8,20	3 (3)	5,56
<i>syst. + lokale Th.</i>	8 (8)	12,67	15 (15)	14,20
<i>Tripletherapie</i>	3 (3)	2,03	12 (12)	7,96
<i>keine Therapie</i>	16 (16)	1,47	16 (16)	1,47

ÜL: Überleben, GHB: Ganzhirnbestrahlung, syst.: systemische, Th.: Therapie

Im Vergleich führen die Konzepte der Primär- und kompletten Therapie zu signifikant unterschiedlichem Überleben ( $p < 0,001$ ). Am besten schnitt die Subgruppe mit einer Kombination aus Systemtherapie und Lokalthherapie als Primärtherapie mit medianem Überleben von 12,7 Monaten ab (Abb.4). Diese Patienten erzielten auch das längste mediane Überleben von 14,2 Monaten in der kompletten Therapie, das heißt, sie erhielten ausschließlich diese zwei Therapiezeige (Abb.5).

Im Vergleich lebten Patienten mit GHB oder systemischer Therapie oder einer Kombination dieser beiden Formen im primären Therapiekonzept median 3-4 Monate.

Eine Tripeltherapie (GHB + lokale + systemische Therapie) zeigte als Primärtherapie ein sehr kurzes medianes Überleben von 2 Monaten; als komplette Therapie verlängerte sich das mediane Überleben auf 8 Monate.

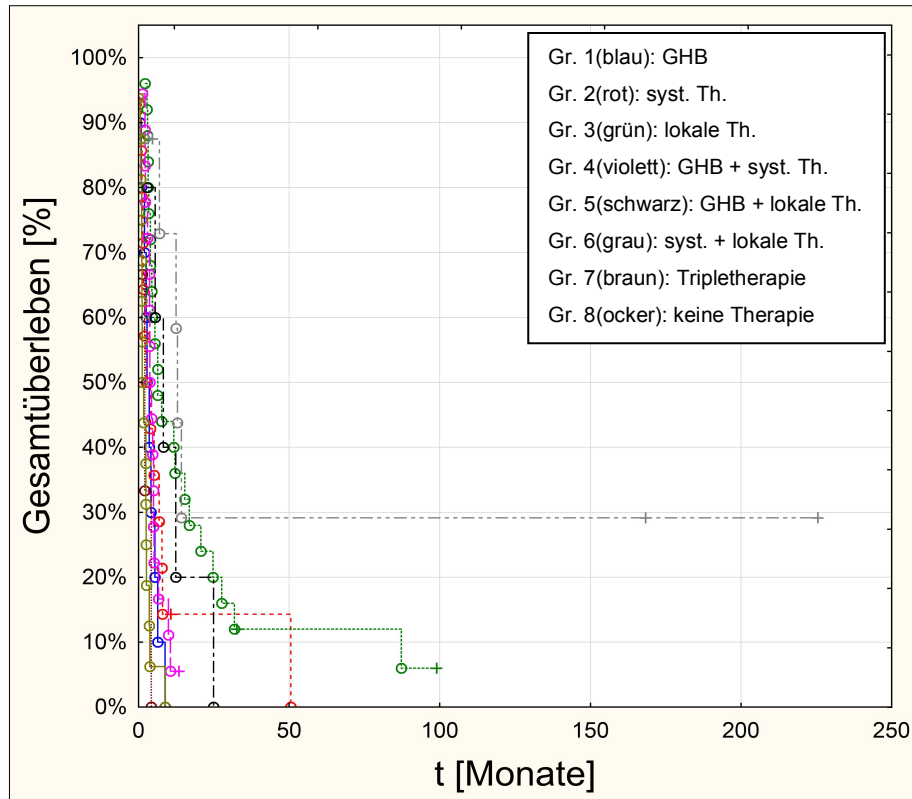


Abb. 4: Gesamtüberleben: Median von 3,2 Monaten unter GHB (n=10) vs. 3,3 Monaten unter syst. Th. (n=14) vs. 6,4 Monaten unter lokaler Th. (n=26) vs. 4,1 Monaten unter GHB + syst. Th. (n=18) vs. 8,2 Monaten unter GHB + lokaler Th.(n=5) vs. 12,7 Monaten unter syst. + lokaler Th. (n=8) vs. 2 Monaten unter Tripletherapie (n=3) vs. 1,5 Monaten ohne Therapie (n=16) in der Primärtherapie;  $p < 0,001$

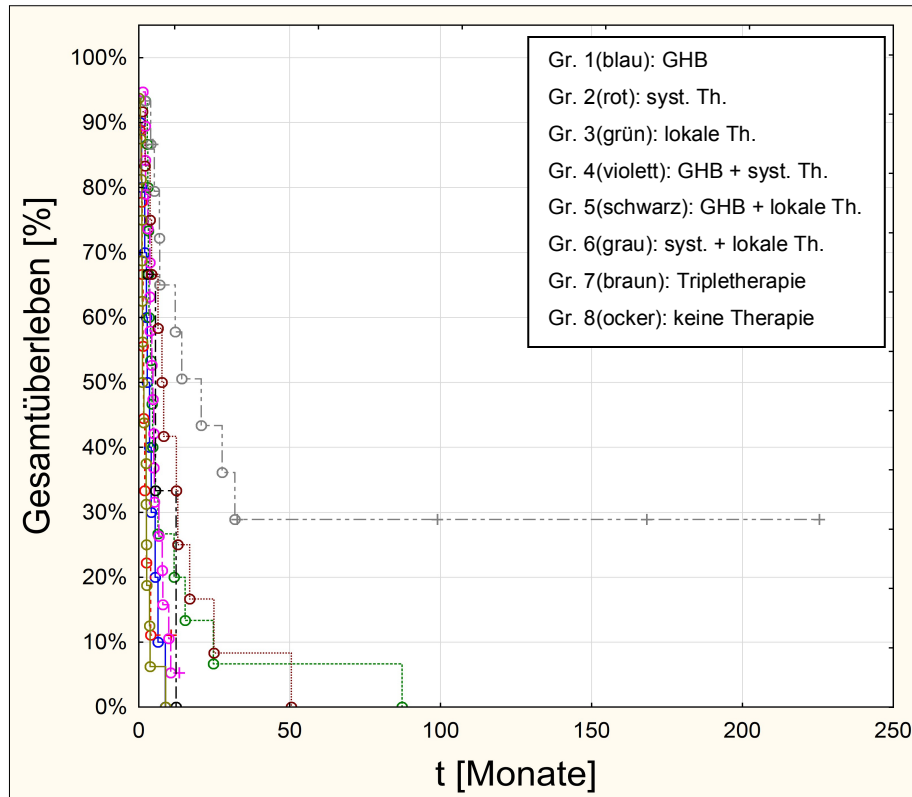


Abbildung 5: Gesamtüberleben: Median von 3,2 Monaten unter GHB (n=10) vs. 1,6 Monaten unter syst. Th. (n=9) vs. 4,4 Monaten unter lokaler Th. (n=16) vs. 4,7 Monaten unter GHB + syst. Th. (n=19) vs. 5,6 Monaten unter GHB + lokaler Th. (n=3) vs. 14,2 Monaten unter syst. + lokaler Th. (n=15) vs. 8 Monaten unter Tripletherapie (n=12) vs. 1,5 Monaten ohne Therapie (n=16) in der kompletten Therapie;  $p < 0,001$

### **Vergleich aller primären Therapieformen mit und ohne Ganzhirnbestrahlung**

Diese univariate Analyse zeigte, dass Patienten mit Ganzhirnbestrahlung allein oder in Kombination mit anderen Therapien (syst. Therapie und/oder lokale Therapie) in der Primärtherapie median 3,8 Monate lebten. Primär wurden 64 Patienten ohne Ganzhirnbestrahlung therapiert und zeigten im Median ein Überleben von 4,4 Monaten. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden ( $p=0,090$ ).

### **Vergleich aller primären Therapieformen mit und ohne systemische Therapie**

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des medianen Überlebens bei Patienten mit und ohne systemische Therapie in der Primärtherapie (medianes Überleben: 4,3 Monate vs. 3,8 Monate;  $p=0,820$ ).



### Vergleich aller primären Therapieformen mit und ohne lokale Therapie

Mit einem Therapiekonzept, welches primär eine lokale Therapie allein oder in Kombination beinhaltet, wurden 42 Patienten behandelt. Diese zeigten ein medianes Überleben von 7,5 Monaten. Die übrigen 58 Patienten ohne lokale Therapie im Primärkonzept lebten median 2,8 Monate (Abb.6).

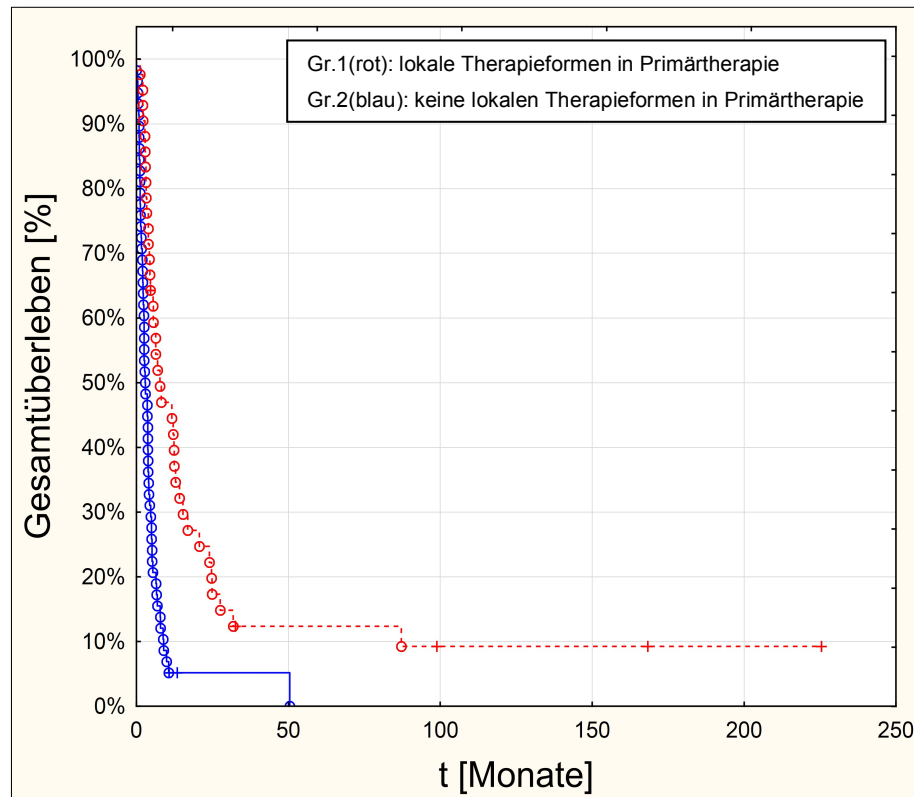


Abbildung 6: Gesamtüberleben: Median von 7,5 Monaten unter lokalen Therapieformen in der Primärtherapie (n=42) vs. 2,8 Monaten ohne lokale Therapieformen in der Primärtherapie (n=58);  $p < 0,001$

Bei Erstdiagnose wiesen 40 aller Patienten eine singuläre Hirnmetastase auf und lebten median 6,5 Monate. Im Gegensatz dazu lebten Patienten mit multipler Hirnmetastasierung median nur 2,5 Monate. Weitere Informationen siehe Tabelle 17 und Abb.7.

Tabelle 17: Anzahl der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose derer (n=100)

<b>Anzahl der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose derer</b>	<b>Patienten n(%)</b>	<b>medianes Überleben in Monaten</b>
1	40 (40)	6,50
2	13 (13)	6,36
3	7 (7)	3,80
multiple (>3)	40 (40)	2,53
1 bis 2	53 (53)	6,46
3 oder mehr	47 (47)	2,57

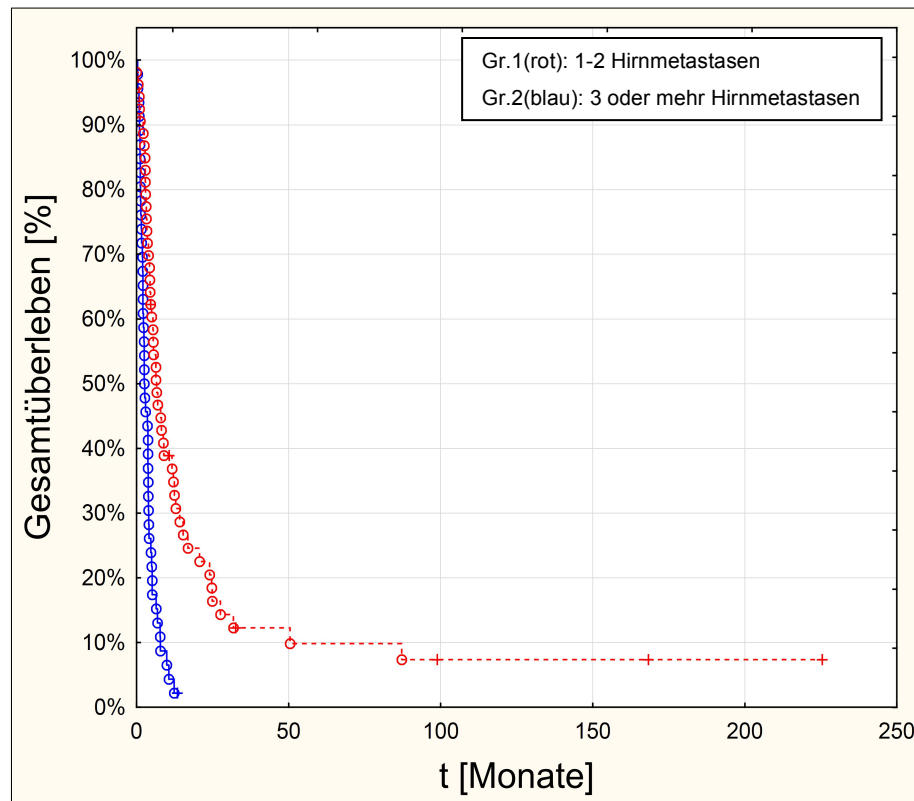


Abb. 7: Gesamtüberleben: Median von 6,5 Monaten bei 1-2 Hirnmetastasen (n=53) vs. 2,6 Monaten bei 3 oder mehr Hirnmetastasen (n=47) bei Erstdiagnose derer;  $p < 0,001$

#### 4.1.2 Betrachtung des Gesamtkollektivs: multivariate Analyse

In die multivariate Analyse wurden folgende statistisch signifikante Variablen aus der univariaten Analyse einbezogen: Anzahl der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose derer, Anwendung lokaler Therapien im primären Therapiekonzept sowie Vorhandensein extrazerebraler Metastasen vor Diagnose der Hirnfiliae.

Es zeigte sich, dass alle untersuchten Variablen signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert waren und somit unabhängige Prognosefaktoren darstellen.

Die Hazard-Rate für Patienten mit >2 Hirnmetastasen beträgt 2,21. Somit ist das Sterberisiko für diese 2,21-fach erhöht im Vergleich zu Patienten mit weniger als 2 Hirnmetastasen.

Das Sterberisiko in der Patientengruppe ohne lokales Therapieverfahren in der Primärtherapie ist 1,82-fach erhöht im Vergleich zu Patienten mit primären lokalen Therapieverfahren.

Patienten ohne extrazerebrale Metastasierung vor Diagnose der Hirnfiliae wiesen ein 0,60-fach niedrigeres Sterberisiko im Vergleich zu Patienten mit extrazerebraler Metastasierung auf.

Eine Zusammenfassung der multivariaten Analyse findet sich in Tabelle 18.

Tabelle 18: Zusammenfassung der multivariaten Analyse auf das Gesamtüberleben

	<b>Hazard-Ratio</b>	<b>95%KI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Anzahl der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose</b>	2,21	1,28 - 3,81	<b>0,005</b>
<b>Anwendung lokaler Therapien im primären Therapiekonzept</b>	1,82	1,04 - 3,17	<b>0,035</b>
<b>Extrazerebrale Metastasierung vor Diagnose Hirnfiliae</b>	0,60	0,37 - 0,96	<b>0,035</b>

#### 4.1.3 Betrachtung des Gesamtkollektivs: extrazerebrale Metastasierung

In der univariaten Analyse erwies sich das Vorhandensein extrazerebraler Metastasen allgemein (unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens der Hirnfiliae betrachtet) als ein statistisch signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Patienten mit extrazerebraler Metastasierung lebten median 3,9 Monate und Patienten ohne Metastasen 4,4 Monate (Abb.8).

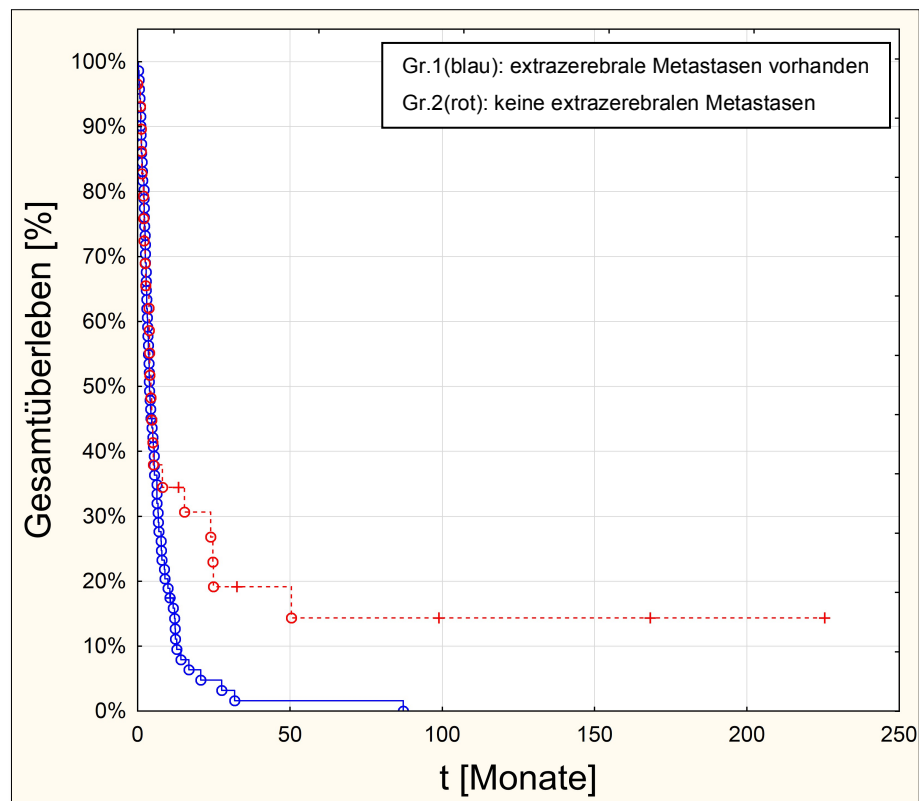


Abbildung 8: Gesamtüberleben: Median von 3,9 Monaten bei Vorhandensein extrazerebraler Metastasen (n=71) vs. 4,4 Monaten ohne extrazerebrale Metastasierung (n=29);  $p=0,022$

Bei 25% der untersuchten Patienten trat vor Diagnose der Hirnmetastasierung eine extrazerebrale Metastasierung auf (Abb.9). Diese 25 Patienten überlebten median 3,2 Monate. Das mediane Überleben für Patienten ohne extrazerebrale Metastasen vor Diagnose der Hirnmetastasierung betrug 4,6 Monate.

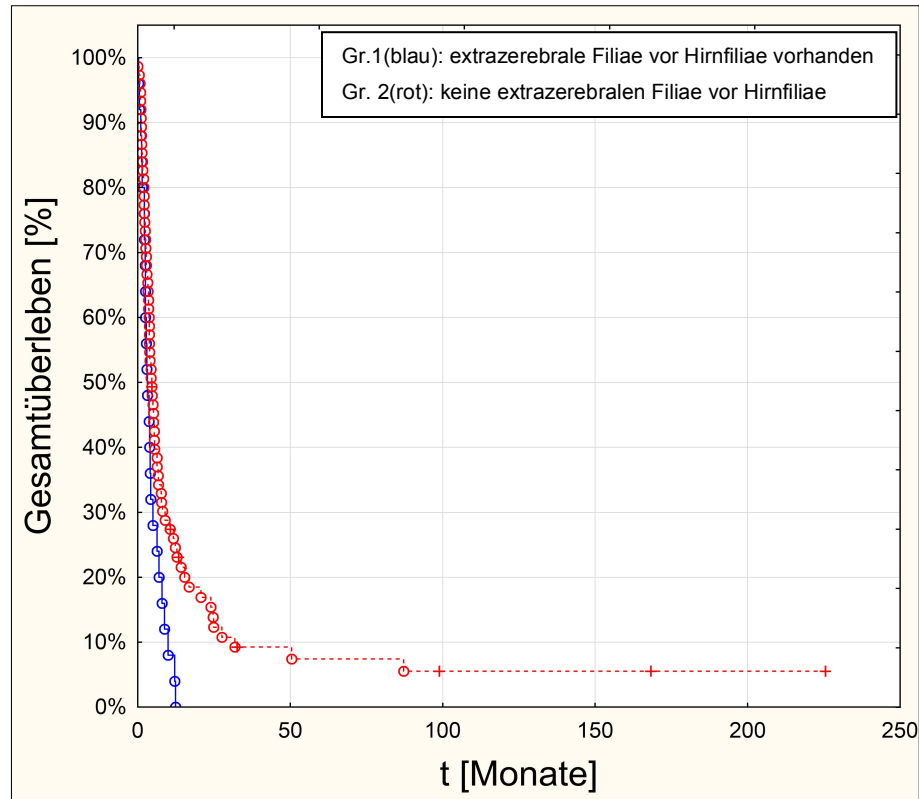


Abbildung 9: Gesamtüberleben: Median von 3,2 Monaten bei Vorhandensein extrazerebraler Filiae vor Diagnose Hirnfiliae (n=25) vs. 4,6 Monaten ohne extrazerebrale Filiae vor Diagnose Hirnfiliae (n=75);  $p=0,038$

Des Weiteren nahm der extrazerebrale Progress einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben im Gesamtkollektiv. 30 Patienten erlitten vor Erstdiagnose der Hirnmetastasierung einen extrazerebralen Progress und überlebten Median 4,8 Monate; Patienten ohne Progress lebten 5,1 Monate (Abb.10).

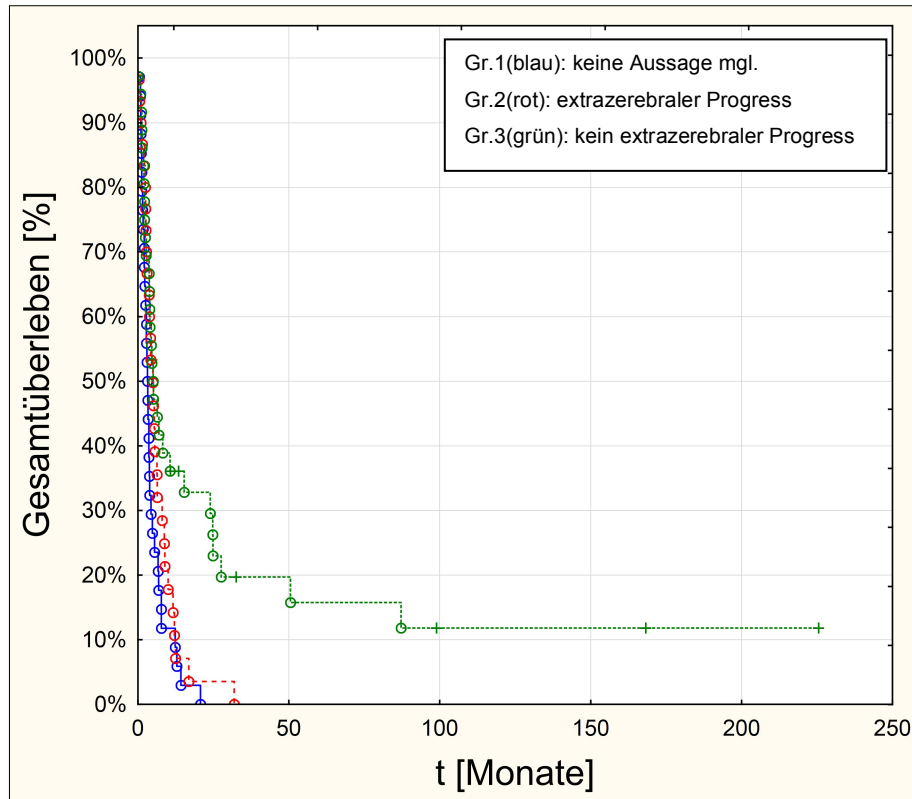


Abbildung 10: Gesamtüberleben: Median von 4,8 Monaten bei extrazerebralem Progress vor Erstdiagnose der Hirnfiliae (n=30) vs. 5,1 Monaten ohne Progress (n=36) vs. 3,2 Monaten, wenn keine Aussage über extrazerebralen Progress vor Erstdiagnose der Hirnfiliae dessen möglich (n=34); p=0,035

Bei 16 Patienten wurde ein extrazerebraler Progress (während eines Stagings) nach Diagnose der Hirnmetastasierung diagnostiziert. Diese Patienten lebten median 6 Monate. Patienten (n=36) ohne extrazerebralen Progress nach Diagnose der HM überlebten im Median 5 Monate (Abb.11).

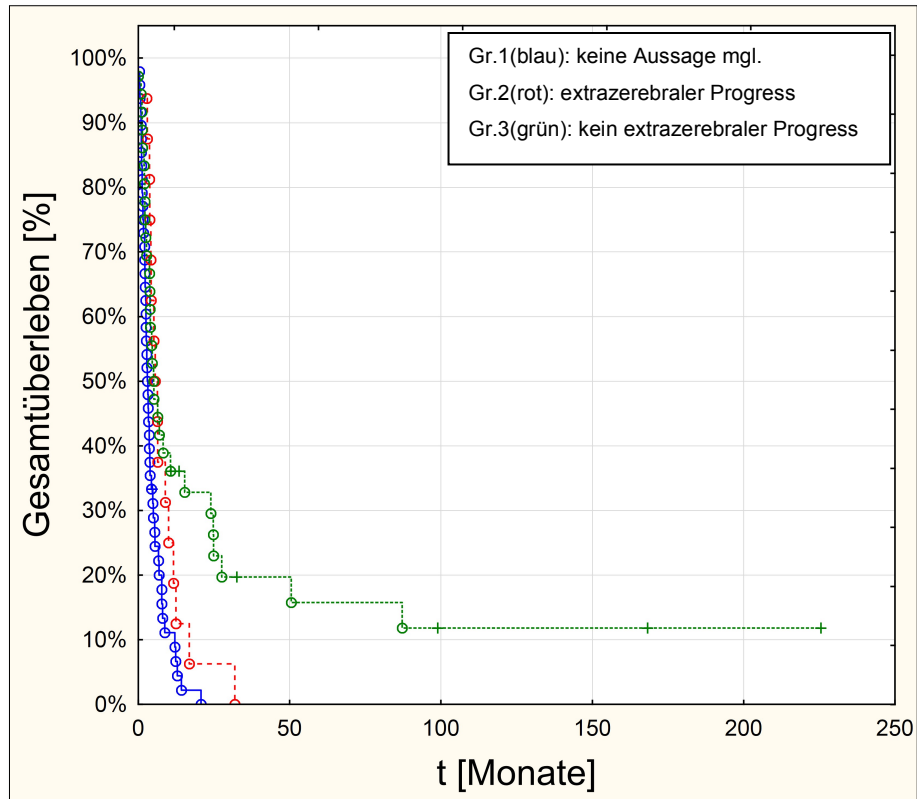


Abbildung 11: Gesamtüberleben: Median von 6,0 Monaten bei extrazerebralem Progress nach ED HM (n=16) vs. 5,0 Monaten ohne Progress (n=36) vs. 3,1 Monaten, wenn keine Aussage über extrazerebralen Progress nach ED HM möglich (n=48); p=0,004

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse bezüglich extrazerebraler Metastasierung zeigt Tabelle 19.

Tabelle 19: Zusammenfassung extrazerebrale Metastasierung im Gesamtkollektiv (n=100)

<b>Parameter</b>		<b>Anzahl n (%)</b>	<b>medianes ÜL in Mon.</b>	<b>p-Wert (Log-Rank)</b>
<b>Vorhandensein extrazerebraler Metastasen</b>	<i>ja</i>	71 (71)	3,90	<b>0,022</b>
	<i>nein</i>	29 (29)	4,40	
<b>extrazerebrale Metastasen vor HM</b>	<i>ja</i>	25 (25)	3,17	<b>0,038</b>
	<i>nein</i>	75 (75)	4,60	
<b>extrazerebrale Metastasen gleichzeitig mit HM</b>	<i>ja</i>	33 (33)	4,33	0,440
	<i>nein</i>	67 (67)	3,97	
<b>extrazerebrale Metastasen nach HM</b>	<i>ja</i>	13 (13)	5,56	0,513
	<i>nein</i>	87 (87)	3,90	
<b>Anzahl der betroffenen Organsysteme bei ED HM</b>	0	67 (67)	3,97	0,976
	1	9 (9)	5,13	
	2	12 (12)	3,95	
	3	9 (9)	5,40	
	4	3 (3)	3,23	
<b>Lungenmetastasen bei ED HM</b>	<i>ja</i>	25 (25)	3,80	0,397
	<i>nein</i>	75 (75)	4,26	
<b>Lebermetastasen bei ED HM</b>	<i>ja</i>	17 (17)	3,80	0,382
	<i>nein</i>	83 (83)	4,13	
<b>Skelettmetastasen bei ED HM</b>	<i>ja</i>	9 (9)	4,60	0,664
	<i>nein</i>	91 (91)	3,96	
<b>Intestinale Metastasen bei ED HM</b>	<i>ja</i>	5 (5)	4,33	0,526
	<i>nein</i>	95 (95)	3,97	
<b>sonstige Metastasen bei ED HM</b>	<i>ja</i>	16 (16)	4,87	0,617
	<i>nein</i>	84 (84)	3,93	
<b>extrazerebraler Progress vor HM</b>	<i>ja</i>	30 (30)	4,80	<b>0,035</b>
	<i>nein</i>	36 (36)	5,06	
	<i>keine Aussage</i>	34 (34)	3,20	
<b>extrazerebraler Progress nach ED HM</b>	<i>ja</i>	16 (16)	6,00	<b>0,004</b>
	<i>nein</i>	36 (36)	5,00	
	<i>keine Aussage</i>	48 (48)	3,10	

ÜL: Überleben, Mon.: Monaten, HM: Hirnmetastase, ED: Erstdiagnose



#### 4.1.4 Gesamtüberleben der Subgruppe: Patienten mit multipler Metastasierung

Betrachtet wurden dabei alle Patienten, welche sowohl primär als auch sekundär (erst nur singuläre Hirnmetastasen vorhanden) eine multiple intrakranielle Metastasierung zeigten (>3 Hirnmetastase).

Aufgrund geringer Fallzahlen konnten nur 4 Therapiekonzepte sowohl im Rahmen der Primär- als auch bei der kompletten Therapie ausgewertet werden. Eine Übersicht der Therapien ist in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Übersicht der Therapien bei Patienten mit multipler Metastasierung (n=35)

<b>Therapieform</b>	<b>Primärtherapie</b>		<b>komplette Therapie</b>	
	<b>Anzahl n (%)</b>	<b>medianes ÜL (Mon.)</b>	<b>Anzahl n (%)</b>	<b>medianes ÜL (Mon.)</b>
<i>alleinige Ganzhirnbestrahlung</i>	5 (14)	3,57	5 (14)	3,56
<i>alleinige systemische Th.</i>	10 (29)	1,75	8 (23)	1,48
<i>GHB + syst. Th.</i>	12 (34)	3,75	14 (40)	3,8
<i>keine Therapie</i>	8 (23)	1,46	8 (23)	1,46

ÜL: Überleben, Mon.: Monate, GHB: Ganzhirnbestrahlung, syst.: systemische, Th.: Therapie

Es zeigte sich bei der angewandten Primärtherapie ein Trend ( $p=0,058$ ) zu einer Kombination aus Ganzhirnbestrahlung und systemischer Therapie. Diese Patienten lebten median 3,8 Monate.

Im Vergleich zwischen den zwei primär am häufigsten angewandten Therapien (systemische Therapie und Kombination aus GHB + syst. Therapie) konnte kein signifikanter Einfluss auf die intrakranielle Tumorkontrolle der Hirnmetastasen ermittelt werden ( $p=0,23$ ). Die mediane intrakranielle Tumorkontrolle nach Ganzhirnbestrahlung und systemischer Therapie lag bei 3,3 Monaten; nach alleiniger systemischer Therapie bei einem Monat.

Die jeweils angewandte komplette Therapie (Abb.12) erwies sich als signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben in dieser Subgruppe ( $p=0,007$ ). So führten eine Kombination aus Ganzhirnbestrahlung plus systemischer Therapie und eine alleinige Ganzhirnbestrahlung zu einem ähnlichen medianen Überleben von 3,8 Monaten bzw. 3,6

Monaten. Im Gegensatz dazu lebten Patienten mit systemischer Therapie oder gänzlich ohne Therapie median 1,5 Monate.

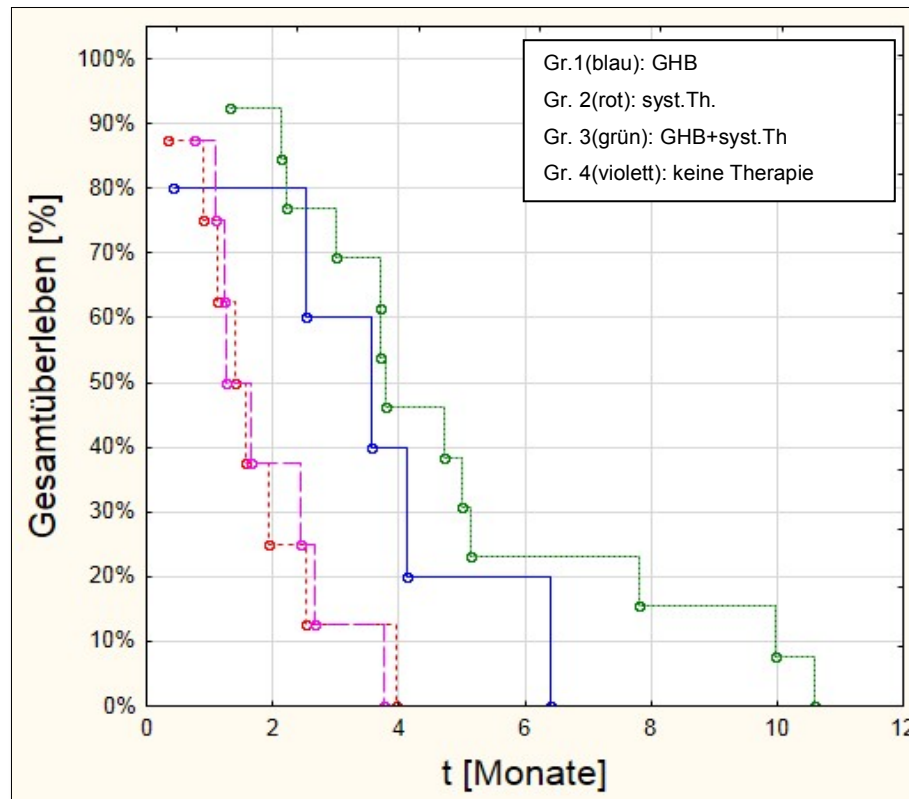


Abbildung 12: Gesamtüberleben: Median von 3,6 Monaten unter GHB (n=5) vs. 1,5 Monaten unter syst. Th. (n=8) vs. 3,8 Monaten unter GHB + syst. Th. (n=14) vs. 1,5 Monaten unter keiner Therapie (n=8) in der kompletten Therapie bei Patienten mit multipler Metastasierung;  $p=0,007$

## 4.2 Betrachtung des Gesamtkollektivs: intrakranielle Tumorkontrolle

Unter dem Begriff „intrakranielle Tumorkontrolle“ wurde zwischen Progress und intrakranieller Tumorkontrolle - bezogen auf das gesamte Hirngewebe - unterschieden.

Bei 28 Patienten konnte eine intrakranielle Tumorkontrolle der Hirnmetastasierung bis zur letzten dokumentierten bildgebenden Untersuchung verzeichnet werden. Das mediane Überleben dieser Patienten lag bei 10 Monaten. 30 Patienten, welche einen Progress erlitten, lebten median 5 Monate (Abb.13). Bei 42 Patienten war eine Bewertung des intrakraniellen Verlaufes aufgrund fehlender Bildgebung nicht möglich.

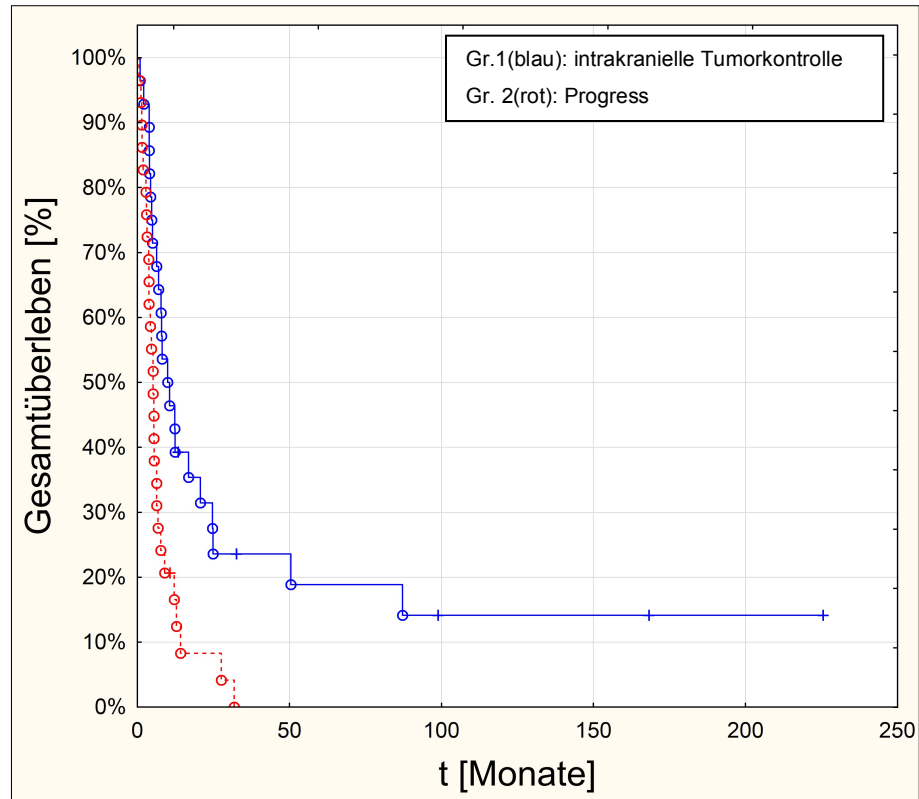


Abbildung 13: Gesamtüberleben: Median von 10 Monaten bei intrakranieller Tumorkontrolle (n=28) vs. 5,1 Monaten bei Progress (n=30); p=0,004

### 4.3 Lokale Tumorkontrolle einzelner Hirnmetastasen nach Therapie bei Patienten mit bildgebender Verlaufsdokumentation

In dieser univariaten Analyse wurden 72 Hirnmetastasen von 37 Patienten separat betrachtet. Diese Hirnmetastasen stammten aus der Patientengruppe (n=34), welche bei Erstdiagnose 1 bis 3 Hirnmetastasen aufwies. Außerdem wurden Metastasen aus der Patientengruppe mit multipler Hirnmetastasierung (n=3) eingeschlossen, welche einzeln dokumentiert und behandelt wurden.

Nach 3,6 Monaten zeigten 50% der 72 untersuchten Hirnmetastasen eine lokale Tumorkontrolle bzw. 50% einen Tumorprogress. Eine Übersicht bezüglich der lokalen Tumorkontrolle zeigt Tabelle 21.

Tabelle 21: Übersicht der univariaten Analyse bezüglich lokaler Tumorkontrolle

<b>Parameter</b>		<b>Metastasen n (%)</b>	<b>mediane lokale Tumorkontrolle (Monate)</b>	<b>p-Wert (Log- Rank)</b>
<b>Größe der HM</b> (n=42), (Median = 15 mm)	<15mm	22 (52)	2,37	0,240
	>15mm	20 (48)	3,15	
<b>Symptome</b> (n=55)	ja	38 (69)	2,60	0,510
	nein	17 (31)	2,37	
<b>Lage der HM</b> (n=72)	supratentoriell	66 (92)	2,45	0,678
	infratentoriell	6 (8)	2,00	
<b>Einblutung</b> (n=56)	ja	6 (11)	2,95	0,559
	nein	50 (89)	2,38	
<b>Ödem</b> (n=56)	ja	35 (63)	2,67	0,111
	nein	21 (37)	2,33	
<b>Mittellinienver- lagerung (n=55)</b>	ja	11 (20)	2,50	0,911
	nein	44 (80)	2,37	
<b>Bildgebung bei ED</b> (n=72)	CT	43 (60)	3,56	0,724
	MRT	29 (40)	2,50	

HM: Hirnmetastase, ED: Erstdiagnose, CT: Computertomographie, MRT: Magnetresonanztomographie

#### 4.3.1 Primärtherapie der einzelnen Metastasen

Diese Analyse wurde für 6 verschiedene Therapiemöglichkeiten durchgeführt. Eine Triplekombination aus GHB + systemischer + lokaler Therapie wurde in sehr geringer Anzahl (n=2) durchgeführt, so dass diese Patienten nicht in die Untersuchung einbezogen wurden.

Die angewandte Primärtherapie führte in der univariaten Analyse zu signifikant unterschiedlicher lokaler Tumorkontrolle einzelner Hirnmetastasen (Abb.14). Eine Kombination aus lokaler Therapie und systemischer Therapie erzielte die längste mediane lokale Tumorkontrolle von 11,1 Monaten. Systemische Therapie allein oder in Kombination mit einer Ganzhirnbestrahlung hingegen zeigte median nach 2 Monaten einen Progress bzw. eine mediane lokale Tumorkontrolle von 2 Monaten. Lokale Therapieverfahren

gefolgt von einer Ganzhirnbestrahlung wurden bei 6 Hirnmetastasen angewendet und führten zu einer medianen lokalen Tumorkontrolle 2 Monaten.

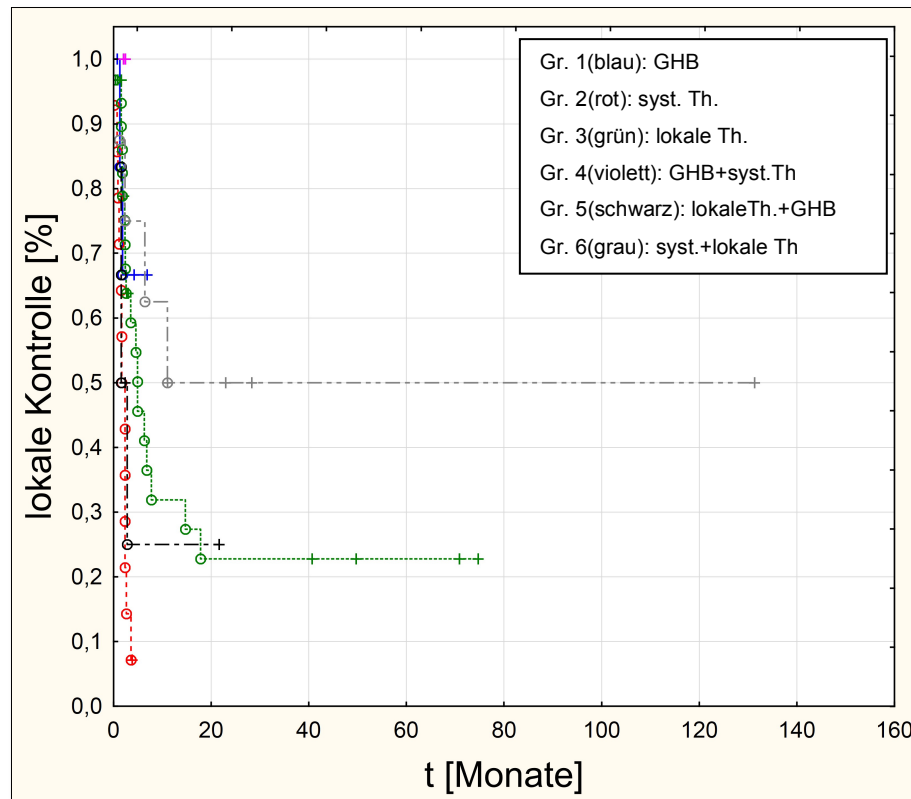


Abbildung 14: Lokale Tumorkontrolle: Median von 3 Monaten nach GHB (n=8) vs. 2 Monaten nach syst. Th. (n=14) vs. 2,7 Monaten nach lokaler Th. (n=31) vs. 2 Monaten nach GHB + syst. Th. (n=3) vs. 2 Monaten nach lokaler Th. + GHB (n=6) vs. 11,1 Monaten nach syst. + lokale Th. (n=8) in der Primärtherapie einzelner Hirnmetastasen; p=0,011

#### 4.3.2 Lokale Therapieverfahren in der angewandten Primärtherapie

Lokale Therapieverfahren (OP und/oder Stereotaxie) als Primärtherapie einzelner Hirnmetastasen stellten einen signifikanten Einflussfaktor auf die lokale Tumorkontrolle dar (Abb.15).

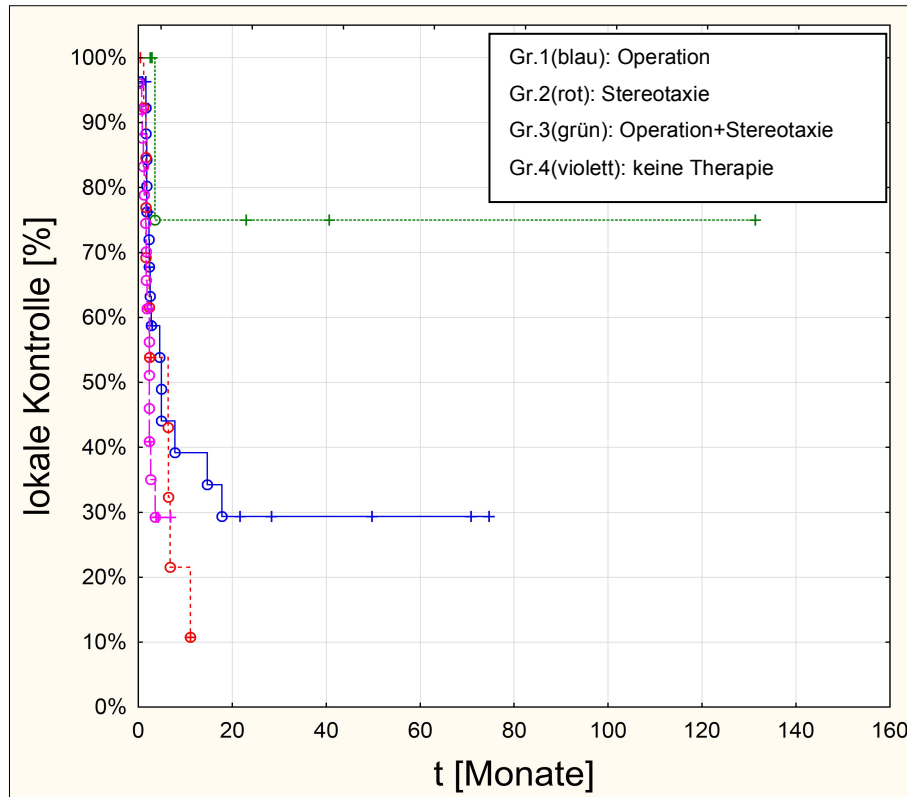


Abbildung 15: Lokale Tumorkontrolle: Median von 2,8 Monaten nach Operation (n=27) vs. 2,5 Monaten nach Stereotaxie (n=14) vs. 13,2 Monaten nach Operation + Stereotaxie (n=6) vs. 2,0 Monaten nach keiner Therapie (n=25) als lokale Therapieverfahren in der Primärtherapie einzelner Hirnmetastasen ; p= 0,042

In der dargestellten Grafik ist zu erkennen, dass nach 6 Monaten ca. 75% aller Hirnmetastasen, welche mit einer OP und Stereotaxie behandelt wurden, eine lokale Tumorkontrolle aufweisen. Nach einer alleinigen stereotaktischen Behandlung kann eine lokale Tumorkontrolle bei circa 53% nach 6 Monaten erreicht werden; bei alleiniger OP liegt die lokale Kontrolle 6 Monate nach Behandlung bei ca. 43%.

Die „längste“ lokale Tumorkontrolle konnte mit einer Kombination aus beiden lokalen Verfahren erreicht werden. Im Median lag diese bei 13,2 Monaten.

#### 4.3.3 Operation und Stereotaxie als lokale Therapieverfahren in der angewandten Primärtherapie

Mittels Operation wurden 33 der 72 einzeln betrachteten Hirnmetastasen therapiert, unabhängig davon, ob dies die einzige Therapie darstellte oder noch weitere Therapien

angewandt wurden. Dabei erwies sich der Einsatz einer Operation in der Primärtherapie als eine statistisch signifikante Einflussgröße auf die lokale Tumorkontrolle ( $p=0,021$ ). Durch eine Operation konnte eine mediane lokale Tumorkontrolle von 3 Monaten erreicht werden, ohne Operation von 2,3 Monaten (Abb. 16).

Der Einsatz einer Stereotaxie ( $n=20$ ), auch unabhängig von alleiniger Therapie oder Kombinationstherapie, stellte keinen signifikanten Einflussfaktor auf die lokale Tumorkontrolle dar ( $p=0,373$ ).

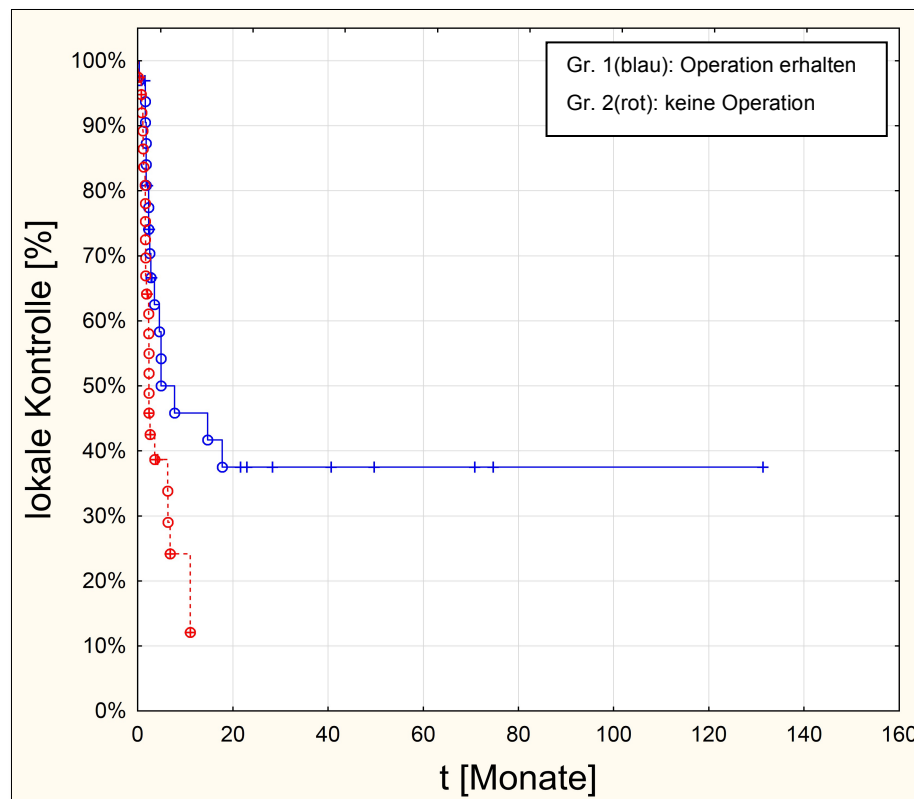


Abbildung 16: Lokale Tumorkontrolle: Median von 3 Monaten nach erhaltener Operation ( $n=33$ ) vs. 2,3 Monaten ohne Operation ( $n=39$ ) in der Primärtherapie einzelner Hirnmetastasen;  $p=0,021$

Eine Zusammenfassung der Therapien bezüglich der lokalen Tumorkontrolle ist in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: Zusammenfassung der Therapien bezüglich lokaler Tumorkontrolle

<b>Parameter</b>		<b>Metastasen n (%)</b>	<b>mediane lokale Tumorkontrolle (Monate)</b>	<b>p-Wert (Log- Rank)</b>
<b>Primärtherapie</b> (n=70)	<i>alleinige GHB</i>	8 (11)	3,00	<b>0,011</b>
	<i>alleinige syst. Therapie</i>	14 (20)	2,00	
	<i>alleinige lok. Therapie</i>	31 (44)	2,67	
	<i>GHB + syst. Therapie</i>	3 (4)	2,00	
	<i>lokale Therapie + GHB</i>	6 (9)	1,97	
	<i>syst. + lokale Therapie</i>	8 (11)	11,06	
<b>OP als lok. Primärtherapie</b> (n=72)	<i>ja</i>	33 (46)	2,96	<b>0,021</b>
	<i>nein</i>	39 (54)	2,33	
<b>Stereotaxie als lok. Primärtherapie</b> (n=72)	<i>ja</i>	20 (28)	2,77	0,373
	<i>nein</i>	52 (72)	2,35	
<b>lokale Therapieverfahren der Primärtherapie</b> (n=72)	<i>OP</i>	27 (37)	2,76	<b>0,042</b>
	<i>Stereotaxie</i>	14 (19)	2,53	
	<i>OP + Stereotaxie</i>	6 (9)	13,23	
	<i>keine lokale Therapie</i>	25 (35)	2,00	

syst.: systemische, lok.: lokale, GHB: Ganzhirnbestrahlung, OP: Operation



## **5. Diskussion**

### **5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Das mediane Gesamtüberleben der 100 Patienten betrug 4 Monate. In der multivariaten Analyse bezüglich des Überlebens stellten sich folgende unabhängige Prognosefaktoren dar: Anzahl der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose derer, Anwendung lokaler Therapien im primären Therapiekonzept (Operation/Stereotaxie) und das Vorhandensein extrazerebraler Metastasen vor Diagnostik der Hirnfiliae. In der Subgruppenanalyse aller Patienten mit multipler Metastasierung konnte unter Ganzhirnbestrahlung bzw. in Kombination mit einer systemischen Therapie ein ähnliches medianes Überleben von 3,6 bzw. 3,8 Monaten erreicht werden. Die intrakranielle Tumorkontrolle stellte einen signifikanten Prognosefaktor für das Überleben im Gesamtkollektiv dar. So überlebten Patienten mit intrazerebralen Progress median 5 Monate. Eine Verdopplung des Überlebens auf median 10 Monate zeigten Patienten mit intrakranieller Tumorkontrolle. Die „längste“ lokale Tumorkontrolle separat betrachteter Hirnmetastasen konnte durch eine primäre Kombination aus lokaler und systemischer Therapie erzielt werden. Eine Operation als primäres lokales Therapieverfahren stellte einen signifikanten Einflussfaktor bezüglich der lokalen Tumorkontrolle dar.

### **5.2 Diskussion der Methodik**

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Analyse, welche ein sehr heterogenes Patientenkollektiv im Zeitraum zwischen 1992 und 2011 untersuchte. Außerdem kamen unterschiedliche Therapiekonzepte innerhalb des betrachteten Zeitraumes zum Einsatz.

Des Weiteren ist die teilweise unvollständige Datenlage zu beachten. Diese muss auf Dokumentationslücken zurückgeführt werden.

Fortschritte in der radiologischen Diagnostik (MRT) und Therapiemöglichkeiten (Entwicklung der Stereotaxie, Temozolomid erst seit 1999 zugelassen) nehmen zusätzlich Einfluss auf die Ergebnisse der Studie.

## 5.3 Diskussion der Ergebnisse

### 5.3.1 Demografische Daten

In der vorliegenden Studie konnte eine deutliche Überlegenheit des männlichen Geschlechts unter allen untersuchten Melanompatienten mit Hirnfiliae verzeichnet werden (65% Männer vs. 35% Frauen). Dies entspricht den Angaben mehrerer Studien, welche ein Übergewicht männlicher Patienten mit Anteilen zwischen 55-67% zeigten [25; 26; 29]. Es bleibt unklar, ob das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf das Überleben bei Melanompatienten mit Hirnfiliae hat. Hofmann et al. konnten feststellen, dass Frauen ein signifikant längeres medianes Überleben im Gegensatz zu Männern hatten (36 vs. 17 Wochen) [83]. Dies kann weder durch die vorliegende Arbeit noch durch andere Studien bestätigt werden [25; 26; 29].

Das mediane Erkrankungsalter des Kollektivs lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des malignen Melanoms bei 57 Jahren. Im Jahr 2010 betrug das mediane Erkrankungsalter laut Krebsregister bei Frauen 58 Jahre und bei Männern 66 Jahre [2].

Eine große deutsche Studie mit 37.155 Patienten, welche im Zeitraum zwischen 1997 und 2006 am malignen Melanom erkrankten, zeigte ein medianes Alter bei Erstdiagnose von 62 Jahren [8]. Im Vergleich lag das mediane Erkrankungsalter dieser Studie etwas unter dem Erwarteten. Dies ist jedoch auf die große Spannweite des Untersuchungszeitraumes sowie geringerer Patientenzahlen zurückzuführen.

Das mediane Erkrankungsalter bei Erstdiagnose der Hirnmetastasierung lag bei 62 Jahren. Dies ist mit Daten aus der Literatur vergleichbar [13; 25].

Median vergingen zwischen Erstdiagnose des malignen Melanoms und der Hirnmetastasierung 2,51 Jahre. Auch dies ist mit Daten aus der Literatur vergleichbar, welche von median 1,9 – 2,7 Jahren berichten [13; 29; 31].

Im Vergleich zu den laut Zentralregister vorliegenden Häufigkeitsverteilungen des malignen Melanoms (57,4% SSM; 21,4% NM) waren erwartungsgemäß die beiden häufigsten Primärtumore des untersuchten Kollektivs das SSM (29%) und das NM (42%). Der Anteil der SSM erwies sich jedoch als deutlich niedriger, der Anteil der NM als deutlich höher. Gründe dafür könnten das frühe vertikale Tumorwachstum und der damit verbundene aggressive Charakter des NM sein. Dies bedingt einen erhöhten Breslow-Index bei Erstdiagnose des MM, welcher mit einem erhöhten Risiko für frühzeitige Metastasierung einhergeht. Demzufolge steigt das Risiko für Hirnmetastasen [8].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die demografischen Daten dieser Studie weitgehend mit den Daten der Literatur vergleichbar sind.

### 5.3.2 Gesamtüberleben des Kollektivs

Das mediane Gesamtüberleben aller 100 Patienten dieser Studie lag bei 4 Monaten. Betrachtet man andere Analysen dieser Thematik (siehe Tabelle 23), ist die Gesamtüberlebenszeit der in Halle behandelten Patienten kürzer und verdeutlicht eindrucksvoll die infauste Prognose von Patienten in diesem Erkrankungsstadium. Einerseits kann das kürzere mediane Überleben auf eine geringere Patientenzahl (n=100) sowie den heterogenen Charakter des Patientenkollektivs zurückgeführt werden. Andererseits hatten 71% der Patienten extrazerebrale Metastasen, welche zu signifikant kürzerem Überleben führten. Auch der histologische Subtyp des MM nimmt Einfluss auf das Gesamtüberleben. So haben Patienten mit NM (in unserer Studie 42%) eine schlechtere Prognose im Vergleich zu Patienten mit SSM oder LMM [8].

Tabelle 23: Übersicht medianer Überlebenszeiten von Patienten mit zerebral metastasiertem malignen Melanom [10; 13; 25; 26; 29; 31]

<b>Publikation</b>	<b>Patientenzahl (n=)</b>	<b>medianes Gesamtüberleben in Monaten</b>
Bottoni et al., 2013	49	6
Davies et al., 2011	330	4,7
Eigentler et al., 2011	692	5
Zakrzewski et al., 2011	89	5,8
Raizer et al., 2008	355	5,2
Fife et al., 2004	686	4,1

In unserem Kollektiv befanden sich 7 Langzeitüberlebende mit medianem Überleben von 32 Monaten, so dass Hoffnung besteht, die Erkrankung im Einzelfall durch aggressive Therapien effektiv behandeln zu können.

### 5.3.3 Betrachtung des Gesamtkollektivs: univariate Analyse des Gesamtüberlebens

#### **Anzahl der HM bei deren Diagnose**

In der vorliegenden Studie zeigten 40% aller Patienten eine Hirnmetastase, 13% zwei, 7% drei und 40% multiple Hirnmetastasen. Die Anzahl der Hirnfiliae bei Diagnosestellung erwies sich als signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ( $p < 0,001$ ). Patienten mit einer oder zwei Hirnfiliae überlebten median 6,5 Monate. Im Vergleich dazu überlebten Patienten mit  $\geq 3$  Hirnfiliae median lediglich 2,6 Monate, im Ergebnis fast 4 Monate kürzer. Die Studien von Staudt et al. und Eigentler et al. zeigten eine fast identische Verteilungen der HM und ähnliche mediane Überlebenszeiten. Dabei wiesen 40% der 265 untersuchten Patienten (Staudt et al.) eine Hirnmetastase auf und überlebten median 8 Monate, 45% mit multiplen Hirnmetastasen überlebten 3 Monate [12]. In die Studie von Eigentler et al. wurden 692 Patienten eingeschlossen. Bei 36% aller Patienten wurde eine, bei 15% zwei, bei 8% drei und bei 35% multiple Hirnmetastasen diagnostiziert. Patienten mit einer Hirnmetastase lebten signifikant länger als Patienten mit multipler Hirnmetastasierung (7 vs. 4 Monate) [25].

Auch Raizer et al. konnten beweisen, dass die Anzahl der Hirnfiliae bei Diagnosestellung einen signifikanten Prognosefaktor für das Überleben darstellt. Unter 355 Patienten hatten 60% 1-3 Hirnmetastasen und lebten signifikant länger als 36% der Patienten mit multipler Hirnmetastasierung (8 vs. 3,3 Monate) [31].

Im Ergebnis ist festzustellen, dass die Anzahl der Hirnmetastasen bei deren Diagnose einen unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben darstellt. Der Beweis hierfür kann durch mehrere Studien geführt werden. Patienten mit singulärer Hirnmetastasierung haben ein signifikant längeres medianes Überleben.

Die vorliegende Studie kann dies bestätigen, da sich in der univariaten und multivariaten Analyse eine signifikant längere Überlebenszeit für Patienten mit einer oder zwei Hirnmetastasen zeigte.

Weiterhin ist anzumerken, dass die Anzahl der Hirnmetastasen einen entscheidenden Faktor in der Therapieplanung der einzelnen Patienten darstellt. Singuläre Hirnmetastasen können operiert werden, wenn sie zugänglich sind; maximal 4 kleine ( $< 2,5$  cm) Hirnmetastasen können stereotaktisch bestrahlt werden. Beide Therapien stellen in der multivariaten Analyse einen signifikanten Prognosefaktor für das Gesamtüberleben dar, wenn sie Teil des primären Behandlungskonzeptes sind. Unter den sieben langzeitüberlebenden Patienten dieser Studie hatten vier Patienten singuläre

Hirnmetastasen, zwei Patienten zwei und ein Patient drei Hirnmetastasen bei Diagnosestellung. Fünf der sieben Patienten erhielten primär ausschließlich lokale Therapieverfahren (n=2) oder in Kombination mit systemischer Therapie (n=3). Das mediane Überleben dieser Patienten lag bei 97 Monaten.

### **Therapien der Hirnmetastasierung**

Laut Fife et al. stellt die Therapiemodalität den wichtigsten Prognosefaktor für ein verlängertes Gesamtüberleben dar [26]. Folgende Therapiemodalitäten kamen zur Behandlung von Hirnmetastasen in Betracht: Operation, Stereotaxie, Ganzhirnbestrahlung, systemische Therapie und symptomatische Therapie.

Da Operation und Stereotaxie in bisherigen Studien vergleichbare Ergebnisse erzielten [12; 31; 45], wurden diese Patientengruppen unter „lokaler Therapie“ zusammengefasst. Jedoch unterscheiden sich beide Therapien hinsichtlich ihrer Indikationen. Eine Operation wird bei einzelnen, oft großen (>3 cm), operativ zugänglichen Metastasen durchgeführt; eine Stereotaxie kann bei bis zu 4 kleinen (<2,5 cm) Metastasen, welche operativ nicht zugänglich sind, angewendet werden. Außerdem zeigt die Stereotaxie eine geringere Morbidität und Toxizität, weil das allgemeine Operationsrisiko entfällt und keine Vollnarkose nötig ist [18; 47].

Ein lokales Therapieverfahren erhielten 46 Patienten dieser Studie. Diese Patienten zeigten ein statistisch signifikant verlängertes Überleben gegenüber Patienten ohne lokale Therapie (medianes Überleben: 6,9 vs. 2,6 Monate;  $p < 0,001$ ). Patienten (n=42), deren primäres Therapiekonzept lokale Therapieverfahren enthielt, überlebten signifikant fast median 5 Monate länger gegenüber solchen, welche primär ohne lokale Therapien behandelt wurden (7,5 vs. 2,8 Monate;  $p < 0,001$ ).

Die Bedeutung lokaler Therapieverfahren in der Behandlung von Hirnmetastasen bei Melanompatienten konnte in mehreren Studien demonstriert werden [12; 31; 45]. Die Studien von Staudt et al. und Raizer et al. zeigten mediane Überlebenszeiten von 9-10 Monaten nach lokalen Therapieverfahren [12; 31]. Fife et al. berichteten von 8,7 Monaten medianer Überlebenszeit bei 47 behandelten Patienten nach operativer Therapie [26]. Alle Studien konnten einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Patienten, welche mit lokalen Therapieverfahren behandelt wurden, nachweisen. Dieses Ergebnis kann durch die Hallenser Studie bestätigt werden. Jedoch ist zu beachten, dass diese Therapieverfahren maßgeblich durch die Anzahl der Hirnfiliae bestimmt sind. Der

Überlebensvorteil resultiert zum einen aus der begrenzten Anzahl der Hirnmetastasen, zum anderen aus der Effektivität dieser Therapien.

In der zugrundeliegenden Studie wurden alle Patienten, welche entweder mit Temozolomid oder Fotemustin oder einer Kombination beider Substanzen behandelt wurden, in einer Gruppe zusammengefasst.

Mittels systemischer Therapie wurden 55 Patienten dieser Studie behandelt und lebten signifikant 2 Monaten länger (5,1 vs. 3,1 Monate;  $p=0,002$ ).

Raizer et. al konnten eine Verdopplung des medianen Überlebens von 4 auf 8 Monate unter systemischer Therapie (Temozolomid) verzeichnen; der Unterschied war sowohl in der univariaten als auch multivariaten Analyse statistisch signifikant [31]. Meier et al. und Davies et al. beschrieben einen Trend (Meier:  $p=0,052$ ; Davies:  $p=0,07$ ) für ein verlängertes Überleben bei Patienten mit Temozolomid-Therapie gegenüber anderen Chemotherapeutika [10; 84].

Im Vergleich zu Raizer et al. lebten Patienten der Hallenser Studie mit systemischer Therapie ca. 3 Monate kürzer (8 vs. 5,1 Monate). Dies kann auf eine geringere Fallzahl dieser Studie zurückgeführt werden.

Interessanterweise können zwei Studien einem möglichen protektiven Effekt von Temozolomid und Fotemustin (jeweils vs. Dacarbazin) hinsichtlich der Entwicklung von Hirnmetastasen bei Melanompatienten mit extrazerebralen Metastasen, welche auf die Chemotherapie ansprachen, verzeichnen [60; 85]. Eine weitere Studie konnte die Reduktion des Auftretens von Hirnmetastasen unter Temozolomid bei Patienten mit Stadium IV nicht bestätigen [86], so dass weitere große randomisierte Studien diesbezüglich nötig sind.

Eine Ganzhirnbestrahlung erhielten 45% aller Patienten dieser Studie. Diese lebten median 1,3 Monate länger als Patienten ohne Ganzhirnbestrahlung (4,8 vs. 3,5 Monate). Jedoch konnte in der univariaten Analyse keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden ( $p=0,85$ ).

Mehrere Studien berichten über ähnliche Überlebenszeiten zwischen 3,4 und 4 Monaten [12; 26; 31]. Der Zugewinn medianer Überlebenszeit betrug maximal 3 Monate (von 1 Monat auf 4 Monate) [12]. Gleich der vorliegenden Studie konnte keine dieser Studien einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil aufweisen.

Die mediane Überlebenszeit unter Ganzhirnbestrahlung der aufgeführten Studien sowie der eigenen Studie entspricht der durchschnittlichen Überlebenszeit von Patienten mit Hirnmetastasen.

Die Durchführung einer Ganzhirnbestrahlung dauert meist 2 Wochen. Häufige Nebenwirkungen der Behandlung sind Fatigue, Alopezie sowie Beeinträchtigung des Gedächtnisses [50]. Dies wiederum könnte psychische Effekte nach sich ziehen. Ein neuer Ansatz zur Minimierung der Nebenwirkungen wäre, den Hippocampus während der Bestrahlung zu schonen [41]. Es bleibt unklar, ob Patienten mit infauster Prognose von dieser Therapie profitieren könnten, da bisher keine statistisch signifikante Verlängerung des Überlebens unter Ganzhirnbestrahlung nachgewiesen werden konnte und die Nebenwirkungen der Therapie in Betracht gezogen werden sollten. Nichtsdestotrotz konnte nach einer Ganzhirnbestrahlung eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik beobachtet werden [48].

Patienten mit Hirnmetastasen erhalten häufig multimodale Therapien, so dass in der vorliegenden Studie 8 verschiedene Therapiekonzepte sowohl in der Primär- als auch in der kompletten Therapie untersucht wurden. Die angewandten Primär- und kompletten Therapien stellten in der univariaten Analyse einen signifikanten Prognosefaktor für das Gesamtüberleben dar ( $p < 0,001$ ). Lokale Therapieverfahren (Operation und/oder Stereotaxie) wurden primär am häufigsten durchgeführt ( $n=26$ ). Dies könnte auf den hohen Anteil von Patienten mit singulärer Hirnmetastasierung ( $n=40$ ) zurückzuführen sein. Das mediane Überleben der 26 Patienten nach lokaler Therapie betrug 6,4 Monate.

Die häufigste Therapiemodalität der kompletten Therapie war hingegen eine Kombination aus Ganzhirnbestrahlung und systemischer Therapie ( $n=19$ , medianes Überleben: 4,7 Monate). Dies spiegelt den hohen Anteil multipler Hirnmetastasen bei 40% aller Patienten wider, welche für lokale Therapieverfahren ungeeignet sind. Außerdem wird ersichtlich, dass primäre lokale Therapieverfahren häufig nicht allein, sondern in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung oder systemischer Therapie eingesetzt werden.

Tabelle 24 zeigt eine Übersicht des medianen Überlebens in Abhängigkeit der angewandten Therapien der Studien von Fife et al., Staudt et al. und Davies et al. im Vergleich zur Hallenser Studie.

Tabelle 24: medianes Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Therapiemodalitäten [10; 12; 26]

Therapie	<i>Fife et al.</i>		<i>Staudt et al.</i>		<i>Davies et al.</i>		<i>eigene Daten</i>	
	med. ÜL (Mon.)	n=	med. ÜL (Mon.)	n=	med. ÜL (Mon.)	n=	med. ÜL (Mon.) <sup>1</sup>	n=
GHB	3,4	236	4	122	3,86	116	3,2	10
syst. Th.	-		3	28	4,64	55	3,25	14
lokale Th.	8,7 <sup>3</sup>	47	9	94	7,7 <sup>2</sup> -9,8 <sup>3</sup>	111	6,36	26
GHB+syst. Th.	-		-		-		4,06	18
GHB+lok. Th.	8,9 <sup>3</sup>	158	-		-		8,2	5
syst.+lok. Th.	-		-		-		12,66	8
Tripletherapie	-		-		-		2,03	3
keine Th.	2,1	210	1	12	1,22	35	1,46	16

<sup>1</sup> Primärtherapie, <sup>2</sup> Stereotaxie, <sup>3</sup> Operation, ÜL: Überleben, Mon.: Monate, GHB: Ganzhirnbestrahlung, syst.: systemische, lok.: lokale, Th.: Therapie

Hierbei wird deutlich, dass die medianen Überlebenszeiten von Patienten mit Ganzhirnbestrahlung und Patienten ohne Therapie aller 4 Studien vergleichbar sind. Hinsichtlich des medianen Überlebens nach lokalen Therapieverfahren bilden sich jedoch Unterschiede heraus. Patienten der Studien von Fife et al., Staudt et al. und Davies et al. lebten median mindestens 2 Monate länger im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung (medianes Überleben: 6,4 Monate). Die mediane Überlebenszeit von 8,2 Monaten (n=5) nach einer Kombination aus lokaler Therapie und Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie ist mit den Daten von Fife et al. vergleichbar. Es ist jedoch zu beachten, dass Fife et al. nur Patienten mit Operation und Ganzhirnbestrahlung beleuchtete.

Patienten, welche primär eine Ganzhirnbestrahlung oder systemische Therapie erhielten, lebten median fast 2 Monate länger als Patienten ohne Therapie (3,2 Monate vs. 1,5 Monate; Tabelle 23). Es ist jedoch unklar, ob dies aus den Therapieeffekten selbst resultiert oder ob eine Selektion von Patienten mit besserem Allgemeinzustand vorlag, um diese Therapien erhalten zu können.

Im Vergleich der kompletten Therapien überlebten Patienten mit lokaler und systemischer Therapie median am längsten (14,2 Monate; n=15), gefolgt von Patienten mit einer Tripletherapie (7,95 Monaten; n=12). Es sollte jedoch beachtet werden, dass Patienten eine gewisse Zeit überleben müssen, um all diese 3 Therapieformen erhalten zu können.



Nach einer Ganzhirnbestrahlung und lokaler Therapie (als komplette Therapie) konnte ein medianes Überleben von 5,56 Monaten beobachtet werden. An dieser Stelle wird deutlich, dass lokale Therapieverfahren in Kombination mit systemischer Therapie und/oder Ganzhirnbestrahlung als komplette Therapie geeignet sind.

Im Ergebnis der Primär- und kompletten Therapie konnten Patienten mit lokaler und systemischer Therapie das längste mediane Überleben von 12,66 Monaten (Primärtherapie, n=8) bzw. 14,2 Monaten (komplette Therapie, n=15) erzielen. Jedoch sind neben der Effektivität der Therapien auch Selektionsvorteile dieser Patientengruppe zu berücksichtigen. Patienten mit einzelnen Hirnmetastasen, kontrollierter extrakranieller Metastasierung und gutem Allgemeinzustand können operiert oder stereotaktisch bestrahlt werden, so dass diese Patientengruppe zusätzlich von der Effektivität der „aggressiven“ lokalen Therapien profitieren kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass lokale Therapieverfahren allein oder in Kombination mit systemischer Therapie oder Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie überlegen sind.

#### **Weitere Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben (ohne statistische Signifikanz)**

In zwei großen retrospektiven Studien wurde der signifikante Einfluss des LDH-Wertes für das Gesamtüberleben beschrieben [12; 25]. Patienten mit erhöhtem LDH-Wert lebten median 3 Monate kürzer als Patienten mit normalen LDH-Werten. In der vorliegenden Studie konnte aufgrund geringer Daten keine unabhängige Signifikanz erreicht werden ( $p=0,110$ ).

Weiterhin konnte der Einfluss neurologischer Symptome auf das Überleben nicht bestätigt werden ( $p=0,52$ ). Bottoni et al. und Raizer et al. zeigten einen Überlebensvorteil für asymptomatische Patienten, da diese meist kleinere Hirnmetastasen und in geringerer Anzahl aufwiesen [29; 31]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit kranialer Bildgebung als Teil von Staging-Untersuchungen bei Melanompatienten, um bei asymptomatischen Patienten kleine Hirnmetastasen frühzeitig zu erkennen, so dass diese Patienten von lokalen Therapieverfahren profitieren können.

Im Gegensatz zu mehreren Studien konnte in der Hallenser Studie kein statistisch signifikanter Einfluss des Patientenalters ( $p=0,28$ ) erhoben werden [12; 13; 26; 31]. Außerdem konnte kein Einfluss von angewandter Systemtherapie vor Diagnose der Hirnfiliae für das Gesamtüberleben beobachtet werden ( $p=0,750$ ). Inwiefern eine

Systemtherapie das Auftreten von Hirnmetastasen beeinflussen könnte, wurde nicht untersucht.

#### 5.3.4 Betrachtung des Gesamtkollektivs: multivariate Analyse des Gesamtüberlebens

In der multivariaten Analyse mittels Cox-Regression konnten folgende statistisch signifikante unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben demonstriert werden: Anzahl der Hirnmetastasen bei deren Erstdiagnose, Anwendung lokaler Therapien im primären Therapiekonzept und das Vorhandensein extrazerebraler Metastasen vor Diagnose der Hirnfiliae.

Dass die Anzahl der Hirnmetastasen einen bedeutenden unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben darstellt, wurde in mehreren großen retrospektiven Studien beobachtet. Sperduto et al. (481 Patienten) definierte den GPA-Score für Melanompatienten anhand des Karnofsky-Index und der Anzahl der HM [33]. Raizer et al. (355 Patienten) wiesen folgende unabhängige Prognosefaktoren nach: Anzahl der HM, Alter, Vorhandensein extrakranieller Metastasen und neurologischer Symptome [31]. Davies et al. (330 Patienten) definierten, neben der Entwicklung von HM nach systemischer Therapie aufgrund extrakranieller Metastasen und dem Diagnosedatum der HM (vor/nach 1996), die Anzahl der HM als unabhängige Prognosefaktoren [10]. Die größte Studie mit 692 Patienten von Eigentler et al. definierte folgende unabhängige Prognosefaktoren: LDH-Wert, Karnofsky-Index, Behandlung einzelner HM und die Anzahl der HM bei Diagnosestellung [25].

Bei genauer Inspektion der Langzeitüberlebenden dieser Studie wird deutlich, dass 5 der 7 Patienten primär lokale Therapieverfahren allein oder in Kombination erhielten. Dies untermauert das Ergebnis, dass primär lokale Therapieverfahren zu signifikant verlängertem Überleben führen. Des Weiteren konnte in mehreren Studien der signifikante Einfluss lokaler Therapieverfahren in multivariaten Analysen beobachtet werden [12; 26; 31; 83; 84].

Der Einfluss extrazerebraler Metastasen vor Diagnosestellung der Hirnfiliae konnte bisher in keiner Studie nachgewiesen werden. Zwei Studien beschrieben einen Einfluss extrakranieller Metastasen im Allgemeinen [13; 23]. Eine Studie schilderte den Einfluss von Knochenmetastasen auf das Gesamtüberleben [12].

### 5.3.5 Betrachtung des Gesamtkollektivs: extrazerebrale Metastasierung

In der univariaten Analyse erwies sich das Vorhandensein extrazerebraler Metastasen allgemein (unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens der Hirnfiliae betrachtet) als ein statistisch signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Patienten mit extrazerebraler Metastasierung (71%) lebten median ca. einen halben Monat kürzer (3,9 vs. 4,4 Monate;  $p=0,022$ ). Bei 25% aller Patienten konnten extrazerebrale Metastasen vor Diagnosestellung der Hirnfiliae beobachtet werden. Diese Patienten lebten signifikant kürzer im Vergleich zu Patienten, welche keine extrazerebralen Metastasen vor Hirnmetastasierung aufwiesen (3,16 vs. 4,6 Monate;  $p=0,038$ ). Der Einfluss extrazerebraler Metastasen wird in der Literatur unterschiedlich dargestellt. Eigentler et al. konnten keinen Unterschied hinsichtlich des Überlebens feststellen [25]. Drei andere Studien verzeichneten jedoch einen Überlebensvorteil für Patienten ohne extrazerebrale Metastasen [23; 26; 31]. Demzufolge ist die Prognose bei Patienten mit Hirnmetastasen auch von Ausmaß der extrakraniellen Metastasierung abhängig.

Patienten, welche vor Diagnose der Hirnfiliae einen extrazerebralen Progress erlitten, lebten minimal kürzer als Patienten ohne extrazerebralen Progress (4,8 vs. 5,1 Monate;  $p=0,035$ ). Interessanterweise galt dies nicht für Patienten ( $n=16$ ), bei denen der extrazerebrale Progress erst nach Diagnose der Hirnmetastasierung festgestellt werden konnte. Jene ( $n=16$ ) lebten median einen Monat länger (6 vs. 5 Monate,  $p=0,004$ .) als Patienten ohne extrazerebralen Progress. Jedoch wiesen 69% der Patienten mit verlängertem Überleben 1-2 Hirnmetastasen bei Diagnosestellung auf. Dies wiederum könnte das Überleben der 16 Patienten positiv beeinflusst haben.

Patienten, deren extrazerebrale Situation weder vor noch nach Diagnosestellung der Hirnmetastasierung beurteilt werden konnte, zeigten das kürzeste mediane Überleben von 3,1 bzw. 3,2 Monaten. Dies impliziert, dass diese Patienten möglicherweise in einem sehr schlechten Allgemeinzustand waren und keine weitere Bildgebung erhalten konnten. Zusammenfassend lag das mediane Überleben bei Patienten mit extrazerebralem Progress zwischen 5 und 6 Monaten. Die Daten legen nahe, dass extrazerebrale Metastasen bzw. deren Progress mit einem kürzeren Überleben assoziiert sind. Allerdings konnte in der Hallenser Studie die genaue Todesursache nicht dokumentiert werden, so dass nicht beurteilt werden kann, ob Patienten durch einen systemischen Progress oder neurologische Ursachen verstarben. An dieser Stelle wird deutlich, dass Patienten ohne

extrazerebrale Metastasen eher aufgrund eines intrazerebralen Progresses starben und Patienten mit extrazerebralen Metastasen durch systemischen und intrazerebralen Progress.

### 5.3.6 Subgruppenanalyse: Patienten mit multipler Metastasierung

Bei 35 Patienten dieser Studie traten multiple Hirnmetastasen auf. Unter diesen wurden 27 Patienten entweder mit einer Ganzhirnbestrahlung, einer systemischen Therapie oder einer Kombination beider behandelt, 8 Patienten lehnten eine Behandlung gänzlich ab. Hinsichtlich des verlängerten medianen Überlebens zeigte sich ein Trend ( $p=0,058$ ) in der Primärtherapie für Patienten mit Ganzhirnbestrahlung (3,6 Monate) oder Ganzhirnbestrahlung plus systemischer Therapie (3,8 Monate). Die angewandte komplette Therapie stellte in der univariaten Analyse einen signifikanten Prognosefaktor für das Überleben von Patienten mit multipler Metastasierung dar ( $p=0,007$ ). Am längsten überlebten Patienten mit einer Kombination aus Ganzhirnbestrahlung und systemischer Therapie (3,8 Monate,  $n=13$ ), gefolgt von Patienten mit alleiniger Ganzhirnbestrahlung (3,6 Monate,  $n=5$ ). Offensichtlich scheint diese Kombination nur einen minimalen positiven Effekt (+0,2 Monate) in Bezug auf das Überleben zu haben, so dass Nebenwirkungen der systemischen Therapie beachtet werden sollten. Dies konnte auch in weiteren Studien beobachtet werden [76; 78]. Zusammenfassend betrachtet ist eine alleinige Ganzhirnbestrahlung für Patienten mit multipler Metastasierung am ehesten geeignet und sollte, laut S3-Leitlinie, bei Patienten mit multipler symptomatischer Hirnmetastasierung und Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten angeboten werden [1]. Die Vorteile der Ganzhirnbestrahlung sind eine schnelle Besserung neurologischer Symptome und Verbesserung der Lebensqualität [53].

Der Einfluss von systemischer Therapie oder Ganzhirnbestrahlung plus systemischer Therapie auf die intrakranielle Tumorkontrolle aller Patienten mit multipler Hirnmetastasierung erwies sich als nicht signifikant ( $p=0,23$ ). Jedoch ist zu beachten, dass die Häufigkeit der Bildgebung nach Therapie von der angewandten Therapieform abhängt.

### 5.3.7 Betrachtung des Gesamtkollektivs: intrakranielle Tumorkontrolle

Die intrakranielle Tumorkontrolle (mittels cCT oder MRT) nach der Therapie konnte bei 58 Patienten dieser Studie beurteilt werden und stellte einen signifikanten Prognosefaktor für das Gesamtüberleben dar ( $p=0,004$ ). Bei 28 Patienten konnte bis zur letzten vorhandenen Bildgebung eine intrakranielle Tumorkontrolle verzeichnet werden. Diese Patienten lebten median doppelt so lang wie solche mit intrakraniellen Progress (10 vs. 5 Monate).

Die Korrelation zwischen intrazerebralem Ansprechen der Therapie und verlängertem Überleben wurde in mehreren Studien beschrieben [12; 25; 29]. In der Studie von Eigentler et al. (692 Patienten) überlebten Patienten mit intrazerebralem Progress lediglich 4 Monate; Patienten mit „stable disease“ oder kompletter Remission 9-13 Monate [25].

Zusammenfassend betrachtet sind die Überlebenszeiten bei Progress oder intrakranieller Tumorkontrolle mit den Daten der Literatur vergleichbar. Dass Patienten mit intrakranieller Tumorkontrolle einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil haben, kann durch die ermittelten Daten der vorliegenden Studie bestätigt werden.

### 5.3.8 Lokale Tumorkontrolle einzelner Hirnmetastasen nach Therapie bei Patienten mit bildgebender Verlaufsdagnostik

Nach 3,6 Monaten zeigten 50% der 72 separat untersuchten Hirnmetastasen eine lokale Tumorkontrolle bzw. 50% einen Tumorprogress. Dabei sind jegliche Therapien und verschiedene Möglichkeiten der Bildgebung (cCT oder MRT) nach der Therapie zu beachten. Mathieu et al. (507 Metastasen) beobachteten eine mediane Dauer von 2,9 Monaten bis zum Auftreten eines Progresses [87]; Samlowksi et al. (754 Metastasen) eine mediane Ansprechdauer von 10,2 Monaten [45]. Alle Metastasen beider Studien wurden mindestens stereotaktisch behandelt. Die Effektivität der Stereotaxie könnte die lange mediane Ansprechdauer in der Studie von Samlowski et al. maßgeblich beeinflusst haben. Einen signifikanten Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle in der Hallenser Studie nahm die Durchführung einer Operation in der angewandten Primärtherapie ( $p=0,02$ ). Bei 34 operativ behandelten Hirnmetastasen konnte eine signifikant längere mediane lokale Tumorkontrolle von 3 Monaten verzeichnet werden (39 Metastasen ohne OP, mediane lokale Tumorkontrolle 2,3 Monate).

Des Weiteren beeinflusste die angewandte Primärtherapie die lokale Tumorkontrolle signifikant ( $p=0,011$ ). Nach einer Kombination aus lokalen Therapieverfahren und

systemischer Therapie konnte die längste mediane lokale Tumorkontrolle von 11,06 Monaten beobachtet werden (n=8); nach alleiniger Ganzhirnbestrahlung (n=8) oder alleinigen lokalen Therapieverfahren (n=31) betrug die mediane lokale Tumorkontrolle hingegen nur 3 bzw. 2,6 Monate. An dieser Stelle sind jedoch unterschiedliche Metastasenzahlen zu berücksichtigen.

Lokale Therapieverfahren, welche in der Primärtherapie angewandt wurden, zeigten signifikante Unterschiede hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle (p=0,042). Eine Kombination aus Operation plus Stereotaxie führte zur längsten medianen lokalen Tumorkontrolle von 13,2 Monaten. Jedoch ist zu beachten, dass diese Kombination nur bei 6 Metastasen durchgeführt wurde. Operation (n=27) oder Stereotaxie (n=14) allein konnten mediane lokale Tumorkontrollen von 2,7 bzw. 2,5 Monaten erzielen.

Laut Hartford et al. stellt die Größe der Hirnmetastase einen wichtigen Einflussfaktor bezüglich der lokalen Tumorkontrolle dar [80]. Dies konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Außerdem konnte kein Unterschied in Abhängigkeit der Lage der Hirnmetastasen beobachtet werden. Im Allgemeinen werden supratentorielle Hirnmetastasen eher operativ und infratentorielle Hirnmetastasen eher stereotaktisch behandelt, da sie operativ schwer zugänglich sind. Dies unterstreicht, dass beide Therapien hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle gleichwertige Ergebnisse verzeichnen konnten.

## **5.4 Limitationen der Arbeit**

Aufgrund des retrospektiven Charakters der vorliegenden Studie ist die Aussagekraft der Ergebnisse begrenzt. Außerdem war eine genaue Erhebung der Todesursache nicht möglich, so dass kein kausaler Zusammenhang zwischen Therapie und Überleben festgestellt werden konnte.

Die Datenlage des Karnofsky-Index und S100B-Wertes erwies sich als unvollständig, so dass diese Parameter nicht untersucht werden konnten. Demzufolge war die Erhebung der RPA-Klassen oder GPA-Scores nicht möglich. Inwiefern diese Scores prognostischen Wert für das Überleben haben, konnte nicht analysiert werden. In 2 Studien konnten der signifikante Einfluss des Karnofsky-Index, des S100B-Wertes und der RPA-Klassen für das Gesamtüberleben bei Melanompatienten mit Hirnmetastasen nachgewiesen werden [12; 25]. Dies kann anhand der Halleneser Studie nicht beurteilt werden.

Alle Patienten, welche weder Ganzhirnbestrahlung, lokale Therapieverfahren noch Chemotherapie erhielten, wurden in der Patientengruppe „keine Therapie“ zusammengefasst. Ob Glukokortikoide oder supportive Maßnahmen das Überleben dieser Patientengruppe beeinflusst haben könnten, wurde in der zugrunde liegenden Arbeit nicht untersucht.

## 5.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend betrachtet konnte eine Kombination aus systemischer und lokaler Therapie sowohl das längste mediane Gesamtüberleben aller Patienten als auch die längste mediane Tumorkontrolle einzeln betrachteter Hirnmetastasen erzielen.

Da der Nutzen einer Ganzhirnbestrahlung nach lokalen Therapieverfahren kontrovers diskutiert wird und bisher kein offizielles Therapieregime vorhanden ist, werden prospektive randomisierte Studien diesbezüglich dringend gebraucht. Eine mögliche Antwort könnte die Phase-III Studie aus Australien und Neuseeland geben, deren Rekrutierung 2016 abgeschlossen sein soll [74].

Das wachsende Verständnis für die molekularen Grundlagen des Melanoms, seiner Entstehung und seiner zellulären Signalwege ermöglichte die Entwicklung neuer Substanzen. Die Entdeckung der BRAF- und NRAS-Mutationen in 58% aller primären malignen Melanome und in 70% der Hirnmetastasen von Melanompatienten (48% BRAF, 22% NRAS) trug maßgeblich zur Etablierung von BRAF-Inhibitoren bei [88]. Der selektive BRAF-Inhibitor Vemurafenib wurde im Februar 2012 für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom sowie nachgewiesener V600E-Mutation auf dem europäischen Markt zugelassen. Dummer et al. verzeichneten bei 10 von 24 Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen unter Vemurafenib eine partielle Remission intra- und extrakranieller Metastasen [89]. Weitere Ergebnisse sind von der Phase-II-Studie zu erwarten, welche Melanompatienten mit Hirnmetastasen in den USA untersucht [90]. Rochet et al. beschrieben in einem Fallbericht die erfolgreiche Anwendung von Vemurafenib bei einer 16-jährigen Melanompatientin mit BRAF-V600E –Mutation und symptomatischen Hirnmetastasen [91]. Die Effektivität von Dabrafenib (selektiver BRAF-Inhibitor) konnte in der Phase-II-Studie BREAK-MB, welche 172 Melanompatienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen untersuchte, nachgewiesen werden. Die Gesamtansprechraten der Hirnmetastasierung (komplette+partielle Remission), das progresssfreie Überleben sowie das mediane Überleben stellten sich bei Patienten mit BRAF-V600E-Mutation höher dar als bei Patienten mit V600K-Mutation [92]. Der humanisierte CTLA-4-Antikörper Ipilimumab ist seit Juli 2011 für Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierten) Melanom zugelassen. In der Phase-III-Studie (Zulassungsstudie), welche 676 vorbehandelte Patienten (82 Patienten mit stabiler



Hirnmetastasierung) einschloss, konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit Ipilimumab-Therapie gegenüber Patienten mit gp-100-Therapie beobachtet werden (medianes ÜL: 10,1 vs. 6,4 Monate). Zwischen den beiden Ipilimumab-Gruppen (Ipilimumab allein oder in Kombination mit gp-100) erwies sich kein signifikanter Unterschied [93]. 2 weitere Studien beschrieben die Wirksamkeit von Ipilimumab bei nicht steroidpflichtigen Patienten mit kleinen asymptomatischen Hirnmetastasen [94; 95]. Eine prospektive Studie (77 Patienten) zeigte ein medianes Überleben von 21,3 Monaten nach Anwendung von Ipilimumab und Stereotaxie [96].

Keine dieser neuen Substanzen konnte in der vorliegenden Studie untersucht werden. Sie stellen jedoch eine große Hoffnung dar, die Therapie des metastasierten malignen Melanoms im Sinne einer „targeted therapy“ revolutionieren zu können.

## 6. Zusammenfassung

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, potentielle Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben bei Patienten mit zerebral metastasiertem malignen Melanom zu untersuchen. Des Weiteren sollten wichtige Einflussgrößen auf die lokale Tumorkontrolle einzelner Hirnmetastasen mit bildgebender Verlaufsdagnostik identifiziert werden.

Im Zeitraum zwischen April 1992 und Oktober 2011 wurde am Universitätsklinikum Halle bei 100 Patienten mit malignem Melanom mindestens eine Hirnmetastase diagnostiziert (53% der Fälle mit 1-2 Hirnmetastasen; 47% mit  $\geq 3$  Hirnmetastasen). Folgende primäre sowie komplette Therapiekonzepte wurden untersucht: alleinige Ganzhirnbestrahlung (10%/10%), alleinige systemische Therapie mit Temozolomid und/oder Fotemustin (14%/9%), alleinige lokale Therapie (26%/16%), Kombination aus Ganzhirnbestrahlung und systemischer Therapie (18%/19%), Kombination aus lokaler Therapie und Ganzhirnbestrahlung (5%/3%), Kombination aus lokaler und systemischer Therapie (8%/15%) und Tripletherapie aus Ganzhirnbestrahlung, lokaler Therapie und systemischer Therapie (3%/12%). Von allen Patienten lehnten 16% (primär und komplett) eine Behandlung gänzlich ab. In die Analyse der Subgruppe mit multipler Hirnmetastasierung wurden 35 Patienten einbezogen, bei welchen in 14% der Fälle eine alleinige Ganzhirnbestrahlung, in 23% eine systemische Therapie, in 40% eine Kombination aus Ganzhirnbestrahlung und systemischer Therapie und in 23% der Fälle keine Therapie durchgeführt wurde. Hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle wurden insgesamt 72 Hirnmetastasen von 37 Patienten separat betrachtet.

Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten ab Erstdiagnose der zerebralen Metastasierung betrug 4 Monate; die 1-Jahres-Überlebensrate 21%. Folgende statistisch signifikante unabhängige Prognosefaktoren bezüglich des Gesamtüberlebens ergaben sich aus der multivariaten Analyse: Anzahl der Hirnmetastasen bei deren Erstdiagnose ( $p=0,004$ ), Anwendung lokaler Therapien im primären Therapiekonzept ( $p=0,035$ ) und das Vorhandensein extrazerebraler Metastasen vor Diagnose der Hirnfiliae ( $p=0,035$ ). Das Sterberisiko für Patienten mit  $>2$  Hirnmetastasen war 2,21-fach erhöht im Vergleich zu Patienten mit weniger als 2 Hirnmetastasen. Patienten, welche ohne lokales Therapieverfahren in der Primärtherapie behandelt wurden, zeigten ein 1,82-fach erhöhtes

Sterberisiko im Vergleich zu der Patientengruppe mit primären lokalen Therapieverfahren. Des Weiteren wiesen Patienten ohne extrazerebrale Metastasierung vor Diagnose der Hirnfiliae ein 0,6-fach niedrigeres Sterberisiko im Vergleich zu Patienten mit extrazerebraler Metastasierung auf.

Die Anzahl der Hirnfiliae bei Diagnosestellung erwies sich als signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ( $p < 0,001$ ; univariat). Patienten mit einer oder zwei Hirnfiliae überlebten median 6,5 Monate; Patienten mit  $\geq 3$  Hirnfiliae median lediglich 2,6 Monate. Die Konzepte der Primär- und kompletten Therapie führten zu einem signifikant unterschiedlichen Überleben ( $p < 0,001$ ; univariat): Patienten mit lokaler und systemischer Therapie erzielten das längste mediane Überleben von 12,7 Monaten (Primärtherapie,  $n=8$ ) bzw. 14,2 Monaten (komplette Therapie,  $n=15$ ). Die Patientengruppe mit primärer lokaler Therapie und Ganzhirnbestrahlung erreichte 8,2 Monate ( $n=5$ ), mit alleiniger lokaler Therapie 6,4 Monate ( $n=26$ ). Patienten, welche eine Tripletherapie als komplettes Therapiekonzept erhielten, überlebten median 8 Monate ( $n=12$ ).

Die intrakranielle Tumorkontrolle (mittels cCT oder MRT) nach einer Therapie konnte bei 58 Patienten dieser Studie beurteilt werden und stellte einen signifikanten Prognosefaktor für das Gesamtüberleben dar ( $p=0,004$ ; univariat). Patienten ( $n=28$ ), bei welchen bis zur letzten vorhandenen Bildgebung eine intrakranielle Tumorkontrolle verzeichnet werden konnte, lebten doppelt so lang wie Patienten ( $n=30$ ) mit intrazerebralen Progress (10 vs. 5 Monate).

In der Subgruppenanalyse der Patienten mit multipler Hirnmetastasierung stellte die angewandte komplette Therapie einen signifikanten Prognosefaktor für das Überleben dieser Patienten dar ( $p=0,007$ ; univariat). Eine Kombination aus Ganzhirnbestrahlung und systemischer Therapie führte zu einem medianen Überleben von 3,8 Monaten ( $n=13$ ), eine alleinige Ganzhirnbestrahlung zu 3,6 Monaten ( $n=5$ ).

Nach 3,56 Monaten zeigten 50% der 72 separat untersuchten Hirnmetastasen eine lokale Tumorkontrolle bzw. 50% einen Tumorprogress. Folgende Parameter waren signifikant mit lokaler Tumorkontrolle assoziiert: angewandte Primärtherapie ( $p=0,011$ ), lokale Therapieverfahren in der Primärtherapie ( $p=0,042$ ) und die Durchführung einer primären Operation ( $p=0,020$ ). Bei primärer Kombination aus lokaler und systemischer Therapie konnte eine mediane lokale Tumorkontrolle von 11,1 Monaten, bei Kombination von Operation und Stereotaxie von 13,2 Monaten erreicht werden. Alle primär operierten Hirnmetastasen zeigten eine statistisch signifikant verlängerte lokale Tumorkontrolle von 3 Monaten (vs. 2,3 Monate ohne Operation).

Bei Patienten mit zerebral metastasiertem malignen Melanom wird das längste mediane Überleben erreicht, wenn sowohl lokale Therapieverfahren (Operation und/oder stereotaktische Bestrahlung) als auch systemische Therapien Elemente des primären und kompletten Therapiekonzeptes sind. Neben der Effektivität der Therapie sind hierbei auch Selektionseffekte zu berücksichtigen. Das beste Überleben bei Melanompatienten mit multipler Hirnmetastasierung kann am ehesten durch eine Ganzhirnbestrahlung erreicht werden. Eine zusätzliche systemische Therapie führte zu einem minimalen positiven Effekt (+0,2 Monate) in Bezug auf das Überleben, so dass Nebenwirkungen der systemischen Therapie beachtet werden sollten. Die längste mediane Tumorkontrolle einzeln betrachteter Hirnmetastasen konnte nach einer Primärtherapie aus lokaler und systemischer Therapie beobachtet werden. An dieser Stelle sollte jedoch die geringe Metastasenzahl (n=8) berücksichtigt werden.

Zusammenfassend betrachtet konnte eine Kombination aus systemischer und lokaler Therapie sowohl das längste mediane Gesamtüberleben aller Patienten als auch die längste mediane Tumorkontrolle einzeln betrachteter Hirnmetastasen erzielen.

## 7. Literatur

- 1 S3 Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms"; Version 1.1 - Februar 2013 AWMF-Register-Nummer: 032-024OL. Gültigkeit: 31.12.2015. <http://www.krebsgesellschaft.de/download/s3-melanom-ol-langversion-v1.1.pdf>. Zugegriffen: 19. März 2014.
- 2 Krebs in Deutschland 2009/2010; 9.Ausgabe, 2013. [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/ki\\_d\\_2013/krebs\\_in\\_deutschland\\_2013.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf?__blob=publicationFile). Zugegriffen: 27. Februar 2014.
- 3 Eigentler TK, Mügge L, Bembenek A, Garbe C (2007) Kutanes Melanom. *Der Hautarzt*. 10:885–898.
- 4 Held L, Eigentler TK, Meier F, Held M, Röcken M, Garbe C, Bauer J (2011) Onkogenetik des Melanoms: Grundlage für molekulare Diagnostik und Therapie. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 7:510–517.
- 5 Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, Grob J, Malvey J, Newton-Bishop J, Stratigos A, Pehamberger H, Eggermont AM (2012) Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012. *European Journal of Cancer*. 15:2375–2390.
- 6 Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom; Version 15 Februar - 2005. Gültigkeit: 31.01.2007. [http://www.krebsgesellschaft.de/download/leitlinie\\_melanom\\_ado\\_2005.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/leitlinie_melanom_ado_2005.pdf). Zugegriffen: 24. März 2014.
- 7 Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK (2009) Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol*. 36:6199–6206.
- 8 Eisemann N, Jansen L, Holleczek B, Waldmann A, Luttmann S, Emrich K, Hauschild A, Brenner H, Katalinic A (2012) Up-to-date results on survival of patients with melanoma in Germany. *The British journal of dermatology*. 3:606–612.
- 9 Garbe C, Terheyden P, Keilholz U, Kolbl O, Hauschild A (2008) Treatment of melanoma. *Dtsch Arztebl Int*. 49:845–851.
- 10 Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB, Papadopoulos N, Hwu W, Hwu P, Bedikian A (2011) Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer*. 8:1687–1696.
- 11 Tas F (2012) Metastatic behavior in melanoma: timing, pattern, survival, and influencing factors. *J Oncol*:e1–9 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22792102>).

- 12 Staudt M, Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Bamberg M, Tatagiba M, Brossart P, Garbe C (2010) Determinants of survival in patients with brain metastases from cutaneous melanoma. *British journal of cancer*. 8:1213–1218.
- 13 Zakrzewski J, Geraghty LN, Rose AE, Christos PJ, Mazumdar M, Polsky D, Shapiro R, Berman R, Darvishian F, Hernando E, Pavlick A, Osman I (2011) Clinical variables and primary tumor characteristics predictive of the development of melanoma brain metastases and post-brain metastases survival. *Cancer*. 8:1711–1720.
- 14 de la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM (1983) Patterned distribution of metastases from malignant melanoma in humans. *Cancer Res*. 7:3427–3433.
- 15 Fonkem E, Uhlmann EJ, Floyd SR, Mahadevan A, Kasper E, Eton O, Wong ET (2012) Melanoma brain metastasis: overview of current management and emerging targeted therapies. *Expert Rev Neurother*. 10:1207–1215.
- 16 Soffietti R, Trevisan E, Rudà R (2012) Targeted therapy in brain metastasis. *Curr Opin Oncol*. 6:679–686.
- 17 Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI (1999) Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 4:795–803.
- 18 S2k-Leitlinie "Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica"; aktueller Stand: September 2011. Gültigkeit: 30.09.2016. [www.awmf.org](http://www.awmf.org). Zugegriffen: 21. März 2014.
- 19 Steinbach J, Vordermark D, Gutzmer R (2013) ZNS-Metastasen - eine interdisziplinäre Herausforderung. *Onkologie*. S4:2–6.
- 20 Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB (2009) Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. *Cancer Control*. 3:248–255.
- 21 Marchan EM, Sheehan J (2012) Stereotactic radiosurgery of brain metastasis from melanoma. *Prog Neurol Surg*. 25:176–189.
- 22 Skibber JM, Soong SJ, Austin L, Balch CM, Sawaya RE (1996) Cranial irradiation after surgical excision of brain metastases in melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2:118–123.
- 23 Sampson JH, Carter, J H Jr, Friedman AH, Seigler HF (1998) Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg*. 1:11–20.
- 24 Weide B, Richter S, Büttner P, Leiter U, Forschner A, Bauer J, Held L, Eigentler TK, Meier F, Garbe C (2013) Serum S100B, lactate dehydrogenase and brain metastasis are prognostic factors in patients with distant melanoma metastasis and systemic therapy. *PLoS ONE*. 11:1–7.
- 25 Eigentler TK, Figl A, Krex D, Mohr P, Mauch C, Rass K, Bostroem A, Heese O, Koelbl O, Garbe C, Schadendorf D (2011) Number of metastases, serum lactate

- dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. *Cancer*. 8:1697–1703.
- 26 Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, Harman R, Petersen-Schaefer K, Zacest AC, Besser M, Milton GW, McCarthy WH, Thompson JF (2004) Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol*. 7:1293–1300.
  - 27 Hauswald H, Dittmar J, Habermehl D, Rieken S, Sterzing F, Debus J, Combs SE (2012) Efficacy and toxicity of whole brain radiotherapy in patients with multiple cerebral metastases from malignant melanoma. *Radiat Oncol*. 7:1–7.
  - 28 Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann R, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R (2008) Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. *Melanoma Res*. 1:61–67.
  - 29 Bottoni U, Clerico R, Paolino G, Ambrifi M, Corsetti P, Calvieri S (2013) Predictors and survival in patients with melanoma brain metastases. *Med Oncol*. 1:1–7.
  - 30 Jakob JA, Bassett, Roland L Jr, Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, Rohlf ML, Richard J, Gershenwald JE, Kim KB, Lazar AJ, Hwu P, Davies MA (2012) NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer*. 16:4014–4023.
  - 31 Raizer JJ, Hwu W, Panageas KS, Wilton A, Baldwin DE, Bailey E, Althann C von, Lamb LA, Alvarado G, Bilsky MH, Gutin PH (2008) Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. *Neuro-oncology*. 2:199–207.
  - 32 Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R (1997) Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 4:745–751.
  - 33 Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely, Jonathan P S, Sperduto CM, Lin N, Mehta M (2012) Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 4:419–425.
  - 34 Flanigan JC, Jilaveanu LB, Chiang VL, Kluger HM (2013) Advances in therapy for melanoma brain metastases. *Clinics in dermatology*. 3:264–281.
  - 35 Fertil B, Malaise EP (1985) Intrinsic radiosensitivity of human cell lines is correlated with radioresponsiveness of human tumors: analysis of 101 published survival curves. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 9:1699–1707.

- 36 Barranco SC, Romsdahl MM, Humphrey RM (1971) The radiation response of human malignant melanoma cells grown in vitro. *Cancer Res.* 6:830–833.
- 37 Murrell J, Board R (2013) The use of systemic therapies for the treatment of brain metastases in metastatic melanoma: opportunities and unanswered questions. *Cancer Treat. Rev.* 8:833–838.
- 38 Miller D, Zappala V, El Hindy N, Livingstone E, Schadendorf D, Sure U, Sandalcioglu IE (2013) Intracerebral metastases of malignant melanoma and their recurrences--a clinical analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 9:1721–1728.
- 39 Hanson PW, Elaimy AL, Lamoraux W, Demakas J, Fairbanks R, Mackay A, Taylor B, Cooke B, Thumma SR, Lee CM (2012) A concise review of the efficacy of stereotactic radiosurgery in the management of melanoma and renal cell carcinoma brain metastases. *World Journal of Surgical Oncology.* 10:1–4.
- 40 Fogarty GB, Hong A (2014) Radiation therapy for advanced and metastatic melanoma. *J Surg Oncol.* 4:370–375.
- 41 Hong A, Fogarty G, Izard MA (2012) The Role of Radiation Therapy in the Management of Metastatic Melanoma in the Brain. *Int J Surg Oncol.* 1:1–6.
- 42 Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N (2000) 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.* 2:291–298.
- 43 Clarke JW, Register S, McGregor JM, Grecula JC, Mayr NA, Wang JZ, Li K, Gupta N, Kendra KL, Olencki TE, Cavaliere R, Sarkar A, Lo SS (2010) Stereotactic radiosurgery with or without whole brain radiotherapy for patients with a single radioresistant brain metastasis. *Am J Clin Oncol.* 1:70–74.
- 44 Liew DN, Kano H, Kondziolka D, Mathieu D, Niranjana A, Flickinger JC, Kirkwood JM, Tarhini A, Moschos S, Lunsford LD (2011) Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. *Clinical article. J. Neurosurg.* 3:769–779.
- 45 Samlowski WE, Watson GA, Wang M, Rao G, Klimo P, JR, Boucher K, Shrieve DC, Jensen RL (2007) Multimodality treatment of melanoma brain metastases incorporating stereotactic radiosurgery (SRS). *Cancer.* 9:1855–1862.
- 46 Swinson BM, Friedman WA (2008) Linear accelerator stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors: 17 years of experience at the University of Florida. *Neurosurgery.* 5:1018–1032.
- 47 Ugurel S, Becker JC (2011) Therapie des inoperabel metastasierten Melanoms. *Hautarzt.* 6:423–429.
- 48 Morris SL, Low SH, A'Hern RP, Eisen TG, Gore ME, Nutting CM, Harrington KJ (2004) A prognostic index that predicts outcome following palliative whole brain radiotherapy for patients with metastatic malignant melanoma. *Br J Cancer.* 5:829–833.



- 49 Rades D, Heisterkamp C, Huttenlocher S, Bohlen G, Dunst J, Haatanen T, Schild SE (2010) Dose escalation of whole-brain radiotherapy for brain metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2:537–541.
- 50 Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, Arbuckle RB, Swint JM, Shiu AS, Maor MH, Meyers CA (2009) Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 11:1037–1044.
- 51 Gibney GT, Forsyth PA, Sondak VK (2012) Melanoma in the brain: biology and therapeutic options. *Melanoma Res.* 3:177–183.
- 52 Lyle M, Long GV (2014) The role of systemic therapies in the management of melanoma brain metastases. *Current opinion in oncology.* 2:222–229.
- 53 Carlino MS, Fogarty G, Long G (2012) Treatment of Melanoma Brain Metastases; A New Paradigm. *The Cancer Journal.* 18:208–212.
- 54 Agarwala SS, Kirkwood JM (2000) Temozolomide, a novel alkylating agent with activity in the central nervous system, may improve the treatment of advanced metastatic melanoma. *Oncologist.* 2:144–151.
- 55 Zhu W, Zhou L, Qian J, Qiu T, Shu Y, Liu P (2014) Temozolomide for treatment of brain metastases: A review of 21 clinical trials. *World J Clin Oncol.* 1:19–27.
- 56 Tolcher AW, Gerson SL, Denis L, Geyer C, Hammond LA, Patnaik A, Goetz AD, Schwartz G, Edwards T, Reyderman L, Statkevich P, Cutler DL, Rowinsky EK (2003) Marked inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity with protracted temozolomide schedules. *Br J Cancer.* 7:1004–1011.
- 57 Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, Weil M, Avril MF, Fumoleau P, Namer M, Bonnetterre J, Kerbrat P, Bonerandi JJ (1990) Chemotherapy by fotemustine in cerebral metastases of disseminated malignant melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 4:263–266.
- 58 Bafaloukos D, Tsoutsos D, Fountzilas G, Linardou H, Christodoulou C, Kalofonos HP, Briassoulis E, Panagiotou P, Hatzichristou H, Gogas H (2004) The effect of temozolomide-based chemotherapy in patients with cerebral metastases from melanoma. *Melanoma Res.* 4:289–294.
- 59 Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, Weil M, Fumoleau P, Avril MF, Namer M, Bonnetterre J, Kerbrat P, Bonerandi JJ (1990) Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer.* 9:1873–1878.
- 60 Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, Weichenthal M, Neuber K, Bieber T, Gilde K, Guillem Porta V, Fra J, Bonnetterre J, Saïag P, Kamanabrou D, Pehamberger H, Sufliarsky J, Gonzalez Larriba, J L, Scherrer A, Menu Y (2004) Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol.* 6:1118–1125.

- 61 Mornex F, Thomas L, Mohr P, Hauschild A, Delaunay MM, Lesimple T, Tilgen W, Bui BN, Guillot B, Ulrich J, Bourdin S, Mousseau M, Cupissol D, Bonneterre ME, Gislain C de, Bensadoun RJ, Clavel M (2003) A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res.* 1:97–103.
- 62 Schadendorf D, Hauschild A, Ugurel S, Thielke A, Egberts F, Kreissig M, Linse R, Trefzer U, Vogt T, Tilgen W, Mohr P, Garbe C (2006) Dose-intensified bi-weekly temozolomide in patients with asymptomatic brain metastases from malignant melanoma: a phase II DeCOG/ADO study. *Annals of oncology.* 10:1592–1597.
- 63 Gerstner ER, Fine RL (2007) Increased permeability of the blood-brain barrier to chemotherapy in metastatic brain tumors: establishing a treatment paradigm. *J Clin Oncol.* 16:2306–2312.
- 64 Deeken JF, Loscher W (2007) The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses. *Clin Cancer Res.* 6:1663–1674.
- 65 Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B, Thatcher N, Czarnetski B, Atkins M, Buzaid A, Skarlos D, Rankin EM (2004) Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol.* 11:2101–2107.
- 66 Vestermark LW, Larsen S, Lindeløv B, Bastholt L (2008) A phase II study of thalidomide in patients with brain metastases from malignant melanoma. *Acta Oncol.* 8:1526–1530.
- 67 Larkin, J M G, Hughes SA, Beirne DA, Patel PM, Gibbens IM, Bate SC, Thomas K, Eisen TG, Gore ME (2007) A phase I/II study of lomustine and temozolomide in patients with cerebral metastases from malignant melanoma. *Br J Cancer.* 1:44–48.
- 68 Chang J, Atkinson H, A'Hern R, Lorentzos A, Gore ME (1994) A phase II study of the sequential administration of dacarbazine and fotemustine in the treatment of cerebral metastases from malignant melanoma. *Eur J Cancer.* 14:2093–2095.
- 69 Eichler AF, Loeffler JS (2007) Multidisciplinary management of brain metastases. *The oncologist.* 7:884–898.
- 70 Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B (1998) Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *Journal of American Medical Association.* 17:1485–1489.
- 71 Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann R, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge, Dirk, Collette S, Collette L, Mueller R (2011) 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.* 2:134–141.

- 72 Hagen NA, Cirrincione C, Thaler HT, DeAngelis LM (1990) The role of radiation therapy following resection of single brain metastasis from melanoma. *Neurology*. 1:158–160.
- 73 Wroński M, Arbit E (2000) Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J. Neurosurg.* 1:9–18.
- 74 Fogarty G, Morton RL, Vardy J, Nowak AK, Mandel C, Forder PM, Hong A, Hruby G, Burmeister B, Shivalingam B, Dhillon H, Thompson JF (2011) Whole brain radiotherapy after local treatment of brain metastases in melanoma patients--a randomised phase III trial. *BMC cancer*. 11:1–8.
- 75 Bröcker EB, Bohndorf W, Kampgen E, Trcka J, Messer P, Tilgen W, Engenhardt K, Flentje M (1996) Fotemustine given simultaneously with total brain irradiation in multiple brain metastases of malignant melanoma: report on a pilot study. *Melanoma Res.* 5:399–401.
- 76 Margolin K, Atkins B, Thompson A, Ernstoff S, Weber J, Flaherty L, Clark I, Weiss G, Sosman J, Smith W, II, Dutcher P, Gollob J, Longmate J, Johnson D (2002) Temozolomide and whole brain irradiation in melanoma metastatic to the brain: a phase II trial of the Cytokine Working Group. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 4:214–218.
- 77 Schild SE, Behl D, Markovic SN, Brown PD, Sande JR, Deming RL, Rowland KM, Bearden JD (2010) Brain metastases from melanoma: is there a role for concurrent temozolomide in addition to whole brain radiation therapy? *American journal of clinical oncology*. 6:633–636.
- 78 Atkins MB, Sosman JA, Agarwala S, Logan T, Clark JI, Ernstoff MS, Lawson D, Dutcher JP, Weiss G, Curti B, Margolin KA (2008) Temozolomide, thalidomide, and whole brain radiation therapy for patients with brain metastasis from metastatic melanoma: a phase II Cytokine Working Group study. *Cancer*. 8:2139–2145.
- 79 Hofmann M, Kiecker F, Wurm R, Schlenger L, Budach V, Sterry W, Trefzer U (2006) Temozolomide with or without radiotherapy in melanoma with unresectable brain metastases. *J Neurooncol.* 1:59–64.
- 80 Hartford AC, Paravati AJ, Spire WJ, Li Z, Jarvis LA, Fadul CE, Rhodes CH, Erkmen K, Friedman J, Gladstone DJ, Hug EB, Roberts DW, Simmons NE (2013) Postoperative stereotactic radiosurgery without whole-brain radiation therapy for brain metastases: potential role of preoperative tumor size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 3:650–655.
- 81 Kelly PJ, Lin YB, Yu AY, Alexander BM, Hacker F, Marcus KJ, Weiss SE (2012) Stereotactic irradiation of the postoperative resection cavity for brain metastasis: a frameless linear accelerator-based case series and review of the technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1:95–101.
- 82 Jagannathan J, Yen C, Ray DK, Schlesinger D, Oskouian RJ, Pouratian N, Shaffrey ME, Lerner J, Sheehan JP (2009) Gamma Knife radiosurgery to the surgical cavity following resection of brain metastases. *J Neurosurg.* 3:431–438.

- 83 Hofmann M, Hernandez Stefanie, Küchler I (2007) Prognostic Factors and Impact of Treatment in Melanoma Brain Metastases: Better Prognosis for Women? *Dermatology*. 215:10–16.
- 84 Meier S, Baumert BG, Maier T, Wellis G, Burg G, Seifert B, Dummer R (2004) Survival and prognostic factors in patients with brain metastases from malignant melanoma. *Onkologie*. 2:145–149.
- 85 Paul MJ, Summers Y, Calvert AH, Rustin G, Brampton MH, Thatcher N, Middleton MR (2002) Effect of temozolomide on central nervous system relapse in patients with advanced melanoma. *Melanoma Res*. 2:175–178.
- 86 Chiarion-Sileni V, Guida M, Ridolfi L, Romanini A, Del Bianco P, Pigozzo J, Brugnara S, Colucci G, Ridolfi R, De Salvo, G L (2011) Central nervous system failure in melanoma patients: results of a randomised, multicentre phase 3 study of temozolomide- and dacarbazine- based regimens. *British journal of cancer*. 12:1816–1821.
- 87 Mathieu D, Kondziolka D, Cooper PB, Flickinger JC, Niranjana A, Agarwala S, Kirkwood J, Lunsford LD (2007) GAMMA KNIFE RADIOSURGERY IN THE MANAGEMENT OF MALIGNANT MELANOMA BRAIN METASTASES. *Neurosurgery*. 3:471–482.
- 88 Colombino M, Capone M, Lissia A, Cossu A, Rubino C, Giorgi V de, Massi D, Fonsatti E, Staibano S, Nappi O, Pagani E, Casula M, Manca A, Sini M, Franco R, Botti G, Caraco C, Mozzillo N, Ascierto PA, Palmieri G (2012) BRAF/NRAS Mutation Frequencies Among Primary Tumors and Metastases in Patients With Melanoma. *J Clin Oncol*. 20:2522–2529.
- 89 Dummer R, Goldinger SM, Turtzchi CP, Eggmann NB, Michielin O, Mitchell L, Veronese L, Hilfiker PR, Felderer L, Rinderknecht JD (2014) Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer*. 3:611–621.
- 90 A Study of Vemurafenib in Metastatic Melanoma Patients With Brain Metastases. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01378975>. Zugegriffen: 09. April 2014.
- 91 Rochet NM, Kottschade LA, Markovic SN (2011) Vemurafenib for melanoma metastases to the brain. *N Engl J Med*. 25:2439–2441.
- 92 Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, Puzanov I, Hauschild A, Robert C, Algazi A, Mortier L, Tawbi H, Wilhelm T, Zimmer L, Switzky J, Swann S, Martin A, Guckert M, Goodman V, Streit M, Kirkwood JM, Schadendorf D (2012) Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 11:1087–1095.
- 93 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh, Alfons J M, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM,

- Hoos A, Urba WJ (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 8:711–723.
- 94 Weber JS, Amin A, Minor D, Siegel J, Berman D, O'Day SJ (2011) Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial. *Melanoma Res.* 6:530–534.
- 95 Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, Wolchok JD, Clark JI, Sznol M, Logan TF, Richards J, Michener T, Balogh A, Heller KN, Hodi FS (2012) Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 5:459–465.
- 96 Knisely, Jonathan P S, Yu JB, Flanigan J, Sznol M, Kluger HM, Chiang, Veronica L S (2012) Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J. Neurosurg.* 2:227–233.

## 8. Thesen

1. In diese Untersuchung wurden 100 Melanompatienten eingeschlossen, bei welchen im Zeitraum April 1992 bis Oktober 2011 mindestens eine Hirnmetastase diagnostiziert wurde. Das mediane Gesamtüberleben ab Erstdiagnose der zerebralen Metastasierung betrug 4 Monate; die 1-Jahres-Überlebensrate 21%.
2. Patienten, welche jemals lokale Therapieverfahren (Operation und/oder Stereotaxie) oder Chemotherapie erhielten, zeigten ein signifikant verlängertes medianes Überleben.
3. Patienten mit lokaler und systemischer Therapie lebten median am längsten (12,66 Monate, Primärtherapie; 14,2 Monate, komplette Therapie).
4. Patienten mit 1–2 Hirnfiliae bei Erstdiagnose derer lebten signifikant fast 4 Monate länger als Patienten mit  $\geq 3$  Hirnfiliae (6,5 vs. 2,6 Monate).
5. Patienten, welche eine intrazerebrale Tumorkontrolle verzeichneten, lebten median doppelt so lang verglichen mit Patienten mit intrazerebralem Progress (10 vs. 5 Monate).
6. Folgende Parameter stellen unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben dar: Anzahl der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose derer, Anwendung lokaler Therapien im primären Therapiekonzept das Vorhandensein extrazerebraler Metastasen vor Diagnose der Hirnfiliae.
7. Bezüglich der lokalen Tumorkontrolle wurden 72 Hirnmetastasen separat betrachtet. Nach 3,56 Monaten zeigten 50% dieser Hirnmetastasen eine lokale Tumorkontrolle bzw. 50% einen Tumorprogress.
8. Bei primärer Kombination von lokaler und systemischer Therapie konnte eine mediane lokale Kontrolle von 11,1 Monaten, bei Kombination von Operation und Stereotaxie von 13,2 Monaten erreicht werden.
9. Eine Kombination von lokaler und systemischer Therapie führte median sowohl zum längsten Überleben im Gesamtkollektiv als auch zur längsten lokalen Tumorkontrolle einzeln betrachteter Hirnmetastasen.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name Anne Caroline Bormann  
Adresse Mendelssohnstraße 8  
04109 Leipzig  
Deutschland  
Geburtsdatum, -ort 12.10.1988 in Halle (Saale)  
Familienstand ledig  
Eltern Anette Bormann, geb. am 08.10.1962  
Pharmazeutin  
Dr. med. Albrecht Bormann, geb. am 27.10.1963  
Chefarzt für Radiologie, Neuroradiologie und  
interventionelle Diagnostik am  
Klinikum Altenburger Land GmbH

## Schulbildung

1995-1999 Grundschule am Rosarium Glauchau  
1999-2007 Europäisches Gymnasium in Waldenburg  
Juni 2007 Abitur mit der Note „1,5“

## Hochschulbildung

2007-2013 Studium der Humanmedizin an der  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
September 2009 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung mit der Note „3“  
November 2013 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung mit der Note „1,5“  
29.11.2013 Approbation zur Ärztin

Praktisches Jahr	
08/2012-12/2012	Klinik für Pneumologie, Thoraxchirurgie und Palliativmedizin des Diakoniekrankenhauses Halle (Saale)
12/2012-03/2013	Universitätsklinik und Poliklinik für Augenheilkunde Halle (Saale)
03/2013-07/2013	Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Unfallchirurgie und Orthopädie am HELIOS Klinikum Sangerhausen

**Berufliche Tätigkeit**

seit 05/2014	Ärztin in Weiterbildung Augenzentrum „Frohe Zukunft“ PD Hammer, Dr. Hammer, Dr. Habermann
--------------	---

Leipzig, den 24. Februar 2015



# Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Caroline Bormann, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel „Zerebrale Metastasierung bei malignem Melanom: Therapieergebnisse und Prognosefaktoren“ selbstständig, ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus den anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten, Gedanken und Konzepte sind unter Angabe der Quellen im Literaturverzeichnis gekennzeichnet. Außerdem versichere ich, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit keine entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten in Anspruch genommen habe.

Leipzig, den 24. Februar 2015

Caroline Bormann

# **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Ich erkläre hiermit, dass ich keine weiteren Promotionsversuche durchgeführt und keine Arbeit an dieser oder einer anderen Universität im In- noch im Ausland eingereicht habe. Den Antrag auf Eröffnung des Promotionsverfahrens stelle ich erstmalig an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle (Saale).

Leipzig, den 24. Februar 2015

Caroline Bormann

# Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. D. Vordermark für die Überlassung des Themas und die Betreuung meiner Arbeit bedanken; insbesondere für die freundliche und geduldige Unterstützung während der Datenerhebung und -auswertung und für seine konstruktive Kritik während der Verfassung der Dissertation.

Herrn Dr. med. E. Fiedler danke ich sehr für seine Unterstützung und Ideen während der Patientenrekrutierung und Datenerhebung; ohne seine Hilfe wäre die Patientenrekrutierung nicht möglich gewesen.

Außerdem möchte ich mich bei Schwester Carmen, Frau Wolf und Frau Obst für die Bereitstellung der Patientenakten bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei Julia Dieckow für die große Motivation, ihr Interesse an diesem Thema und die anregenden Diskussionen bedanken.

Christian Kuka danke ich sehr für seine geduldige Hilfe bei computertechnischen Fragen, für seine unzähligen Korrekturen und für sein außerordentliches Wissen bezüglich Rechtschreibung und Grammatik.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern für die Unterstützung und Ermutigung diesen Weg zu gehen.