

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Sektion Dermatologische Onkologie

**Hirnmetastasierung des Melanoms:
Behandlung und Überlebenswahrscheinlichkeit**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Tampouri, Ioanna

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Garbe

2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Ebner

Tag der Disputation: 16.10.2018

Für meine Eltern, die immer für mich da sind.

Immer halte Ithaka im Sinn.
Dort anzukommen ist dir vorbestimmt.
Doch beeile nur nicht deine Reise.
Besser ist, sie dauere viele Jahre
Konstantinos Kavafis (1863-1933)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Epidemiologie des Melanoms	7
1.2	TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung	11
1.3	Hirnmetastasierung bei Melanom	19
1.4	Besonderheiten der Hirnmetastasierung des Melanoms -	21
	Blut-Hirn-Schranke	21
1.5	Prognoseabschätzung bei Hirnmetastasierung	22
1.6	Lokale Behandlungen bei Hirnmetastasierung	23
1.7	Systemische Behandlungen bei Hirnmetastasierung	25
1.8	Zielsetzung und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit	30
2	Material und Methoden	31
2.1	Erhobene Daten	31
2.2	Auswertung	32
2.2.1	Klassifikation der Variablen	32
2.2.2	Das Konzept der dominanten Therapie	34
2.2.3	Statistische Methoden	35
3	Ergebnisse	37
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	37
3.2	Prognostische Faktoren und Überlebenswahrscheinlichkeiten	38
3.2.1	Alter und Geschlecht	38
3.2.2	Tumormerkmale	42
3.2.3	Überlebensanalysen	49
3.3	Einfluss von Behandlungen auf das Überleben	57
3.3.1	Systemische Therapie	57
3.3.2	Systemische und lokale Therapie	60
3.3.3	Beschreibung von drei Subkollektiven mit unterschiedlichem Überleben	63
3.3.4	Multivariate Analyse	73
4	Diskussion	78
4.1	Epidemiologische Ergebnisse im Literaturvergleich	78
4.2	Beschreibung des Patientenkollektivs	78
4.2.1	Klinische Charakteristika	79
4.3	Prognose und Überleben	81
4.3.1	Überlebensanalysen	81
4.3.2	Einfluss von Behandlungen auf das Überleben	86
5	Zusammenfassung	91
6	Tabellenverzeichnis	93
7	Abbildungsverzeichnis	94
8	Literaturverzeichnis	95
9	Erklärungen zum Eigenanteil	106
10	Veröffentlichungen	107

11 Danksagung	108
----------------------------	------------

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
DDG	Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
GPA Score	Graded Prognostic Assessment
KM	Kaplan-Meier
KPS	Karnofsky-Performance Status
mOS	Median Overall Survival (medianes Gesamtüberleben)
MRT	Magnetresonanztomografie
s.	siehe
S/S	Chirurgie/Stereotaxie
TZM	Temozolomid
vs	versus
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Melanoms

Das maligne Melanom ist ein aggressiver schnell wachsender, von Melanozyten ausgehender, Hauttumor mit hoher Metastasierungsrate. Die Häufigkeit des Melanoms ist regional zwischen den Populationen unterschiedlich. Es sind fast ausschließlich die weißen Populationen betroffen, während bei den Afroamerikanern das Lebenszeitrisiko für das maligne Melanom deutlich geringer ist; epidemiologische Daten zeigten ein 20mal niedrigeres Risiko im Vergleich zu hellhäutiger Bevölkerung. Eine zunehmende Inzidenz wurde vor allem aus Industrieländern mit hellhäutiger Bevölkerung gemeldet, wobei die höchsten Inzidenzraten in Australien und den südlichen Bundesstaaten der Vereinigten Staaten zu verzeichnen waren. Das Lebenszeitrisiko für die hellhäutigen Bevölkerung Australiens verglichen mit dem Risiko bei den Europäern ist etwa vierfach höher und liegt bei etwa 4%. (Garbe and Blum, 2001, Garbe and Leiter, 2009)

Das Melanom hat in den letzten drei Jahrzehnten deutlich steigende Inzidenzraten gezeigt und kann nicht mehr als selten eingestuft werden, sondern ist heute einer der häufigsten Tumoren, bei denen auch Fernmetastasen häufig vorkommen. Der Anstieg der Inzidenz ist auf sozial-ökonomische Veränderungen des Lebensverhaltens und des Sozialverhaltens sowie auf die Umstellung der Urlaubsgewohnheiten mit zunehmender UV-Belastung zurückzuführen. (Erdmann et al., 2013, Garbe and Blum, 2001, Garbe and Leiter, 2009)

Daten von dem Jahr 2008 zeigten weltweit 200.000 neue Fälle mit kutanem Melanom und 46.000 Todesfälle durch die Krankheit. (Erdmann et al., 2013, Ferlay et al., 2010, Garbe and Leiter, 2009)

Im gleichen Jahr war in Deutschland die geschätzte Zahl der neudiagnostizierten Melanome bei 8.910 für Männer und 8.890 für Frauen und somit standen Männer auf Position acht und Frauen auf Position fünf unter den häufigsten Krebsneuerkrankungen in Deutschland für das Jahr 2008. (Kaatsch)

Im Jahr 2015 war die Zahl der neuen geschätzten Melanomfälle in USA bei 73.870, etwa 4,5% aller neuen diagnostizierten Krebsfälle. Im selben Jahr wurde geschätzt, dass 9.940 Patienten an Melanom verstorben sind, was 1,7% aller Krebstodesfälle entspricht. (Rea et al., 2014) Bei den weißen Populationen in den USA werden die jährliche neuerkrankte Melanompatienten von rund 70.000 für den Zeitraum 2007-2011 auf 116.000 für die Jahre 2026-2031 ansteigen, wobei 79% des Anstiegs auf steigende altersspezifische Raten und 21% auf Bevölkerungsalterung zurückzuführen sind. (Whiteman et al., 2016)

Was die europäischen Länder betrifft; so stiegen die Inzidenzraten in Mitteleuropa von 3 bis 4 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr Anfang der 1970er Jahre auf 10 bis 15 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr Anfang 2000, was dem Anstieg in den USA sehr ähnlich ist. Beispielsweise die Inzidenzraten in UK stiegen in den 80er Jahren rapide an, stabilisierten sich kurzzeitig und stiegen seit 1991 kontinuierlich um mehr als 4% pro Jahr.

In Europa werden die höchsten Inzidenzraten in den nordischen Ländern Norwegen, Dänemark und Island beobachtet, das Lebenszeitrisiko liegt für diese Länder zwischen 1,3 und 1,6%. Das Lebenszeitrisiko in der Schweiz ist 1,6%, in den Niederlanden 1,2% und in der Tschechischen Republik 1,0%, was als hoch bewertet wurde. Demgegenüber sind die Raten für die Mittelmeerländer tendenziell niedriger, wie in den baltischen und osteuropäischen Ländern. Dieses Nord-Süd-Gefälle wird durch die dunklere Hautpigmentierung der mediterranen Bevölkerungen erklärt, und die somit geringere Gefährdung durch Sonnenexposition, sowie durch die unterschiedlichen Freizeitgewohnheiten der Bewohner der Mittelmeerländer. Das Risiko in asiatischen Ländern (mit Ausnahme von Israel) ein Melanom zu entwickeln, ist im Vergleich zu den nordeuropäischen Ländern und USA sehr gering. (Erdmann et al., 2013)

In Deutschland stehen für die Mortalität des Melanoms exakte Zahlen zur Verfügung, allerdings ist für die Dokumentation der Inzidenzraten des Melanoms auf nationale Ebene keine zentrale Datenregistrierung vorhanden.

Die Inzidenz des Melanoms kann aktuell durch die Krebsregisterdaten der Bundesländer eingeschätzt werden. (Robert-Koch-Institut. 2012)

Das Robert Koch-Institut in Berlin berechnet Zahlen für rohe und altersstandardisierte Inzidenzraten des Melanoms pro 100 000 Einwohner und Jahr. Die rohen Raten, die ergänzend die zunehmende Lebenserwartung der Bevölkerung berücksichtigen, sind am besten geeignet, den Anstieg der Inzidenzraten sowie die Mortalität zu erfassen.

Nach den Angaben des Robert Koch-Instituts wurde die Zahl der neu aufgetretenen Melanome für das Jahr 2008 auf 17 800 geschätzt. Die Inzidenzraten sind, wie ebenso weltweit beobachtet, innerhalb des Zeitraumes 1999-2008 deutlich gestiegen.

In der letzten Dekade wurde eine jährliche Steigerung der Inzidenz von 6,1% für die männlichen und 2,8% für die weiblichen Melanomerkranken beobachtet. In Deutschland ist insgesamt der Anstieg der Inzidenz des malignen Melanoms von 3 auf 21 Fällen je 100 000 Einwohner und Jahr dokumentiert, was eine siebenfache Steigerung über fast vier Dekaden zeigt. Es ist nach den Angaben des Robert Koch-Instituts zu erwarten, dass eine Verdopplung der Inzidenzraten in den nächsten 20 Jahren für die Männer und in den nächsten 30 Jahren für die Frauen beobachtet wird.

Daten einer längerfristigen Krebsregistrierung im Saarland sind für einen Zeitraum von 1970-2009 für etwa 1 Mio. Bewohner verfügbar. Der Anstieg der Inzidenzraten der letzten vier Dekaden konnte ebenso durch diese Daten ermittelt werden und zeigte eine etwa 17% jährliche Steigerung bei Männern und Frauen. Bei Männern entwickelten sich die Inzidenzraten von 3 auf 22 Fällen und bei Frauen von 3 auf 20 Fälle je pro 100 000 Einwohner, pro Jahr. (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Robert-Koch-Institut. 2012, Saarland)

Die Ätiopathogenese des malignen Melanoms ist nicht vollständig geklärt. Multiple Faktoren, wie beispielsweise die UV-Exposition, sind von großer Bedeutung. Es wurde gezeigt, obwohl das Thema in den letzten Jahren kontrovers war, dass die UV-Strahlung ein wichtiger ätiologischer Faktor für die

Entstehung des Melanoms ist. Einerseits hat die letzten Dekaden die Inzidenz des Melanoms in sonnenexponierten Körperregionen deutlich zugenommen, andererseits ist die Inzidenz des Melanoms bei den hellhäutigen Populationen mit Hauttyp I und II gegenüber dunkleren Hauttypen erhöht. Das Melanomrisiko ist signifikant erhöht falls vermehrte Sonnenexposition in der Kindheit und Jugend vorliegt und auch bei intermittierender kumulativer UV-Exposition mit hohen UV-Strahlungsdosen entsprechend der modernen Urlaubsgewohnheiten der letzten Jahrzehnte. (Garbe, 1992, 1995, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft))

Darüberhinaus gehören die Gesamtzahl der melanozytären Naevi am gesamten Integument sowie der Hauttyp und die Hautfarbe zu den wichtigsten Faktoren für das Melanomrisiko. Die Bedeutung der UV-Strahlung bei der Entstehung von melanozytären Nävi in der Kindheit und Jugend wurde durch mehreren epidemiologischen Studien gezeigt. (Garbe, 1995, Grob et al., 1990, Holly et al., 1987) Ergänzend wurden als weitere signifikante prognostische Risikofaktoren für das Melanom die Anzahl der atypischen melanozytären Nävi, der aktinischen Lentigines, die Haarfarbe, der Hauttyp, sowie die positive Eigen- und Familien- Melanomanamnese und die Sonnenbrände in der Jugend beobachtet. (Garbe et al., 1994) Zu dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des malignen Melanoms findet sich bei ca. 82% bis 85% der Patienten nur der Primärtumor, bei 10% bis 13% liegen loco - regionale Metastasen und bei 2% bis 5% Fernmetastasen vor. Wie bei fast alle malignen Erkrankungen ist die Prognose des malignen Melanoms besser, wenn die Erstdiagnose in früheren Stadien stattfindet. (Balch et al., 2009) Patienten, welche eine komplette Metastasektomie von Fernmetastasen erhalten, können ein langfristiges Überleben haben. In diesen Fällen zeigten sich die Überlebensraten von fünf Jahren bei etwa 41%. (Weide et al., 2013)

Allerdings zeigen Patienten mit metastasiertem Melanom, die nach einer systemischen Therapie nicht operabel sind, eine schlechte Prognose. (Weide et al., 2012) In der Tat, bei diesen Patienten liegt das mittlere Gesamtüberleben bei 6,2 Monaten. (Korn et al., 2008)

1.2 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Tumorklassifikation ist eine Grundlage für die Einordnung von Tumoren und entspricht den verschiedenen Entwicklungs-Stadien der Krankheit. Die TNM-Klassifikation des „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) beschreibt das Ausmaß der anatomischen Ausbreitung des Melanoms und erfasst die Größe und Ausbreitung des Primärtumors (T) das Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen (N) sowie von Fernmetastasen (M). Die Erkrankung wird in vier Stadien unterteilt.

Die Klassifikation des AJCC ist seit vielen Jahrzehnten das Referenzsystem für die Behandlung von Melanomen und in den S3-Leitlinien für das maligne Melanom wird sie als Standard für die histopathologische Befundung des Melanoms empfohlen. (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft))

Die AJCC Klassifikation ist weit verbreitet für die prognostische Beurteilung und die klinischen therapeutischen Entscheidungen beim Melanom. Angesichts unserer bedeutenden Fortschritte im Verständnis der Biologie und Pathogenese des Melanoms wird die AJCC-Klassifikation für das Melanom regelmäßig aktualisiert. Bis einschließlich Dezember 2017 wurde für das maligne Melanom die TNM-Klassifikation der AJCC aus dem Jahr 2009 verwendet. Für diese Klassifikation wurde Daten von einer multivariaten Analyse verwendet, welche eine Zahl von 30.946 Patienten mit malignem Melanom in den Stadien I, II, III und 7.972 Patienten im Stadium IV umfasste. (Balch et al., 2009)

Seit Januar 2018 wird die neue 8. Fassung der AJCC-Klassifikation verwendet. Um das Melanom-Staging-System des AJCC zu aktualisieren, wurde eine große Datenbank zusammengestellt, die über 46.000 Patienten in Stadium I, II und III aus 10 Zentren weltweit umfasste. Als primäre Datenquelle für die achte Auflage wurden Daten von etwa 10.000 Patienten im Stadium IV verwendet. (Gershenwald et al., 2017)

In früheren Ausgaben des AJCC Cancer Staging wurde angedeutet (aber nicht explizit ausgeführt), dass die Tumordicke des primären Tumors auf 0,01 mm genau aufgezeichnet werden sollte. Dies wurde in der achten Fassung revidiert. Die Messungen der Tumordicke durch die Histopathologen sollten auf 0,1 mm genau aufgezeichnet werden und nicht auf 0,01 mm, da die Messungen sonst wenig praktikabel und ungenau sind.

Tabelle 1. T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom 2017, übernommen aus: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585.

T – Klassifikation	Tumordicke	Ulzerationsstatus
Tis (Melanom in situ)		Melanoma In-situ, keine Tumorinvasion
Tx	keine Angabe	Nicht zutreffend*
T1	≤1.0 mm	unbekannt/unspezifiziert
T1a	<0.8 mm	ohne Ulzeration
T1b	<0.8 mm	mit Ulzeration
	0.8-1.0 mm	mit/ohne Ulzeration
T2	>1.0-2.0 mm	unbekannt/unspezifiziert
T2a	>1.0-2.0 mm	ohne Ulzeration
T2b	>1.0-2.0 mm	mit Ulzeration
T3	>2.0-4.0 mm	unbekannt/unspezifiziert
T3a	>2.0-4.0 mm	ohne Ulzeration
T3b	>2.0-4.0 mm	mit Ulzeration
T4	>4.0 mm	unbekannt/unspezifiziert
T4a	>4.0 mm	ohne Ulzeration
T4b	>4.0 mm	Mit Ulzeration

* Der Primärtumor kann nicht klinisch beurteilt werden. Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor

Tabelle 2. N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom 2017, übernommen aus: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585.

N-Klassifikation	Anzahl metastasierter Lymphknoten	In-Transit, Satellite und/oder Microsatelliten-Metastasen
Nx	Lokale Lymphknoten nicht bewertet (z.B. Sentinel-Lymphknoten [SLN] Biopsie nicht durchgeführt, lokale LK zuvor aus einem anderen Grund entfernt)	nein
N0	keine lokalen LK-Metastasen	nein
N1	1 LK befallen oder In-Transit, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen ohne befallenen LK	
N1a	1 mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult)	nein
N1b	1 LK klinisch detektiert	nein
N1c	kein befallener LK	ja
N2	2-3 LK oder In-Transit, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit 1 befallenen LK	
N2a	2-3 mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult, SNB)	nein
N2b	2-3 LK Metastasen, mind. 1 davon klinisch detektiert	nein
N2c	1 LK klinisch okkult oder klinisch nachweisbar	ja
N3	≥ 4 LK befallen oder In-Transit, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit ≥ 2 befallenen LK oder LK-Konglomerat mit/ohne In-Transit, Satelliten-, oder Mikrosatelliten-Metastasen	
N3a	≥ 4 mikroskopische LK- Metastase(n) (klinisch okkult, SNB)	nein
N3b	≥ 4 mikroskopische LK- Metastase(n) (mind. 1 klinisch nachweisbar) oder LK-Konglomerat	nein
N3c	≥ 2 LK- Metastase(n) klinisch okkult oder nachweisbar und/oder Auftreten beliebig vieler verbackener Knoten	ja

Tabelle 3. M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom 2017, übernommen aus: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585.

M-Klassifikation	Lokalisation	LDH Wert
M0	kein Nachweis von Fernmetastasierung	nicht zutreffend
M1	Nachweis von Fernmetastasierung	
M1a	Fernmetastasierung von Haut, Weichteile inklusive Muskeln und/oder nicht-regionalen Lymphknoten	
M1a(0)		nicht erhöht
M1a(1)		erhöht
M1b	Lungenmetastasen mit oder ohne Erkrankungen aus M1a-Stadium	
M1b(0)		nicht erhöht
M1b(1)		erhöht
M1c	Viszerale Fernmetastasen ohne ZNS-Beteiligung mit/ohne Erkrankungen aus dem M1a- oder M1b-Stadium	
M1c(0)		nicht erhöht
M1c(1)		erhöht

M1d	Fernmetastasen innerhalb des ZNS mit/ohne Erkrankungen aus den M1a-, M1b- oder M1c-Stadium	
M1d(0)		nicht erhöht
M1d(1)		erhöht

ZNS: zentrales Nervensystem; LDH: Lactatdehydrogenase; (0) LDH nicht erhöht, (1) LDH erhöht

Tabelle 4. Klinische Stadieneinteilung des malignen Melanoms, übernommen aus: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585.

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b T2a	N0	M0
IIA	T2b T3a	N0	M0
IIB	T3b T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Jedes T	≥ N1	M0
IIIA			
IIIB			M0
IIIC			M0
IIID			M0
IV	jedes T, Tis	jedes N	M1

Tabelle 5. Pathologische Stadieneinteilung des malignen Melanoms, übernommen aus: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585.

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b T3a	N0	M0
IIB	T3b T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III			
IIIA	T1a/b-T2a	N1a oder N2a	M0
IIIB	<ul style="list-style-type: none"> • T0 • T1a/b-T2a • T2b/T3a 	<ul style="list-style-type: none"> • N1b, N1c • N1b/c oder N2b • N1a-N2b 	M0
IIIC	<ul style="list-style-type: none"> • T0 • T1a-T3a • T3b/4a • T4b 	<ul style="list-style-type: none"> • N2b, N2c, N3b oder N3c • N2c oder N3a/b/c • jedes N \geq N1 • N1a-N2c 	M0
IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

1.3 Hirnmetastasierung bei Melanom

Bis zu 50% der Patienten mit nicht resezierbarem metastasiertem Melanom entwickeln Hirnmetastasen. Autopsie-Daten haben ergeben, dass bei bis zu etwa 50-75% der Patienten, die an fortgeschrittenen kutanen Melanomen gestorben sind, eine intrakranielle Beteiligung vorlag. (Nowak-Sadzikowska et al., 2016) Die mediane Zeit von der Diagnose des primären Melanoms bis zur Entwicklung von Hirnmetastasen liegt zwischen 30,4 Monaten und 44,4 Monaten. (Eigentler et al., 2011)

Die Prognose von Melanom-Patienten mit Hirnmetastasen ist in der Regel sehr schlecht mit einem medianen Gesamtüberleben von 2,8 bis 4 Monaten, und ein großer Teil dieser Patienten wird letztlich an der direkten Folge ihrer Hirnmetastasen sterben. (Whiteman et al., 2016) Die mediane Überlebenszeit bei Patienten ohne Behandlung ist kurz und liegt bei ca. 1 Monat, bei Patienten, welche palliative Kortikosteroid-Therapie erhalten haben, war etwa 2 Monate und bei Patienten mit Ganzhirnradiatio 3-4 Monate. (Bafaloukos and Gogas, 2004, Hauswald et al., 2012)

Mit der Hilfe von radiologischen Schnittbildverfahren können die zerebralen Metastasen diagnostiziert werden. Da die Magnetresonanztomografie (MRT) eine hohe Sensitivität nachweist, ist sie im Vergleich zur Computertomografie (CT) besser geeignet für die Diagnose von Hirnmetastasen. Die MRT des Gehirns als radiologische Untersuchung bei Stadium IV Melanompatienten sowie als Routine-Screening für klinische Studien hat zu einer erhöhten Feststellung von asymptomatischen, kleinen zerebralen Melanommetastasen geführt. (Muller-Horvat et al., 2006, Nowak-Sadzikowska et al., 2016)

In den letzten Jahren wurde beschrieben, dass die Inzidenz von den zerebralen Melanommetastasen zunimmt; möglicherweise ist es eine Folge der verbesserten Bildgebungen - was zu einer besseren Erkennung von Hirnmetastasen führt - und wirksamer systemischer Therapien, die eine langfristige Kontrolle der extrakraniellen Erkrankung ermöglichen. (Smalley and Forsyth, 2017)

Zerebrale Metastasen können sich durch Übelkeit, Kopfschmerz, Schwindel, Hemisymptomatik, akute Blutungen, organisches Psychosyndrom, sowie Krampfanfälle oder Hirnnervenpareesen und Hirndruckzeichen manifestieren. (Weller, 2005)

In verschiedenen retrospektiven Analysen wurde gezeigt, dass die Prognose eines Patienten mit zerebraler Beteiligung abhängig von der Anzahl der intrakraniellen Metastasen sowie von der extrazerebralen Ausbreitung und der neurologischen Symptomatik ist. Diese Faktoren sind mit einem schlechteren medianen Überleben verbunden. Weitere ungünstige prognostische Faktoren sind ein erhöhter LDH-Wert und die Erhöhung des Tumormarkers S100B sowie ein fortgeschrittenes Alter. Darüberhinaus zeigten ein Karnofsky-Index > 70, eine Lokalthherapie (stereotaktische Einzeitbestrahlung oder Operation) und ein langes Intervall zwischen Primärdiagnose und Zeitpunkt der Diagnose von Hirnmetastasen eine verbesserte Überlebensrate. (Eigentler et al., 2011, Fife et al., 2004, Raizer et al., 2008, Staudt et al., 2010) Verschiedene Therapiekonzepte, die derzeit für die Behandlung von Melanom-Hirnmetastasen zur Verfügung stehen, sind: Neurochirurgie, Stereotaxie, Ganzhirnbestrahlung und systemische Therapie (Chemotherapie, Immuntherapie, BRAF- und MEK-Inhibitoren). (Bafaloukos and Gogas, 2004, Carlino et al., 2012)

Die Hirnmetastasierung ist ein großes therapeutisches Problem und die Behandlung von zerebralen Metastasen ist eine Herausforderung für die Dermatoonkologen, Strahlentherapeuten und Neurochirurgen, und benötigt ein interdisziplinäres Therapiekonzept.

1.4 Besonderheiten der Hirnmetastasierung des Melanoms –

Blut-Hirn-Schranke

Die Blut-Hirn-Schranke ist eine zelluläre physiologische Barriere, die von speziellen Endothelzellen, Perizyten und Astrozyten gebildet wird. Die Endothelzellen sind in den kapillaren Blutgefäßen miteinander verknüpft. Die Blut-Hirn-Schranke reguliert die ionische Zusammensetzung des Gehirns und dabei schützt sie die entsprechende neuronale Funktion, indem sie den Eintritt unerwünschter und möglicherweise neurotoxischer Moleküle. Andererseits gibt es eine Reihe von Wirkstoffen, die die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können und somit ist diese Schutzfunktion des Gehirns problematisch für die medikamentöse Behandlung von verschiedenen Erkrankungen. Die Blut-Hirn-Schranke verfügt mehrerer ATP-bindende Transporter, die aktiv Moleküle und Medikamente aus dem Gehirn exportieren.

Die Blut-Hirn-Schranke reguliert auch den Eintritt von Immunzellen in das ZNS. Die Meningen sind besser zugänglich und von verschiedenen Immunzellen besiedelt. Unter physiologischen Bedingungen sind im Hirnparenchym nur wenige Immunzellen vorhanden, während bei verschiedenen pathologischen Zuständen, welche zu einer Störung der Blut-Hirn-Barriere führen, der Eintritt von Immunzellen durchlässiger wird. Es wurde seit langem davon ausgegangen, dass im ZNS kein klassisches Lymphdrainagesystem vorhanden ist und dass die Immunkontrolle des Gehirns, wie bereits erwähnt, hauptsächlich im meningealen Raum stattfindet. Dennoch haben neue Ergebnisse diese seit langem bestehende Theorie in Frage gestellt und aktuell sind neue Erkenntnisse über die Rolle von Immunzellen intra- und extrakranial vorhanden. Diverse Analysen zeigten, dass das Gehirn nicht mehr als immunprivilegiertes Organ angesehen werden kann, sondern als immundifferenziert und somit für immuntherapeutische Ansätze zugänglich sein kann. (Louveau et al., 2015, Mangani et al., 2017, Pardridge, 2005)

Die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke und somit die Behandlung der Hirnmetastasierung beim Melanom ist immer noch eine große Herausforderung und ein aktuelles Forschungsgebiet.

1.5 Prognoseabschätzung bei Hirnmetastasierung

Das Graded Prognostic Assessment (GPA) ist eine prognostische Bewertung für Patienten mit Hirnmetastasen. Dieser Prognoseindex wurde ursprünglich aus einer Datenbank von 1.960 Patienten mit Hirnmetastasen von der „Radiation Therapy Oncology Group“ (RTOG) entwickelt. Das ursprüngliche GPA wurde validiert und mit diagnosespezifischen prognostischen Indizes ergänzt, die auf einer zweiten, unabhängigen, multizentrischen retrospektiven Analyse von 4.259 Patienten mit Hirnmetastasen aus Brustkrebs, kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, GI-Tumoren, Melanom und Nierenzellkarzinom basiert sind. In der Abbildung 1 wird die Prognoseabschätzung der Melanom-Hirnmetastasen anhand der GPA-Scoring-Kriterien präsentiert. Der Leistungszustand des Patienten ist in jeder Diagnose prognostisch. Die Summe der Punkte 0, 1,0 und 2,0 für jeden Prognosefaktor (KPS und Anzahl der Hirnmetastasen) ergibt das GPA für jeden einzelnen Patienten. Die geschätzte mediane Überlebenszeit für jede Diagnose und GPA findet sich in der Abbildung 1. (Sperduto C. M. et al., 2008, Sperduto P. W. et al., 2008, Sperduto et al., 2012)

Melanom	GPA Scoring Kriterien			Patient
Prognostischer Faktor	0	1,0	2,0	Score
KPS	<70	70-80	90-100	
Anzahl der Hirnmetastasen	>3	2-3	1	
Summe				
Medianes Überleben (Monate), GPA: 0-1,0= 3,4, 1,5-2,0= 4,7, 2,5-3,0=8,8, 3,5-4,0= 13,2				

Abbildung 1. Graded Prognostic Assessment (GPA) Arbeitsblatt zur Abschätzung des Überlebens von Hirnmetastasen durch Diagnose.

KPS: Karnofsky Performance Score, Übernommen aus: Sperduto PW, Kased N, Roberge D et al. 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* 2012; 30: 419-425.

1.6 Lokale Behandlungen bei Hirnmetastasierung

Für Melanompatienten mit zerebraler Beteiligung stehen aktuell die operative Behandlung mittels Neurochirurgie, die Strahlentherapie sowie die Ganzhirnbestrahlung zur Verfügung. Die Behandlung der zerebralen Metastasen hängt hauptsächlich von der Anzahl und Größe der Metastasen und von der extrazerebralen Ausbreitung der Erkrankung ab. Patienten mit einer begrenzten Anzahl von zerebralen Läsionen, welche neurochirurgisch oder stereotaktisch behandelt wurden, zeigten, je nach neuroanatomischer Lokalisation, ein besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu anderen Behandlungsmöglichkeiten wie Ganzhirnradiatio mit oder ohne Systemtherapie. (Eigentler et al., 2011)

Die chirurgische Resektion ist weiterhin der Goldstandard in der Versorgung von Patienten mit zerebralen Melanommetastasen. Die besten Kandidaten für eine operative Behandlung der Hirnmetastasierung sind Patienten mit nur einer einzigen Läsion, die neurochirurgisch sicher und vollständig reseziert werden kann sowie Patienten mit fehlenden neurologischen Defiziten und mit kontrollierter systemischer Erkrankung.

Es wurde gezeigt, dass die Resektion einer dominanten einzelnen Hirnmetastase, die zu schweren neurologischen Symptomen oder lebensbedrohlichen Komplikationen führt, bei ausgewählten Patientengruppen sinnvoll ist, selbst bei Nachweis von extrakranieller Beteiligung. Patienten mit mehreren, bis maximal zu drei zerebralen Metastasen können ebenfalls von einer Operation profitieren. Es scheint, dass eine Komplettextzision aller intrakraniellen Läsionen ähnliche Ergebnisse bringt, wie die chirurgische Resektion einer einzelnen Melanommetastase. Ergänzend bietet die Operation in einigen Fällen eine histologische Bestätigung der Diagnose. (Paek et al., 2005)

Die stereotaktische Bestrahlung, eine einzeitige, bzw. einmalige Applikation von hohen Strahlendosen unter Einsatz von einem speziellen Linearbeschleuniger (z.B. Gamma-Knife), steht als Alternativtherapie zu Neurochirurgie zur Verfügung.

Die stereotaktische Bestrahlung ist geeignet für die Behandlung von Patienten mit Melanommetastasen, wenn einzelne oder mehrere (bis zu 10 insgesamt) Läsionen vorliegen, bei tiefliegenden, chirurgisch unzugänglichen Läsionen, bei minimaler neurologischer Symptomatik oder bei stabiler extrazerebraler Erkrankung. In solchen entsprechend ausgewählten Patientengruppen kann die stereotaktische Bestrahlung gleichwertig zu der chirurgischen Exzision betrachtet werden. Viele Autoren halten die Stereotaxie für eine Alternative zur Chirurgie bei kleinen asymptomatischen zerebralen Läsionen. Bei Patienten mit zerebralen Melanommetastasen, die mit stereotaktischer Bestrahlung behandelt wurden, kann eine hohe lokale Kontrolle und eine Verlängerung des Überlebens erreicht werden. Es besteht kein Zweifel, dass Stereotaxie von mehreren zerebralen Läsionen das Überleben verlängert und die Symptome reduziert. (Carlino et al., 2012, Majer and Samlowski, 2007, Muacevic et al., 2008, Neal et al., 2014, Nowak-Sadzikowska et al., 2016)

Die postoperative stereotaktische Behandlung von Patienten mit einer begrenzten Anzahl von Hirnmetastasen wurde untersucht. Eine ergänzende strahlentherapeutische Behandlung mittels Stereotaxie nach der Operation führte zu einer guten lokalen Kontrolle. Im Vergleich zur Ganzhirnradiatio nach Neurochirurgie zeigte sich die neurologische Toxizität bei postoperativer Stereotaxie deutlich geringer. (Choi et al., 2012, Soltys et al., 2008)

Ganzhirnbestrahlung häufig in Kombination mit der Gabe von Kortikosteroiden bleibt die Behandlungsmethode der Wahl bei Patienten mit mehreren zerebralen Melanommetastasen, bei neurologischer Symptomatik, bei Kontraindikationen für Chirurgie oder Stereotaxie, beim schlechten ECOG oder bei ausgeprägter extrakranieller Erkrankung. In verschiedenen Publikationen wurde beschrieben, dass Ganzhirnradiatio einen sehr geringen Einfluss auf das Überleben hat. Das mediane Überleben von Patienten mit Hirnmetastasen des Melanoms, bei denen einer Ganzhirnradiatio durchgeführt wurde, liegt zwischen 3 und 6 Monaten. (Fife et al., 2004, Samlowski et al., 2007) Die palliative Ganzhirnradiatio verbessert neurologische Symptome und den Allgemeinzustand des Patienten. (Carlino et al., 2012)

1.7 Systemische Behandlungen bei Hirnmetastasierung

Es gibt bisher keine standardisierten Behandlungsschemata für Patienten mit zerebralen Hirnmetastasen und evidenzbasierte Leitlinien fehlen. Die Entscheidungen über die systemischen Therapien für die Behandlung von Hirnmetastasen sind individuell und hängen oft von dem Allgemeinzustand des Patienten, der Ausbreitung der intrakraniellen und extrakraniellen Erkrankung, dem Tumolvolumen sowie dem Vorliegen einer BRAF-Mutation ab.

Die zytotoxische Chemotherapie ist weitgehend ineffektiv. Mehrere chemotherapeutische Mittel wie die Nitrosoharnstoffe (Carmustin und Fotemustin) und Temozolomid (TMZ) wurden in der Vergangenheit bei intrakraniellen Melanometastasen getestet. Diese Mittel können in die Blut-Hirn-Schranke eindringen. In klinischen Studien wurde jedoch nur eine begrenzte Aktivität gezeigt, mit Ansprechraten zwischen 5% und 12%. (Margolin et al., 2002, Mornex et al., 2003)

Angesichts der geringen Wirksamkeit der Chemotherapie (Fotemustin, TMZ) bietet die Entwicklung von immunmodulatorischen Wirkstoffen (Anti-CTLA-4, Anti-PD1) und Proteinkinase-Inhibitoren (BRAF- und MEK-Inhibitoren) neue Möglichkeiten für die Behandlung der Hirnmetastasierung bei Melanom. In der letzten Zeit haben in verschiedenen Analysen Immun-Checkpoint-Inhibitoren und molekular zielgerichtete Wirkstoffe Aktivität bei Hirnmetastasierung gezeigt. (Dummer et al., 2014, Long et al., 2012, Margolin et al., 2012)

Die Mutation des BRAF-Gens wird bei etwa 40-60% Patienten mit Melanom beobachtet, und die V600E-Mutation (Aminosäuresubstitution im BRAF-Gen an Position 600) umfasst etwa 90% dieser Fälle. Vemurafenib und Dabrafenib, die BRAF-Inhibitoren sind, wurden für die systemische Erstlinientherapie von fortgeschrittenen Melanomen entwickelt, die durch Mutationstests identifiziert werden. (Carlino et al., 2012, Nowak-Sadzikowska et al., 2016)

Die für das Melanom zugelassene zielgerichtete Therapien, Vemurafenib und Dabrafenib stehen aktuell als Kombinationstherapien mit den MEK-Inhibitoren Cobimetinib und Trametinib für das metastasierte BRAFV600-mutierte Melanom zur Verfügung. Diese zielgerichteten Therapien allein oder kombiniert,

haben die klinischen Ergebnisse und das Überleben der Melanompatienten signifikant verbessert. (Long et al., 2015) Die Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren verbessert das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von Patienten mit BRAFV600E/K-Mutation im inoperablen Stadium III C oder Stadium IV ohne Hirnmetastasen. (Ascierto et al., 2016, Flaherty et al., 2012, Long et al., 2015) Trotz der vielversprechenden klinischen Ergebnisse für das metastasierte Melanom wurden bisher Patienten mit aktiven Hirnmetastasen von großen Studien mit zielgerichteten Therapien ausgeschlossen.

Daten einer kürzlich veröffentlichten Studie (Combi-MB) zeigten bei Patienten mit asymptomatischem Melanom-Hirnmetastasen unter Behandlung mit Dabrafenib (BRAF-Hemmer) in Kombination mit Trametinib (MEK-Hemmer) ein kurzes medianes progressionsfreies Überleben von 5,6 Monaten, obwohl die intrakranielle Ansprechrate bei etwa 58% lag. (Davies et al., 2017, Nardin et al., 2018) Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass das intrakranielle Ansprechen bei Patienten mit BRAFV600-mutierten Melanom-Hirnmetastasen und Dabrafenib und Trametinib-Kombinationstherapie besser ist, verglichen mit zuvor berichteten Analysen für BRAF-Inhibitor-Monotherapie. (Long et al., 2015)

Darüberhinaus steht für Melanompatienten mit Hirnmetastasen nach der Vortherapie mit einem BRAF-Inhibitor bzw. einem Immuncheckpoint-Inhibitor der PI3 K-Inhibitor Buparlisib im Rahmen eines klinischen Protokolls zur Verfügung (Phase-2-Studie). Buparlisib blockiert den für die Hirnmetastasen charakteristischen PI3 K-AKT-Überlebenssignalweg. (Rauschenberg et al., 2016)

Einige retrospektive Analysen unterstützen die Theorie, dass Ipilimumab, ein monoklonaler Antikörper gegen das zytotoxische T-Lymphozytenantigen-4 (CTLA-4), bei Patienten mit Melanom-Hirnmetastasen wirksam sein kann. (Margolin et al., 2012, Weber et al., 2011) Knisely et al. untersuchte die Kombination aus Anti-CTLA-4 Ipilimumab systemisch und einer stereotaktischen Behandlung bei zerebralen Oligometastasen von Melanom.

Die Kombinationstherapie war mit einer erhöhten medianen Überlebensrate von 21,3 Monaten verbunden. Das mediane Überleben für die Patienten, die nur Stereotaxie ohne Ipilimumab-Gabe erhalten haben betrug 4,9 Monaten. Das 2-Jahres-Überleben betrug 19,7% (Stereotaxie-Gruppe) gegenüber 47,2% (Kombinationsgruppe). (Knisely et al., 2012) In anderen retrospektiven Studien zeigte die Verabreichung von Ipilimumab nach Stereotaxie keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben, gegenüber der lokalen Kontrolle und der rezidivfreien Überlebenszeit. (Mathew et al., 2013)

Anti-PD-1 Antikörper, welche die Interaktion zwischen dem programmierten Zelltod und seinem Liganden PDL1 blockieren, sind derzeit die erste Therapiewahl für Patienten mit metastasierendem BRAF-Wildtyp-Melanom und werden als Monotherapie oder in Kombination mit dem monoklonalen Anti-CTLA4-Antikörper Ipilimumab verabreicht. Aktuell stehen die Anti-PD1 Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab für das metastasierte Melanom, unabhängig von dem Mutationsstatus, zur Verfügung.

Analysen von kleinen Patientenkohorten in prospektiven klinischen Studien mit asymptomatischen Hirnmetastasen zeigten Ansprechen auf Ipilimumab (16% von 51 Patienten erreichten Ansprechen der Hirnmetastasen) und Pembrolizumab (22% von 18 Patienten zeigten Ansprechen der Hirnmetastasen). (Davies et al., 2017)

Für Pembrolizumab sind Daten vorhanden, welche intrakranielle Wirksamkeit mit einer Ansprechrate von 22–29 % und einer 6- Monats-Überlebensrate von 67 % zeigten. (Rauschenberg et al., 2016)

Tabelle 6. Literatur zu bestehenden Berichten über stereotaktische Radiochirurgie allein oder in Kombination mit zielgerichteten Therapien und Immuntherapien für Melanom-Hirnmetastasen, übernommen aus Nardin C, Mateus C, Texier M, et al. Tolerance and outcomes of stereotactic radiosurgery combined with anti-programmed cell death-1 (pembrolizumab) for melanoma brain metastases. *Melanoma Res.* 2018 Apr;28(2):111-119.

Referenz	Therapie	Patienten (N)	Mediane Gesamtüberlebenszeit (Monate)
Liew et al.	SRS	333	5.6 seit SRS 8.3 seit MBM
Kiess et al.	SRS +Ipilimumab	46	12,4 seit MBM
Patel et al.	SRS +Ipilimumab	20	8 seit SRS (1-Jahr OS 37%)
Wolf et al.	SRS + BRAFi	31	13.2 seit MBM 11.2 seit SRS
Patel et al.	SRS + BRAFi	15	1-Jahr OS 64.3%
Ahmed et al.	SRS + Nivolumab	26	12.2 seit MBM 11.8 seit RT
Nardin et al.	SRS + Pembrolizumab	25	15.3 seit MBM 14.6 seit SRS

BRAFi, BRAF-Inhibitoren; MBM, melanoma brain metastases- Melanom-Hirnmetastasen; OS, overall survival; SRS, stereotaktische Radiochirurgie; 1-Jahr OS, Gesamtüberlebenszeit nach 1 Jahr.

Zusammenfassend bestehen vielversprechende systemische Therapieoptionen für Hirnmetastasen des Melanoms. Diese sind die zugelassenen Kombinationen aus BRAF+MEK-Hemmer-Therapien für das BRAF-mutierte Melanom und Anti-PD1, mit oder ohne Anti-CTLA4 unabhängig von dem Mutationsstatus. Diese systemischen Therapien haben die Überlebenszeit von Patienten mit metastasierendem Melanom um 1 bis 2 Jahre signifikant verlängert. (Nardin et al., 2018)

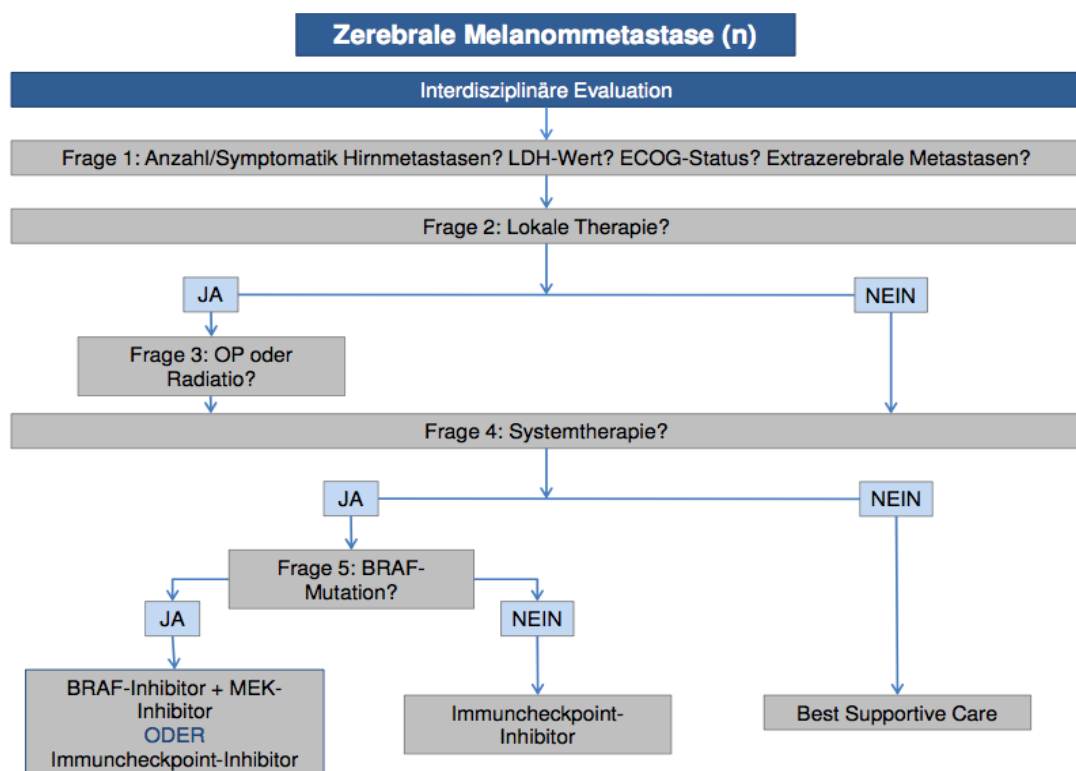


Abbildung 2. Therapiealgorithmus für Patienten mit Hirnmetastasierung (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft).

Übernommen aus: Rauschenberg R, Tabatabai G, Troost EG et al. (Melanoma brain metastases: Treatment options). *Hautarzt* 2016; 67: 536-543.

1.8 Zielsetzung und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Die Hirnmetastasen bei Melanompatienten stellen, aufgrund ihrer besonderen Aggressivität, eine große Herausforderung dar. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es herauszufinden, wie das Überleben von Melanompatienten beim Vorliegen einer Hirnmetastasierung angesichts der verschiedenen Therapiekonzepte verbessert werden kann und welche Faktoren prognostisch günstig für das Überleben sind.

Untersucht wird ein Kollektiv von insgesamt 163 Melanompatienten der Universitäts-Hautklinik in Tübingen bei denen in den Jahren 2014-2016 eine neue Hirnmetastasierung aufgetreten ist.

Folgende Fragestellungen sollen beantwortet werden:

- Welche Faktoren beeinflussen das Überleben bei Hirnmetastasierung?
- Welchen Einfluss haben die Systemtherapien (Immuntherapie, zielgerichtete Therapie, Chemotherapie) auf das Überleben der Patienten mit Hirnmetastasen?
- Verlängert die Kombination aus Lokalthérapien (Chirurgie oder stereotaktische Bestrahlung) und Systemtherapien das Überleben?
- Können Untergruppen von Patienten klassifiziert werden, die ein unterschiedlich langes Überleben haben?

2 Material und Methoden

2.1 Erhobene Daten

Für diese retrospektive Analyse wurden Daten aus dem Zentralregister Malignes Melanom (ZRMM) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) verwendet. In dem ZRMM sind für den Zeitraum 2014-2016 insgesamt 488 neu diagnostizierte Stadium IV-Melanompatienten aus der Universitätshautklinik in Tübingen registriert. In dieser retrospektiven Auswertung wurden 163 Melanompatienten aus dem oben genannten Kollektiv eingeschlossen, bei denen zwischen Januar 2014 und Dezember 2016 eine Hirnmetastasierung im Verlauf Ihrer Erkrankung neu diagnostiziert wurde. Bei allen Patienten lag ein Follow-up vor und das letzte hat im Januar 2018 stattgefunden.

Die relevanten Daten für diese Analyse wurden durch Recherche in der Patienten- und Arztbriefdatenbank des Universitätsklinikums Tübingen (SAP ISH GUI for Windows, Copyright 1993-2004) und der Datenbank des ZRMM der DDG ermittelt. Die Nachbeobachtung erfolgte ergänzend durch Telefonate mit Patienten oder deren Angehörigen und niedergelassenen Allgemeinmediziner oder Hautärzte der Patienten.

Die Informationen aus dem Zentralregister wurden in einer SPSS-Tabelle verwaltet und nach folgenden Kriterien ausgewertet: Geschlecht, Geburtsdatum, Datum der Erstdiagnose, Stadium IV-Krankheit und ZNS-Metastasen, Stadium der Erstdiagnose (TNM-Stadium), Lokalisation von Fernmetastasen und histopathologische Merkmale des Primärtumors. Zusätzliche Variablen wurden ebenfalls aufgenommen, wie im Folgenden definiert. Weitere Informationen wurden aus den elektronischen Patientenakten gewonnen, darunter der BRAF-Mutationsstatus, systemische und lokale Vortherapien für das metastasierte Stadium IV, Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert, Karnofsky-Aktivitätsstatus (KPS), Nachweis von neurologischen Symptomen, Anzahl der Hirnmetastasen, Art der systemischen und lokalen

Therapie für die Hirnmetastasen und Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung oder des Todes für jede Ursache. Diese Daten wurden über entsprechende Variablen in die SPSS-Tabelle aufgenommen.

Das ZRMM wurde 1983 von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) in Zusammenarbeit mit dem Bundesgesundheitsamt eingerichtet und sorgt für die systematische Datenerhebung. Mehrere Krankenhäuser auf nationaler Ebene sowie in der Schweiz und Österreich sind beteiligt.

Eine Genehmigung der lokalen Ethikkommission liegt für diese Analyse vor (Genehmigungsnummer 136/2017BO2).

2.2 Auswertung

2.2.1 Klassifikation der Variablen

Patienten mit einem metastasierten Melanom und Hirnmetastasierung wurde in diese Analyse eingeschlossen. Für die Klassifikations- und Regressionsbaumanalyse wurden verschiedene Faktoren berücksichtigt. Parameter wie Geschlecht, Geburtsdatum, Erstdiagnose des Primärmelanoms und Lokalisation, Erstdiagnose des Eintritts in Stadium IV sowie der Hirnmetastasierung, Alter zum Zeitpunkt der Hirnmetastasierung sowie Todesdatum bzw. Datum der letzten Beobachtung wurden berücksichtigt. Die Follow-up-Zeit wurde definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Diagnose der Hirnmetastasierung und dem Datum der letzten Nachbeobachtung oder des Todes.

Ergänzend wurden folgende Faktoren dokumentiert und analysiert: Tumordicke, Invasionslevel und Ulzeration des Primärtumors, histologischer Subtyp des Primärmelanoms, BRAF-Status, klinisches Stadium des Melanoms und Anzahl der Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung, extrazerebrale Ausbreitung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung und Lokalisationen, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status, GPA Score, LDH-Wert, systemische Vortherapien

sowie die dominante systemische Therapie und Kombination von dominanter systemischer Therapie und Strahlentherapie.

Um den Einfluss der systemischen Therapie und Lokalthérapien besser beurteilen zu können, wurde das Gesamtkollektiv von 163 Patienten je nach Gesamtüberleben (OS) in drei Untergruppen unterteilt. Diese Klassifikation des Kollektivs wird im Folgenden im Detail erklärt (s. 2.2.2. Das Konzept der dominanten Therapie).

Für die gesamte Anzahl der Patienten erfolgte eine Untersuchung der Geschlechterverteilung (männlich, weiblich) sowie der Altersverteilung in drei Subgruppen < 55 Jahre, ≥ 55 und < 70 Jahre und ≥ 70 Jahre (Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung). Das Geschlecht wurde auch in Bezug auf die Altersverteilung in Gruppen eingeteilt.

Das Gesamtkollektiv wurde ergänzend je nach histologischen Subtypen des Primärmelanoms wie folgt unterteilt: superfiziell spreitendes Melanom (SSM), noduläres Melanom (NM), Lentigo-maligna-Melanom (LMM), akrolentiginöses Melanom (ALM), Schleimhaut-Melanome, nävusassoziierte Melanome und sonstige Melanome. Zu den „Sonstigen Melanomen“ gehören nicht klassifizierbare und klassifizierte Melanome aber auch amelanotische oder desmoplastische Melanome, welche als selten gelten. Bei 32 Patienten lagen keine spezifischen Daten zu der Histologie vor und wurden als „missing“ Daten bewertet. Das Vorhandensein von extrazerebralen Filiae bei der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung des Gesamtkollektivs wurde betrachtet und die Patienten wurden entsprechend in zwei Gruppen unterteilt. Des Weiteren wurde das gesamte Patientenkollektiv in zwei Gruppen anhand des BRAF-Status (BRAF-Mutation vorhanden, BRAF-wild type) geteilt. Die Unterteilung des Patientenkollektivs angesichts der Anzahl der Melanom-Hirnmetastasen bei der Erstdiagnose der zerebralen Metastasierung erfolgte in zwei Untergruppen wie folgt: (1) Anzahl der Hirnfiliae ≤ 3 und (2) Anzahl der Hirnfiliae > 3 . Im Verlauf wurde die Anzahl der zerebralen Hirnmetastasen detaillierter in mehreren Gruppen unterteilt: (1) 1 Hirnfiliae, (2) 2 Hirnfiliae, (3) 3 Hirnfiliae, (4) multiple Hirnfiliae ohne Meningiose (5) multiple Hirnfiliae und/oder Meningiose.

Des Weiteren wurden die Patienten in zwei Gruppen nach LDH-Wert bei der Erstdiagnose der zerebralen Metastasierung unterteilt: (1) erhöhter LDH-Wert und (2) normaler LDH-Wert. 13 Fälle wurden als „missing data“ bezeichnet, da keine Informationen zu dem LDH-Wert bei der Primärdiagnose der Hirnmetastasierung vorlagen.

2.2.2 Das Konzept der dominanten Therapie

Wenn mehrere systemische Therapien verabreicht werden, ist es äußerst schwierig, den prognostischen Einfluss der einzelnen Therapien zu bestimmen. Konventionelle Analysen folgten dem Konzept, First-Line-Therapien und Second-Line-Therapien getrennt zu untersuchen. Mit dem mittlerweile komplexen Einsatz von Immuntherapien, zielgerichtete Therapien und Chemotherapien beim metastasierenden Melanom wird dies schwierig, da der entscheidende therapeutische Einfluss sowohl auf Erstlinientherapien als auch auf Zweitlinien- oder Drittlinientherapien zurückgeführt werden kann. Vor diesem Hintergrund wird vorgeschlagen, die für den Krankheitsverlauf dominierende Therapie zu identifizieren und zu evaluieren. Die dominante Therapie ist definiert als die Therapie, die (1) am längsten verabreicht wurde oder (2) bei ähnlich lange Therapie-Intervalle die beste Krankheitskontrolle oder Ansprechen erreicht haben.

Um die dominante Therapie verlässlich beurteilen zu können, wurden Swimmerplots mit den multiplen systemischen Therapien entwickelt. Jede Behandlung wird auf einer Zeitachse dargestellt, Therapiepausen sind ebenfalls erkennbar. Auf jeder Zeitachse wurde das objektive Ansprechen eingegeben. Dadurch war es möglich, die dominante systemische Therapie für jeden Patienten und die Kombination mit lokaler Behandlung, wie Chirurgie oder Stereotaxie zu bestimmen. Die Therapien wurden in 4 verschiedenen "systemische Therapiegruppen" unterteilt - (1) Immuntherapie (PD-1±CTLA-4-Inhibitoren), (2) zielgerichtete Therapie (BRAF±MEK-Inhibitoren), (3) Chemotherapie und (4) keine systemische Therapie. Alle in dieser Arbeit erwähnten systemischen Therapien beziehen sich auf dieses Konzept. Für

jeden Patienten ist die ausgewählte dominante Therapie durch einen Kreis mit der entsprechenden Farbe vor dem individuellen Swimmerplot des Patienten markiert.

Da die Art der intrakraniellen Intervention eine wichtige Rolle spielt, wurde auch eine Überlebensanalyse für die Kombination aus dominanter systemischer Therapie und lokaler Therapie (Chirurgie/Radiochirurgie (S/S)) und Ganzhirnstrahlung (WBR) durchgeführt. Diese Analyse betrachtete die folgenden möglichen Kombinationen: (1) S/S plus Immuntherapie, (2) S/S plus zielgerichtete Therapie, (3) S/S plus Chemotherapie, (4) S/S ohne systemische Behandlung, (Weller) WBR mit oder ohne systemische Behandlung und (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) ohne Strahlentherapie.

2.2.3 Statistische Methoden

Das gesamte Patientenkollektiv wurde anhand deskriptiver statistischer Auswertung und mit der Hilfe von Häufigkeitstabellen, Kreuztabellen und Balkendiagrammen charakterisiert. Für bestimmte Variablen wurden Mittelwert, Median-Wert und Standardabweichung berechnet. Bei der Bestimmung von Überlebenskurven und medianer Überlebenszeit kamen Kaplan-Meier-Kurven (KM) mit der Hilfe von Log-Rank-Tests für die statistische Signifikanzprüfung zur Anwendung. Der p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Die multivariate Analyse wurde mittels Cox-Regressions-Model mit Angaben der relativen 95% Konfidenzintervallen (95% CIs) durchgeführt. Als signifikant wurden Unterschiede mit einem P-Wert von $<0,05$ bewertet. (Kaplan, 1983)

Ergänzend wurde das 1- und 2-Jahres-Überleben mit dem 95 %-Konfidenzintervall überprüft. Die Follow-up-Zeit wurde definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Diagnose der Hirnmetastasierung und dem Datum der letzten Nachbeobachtung oder des Todes. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden anhand des Datums der Diagnose der Hirnmetastasierung berechnet. In den Gesamtüberleben-Analysen wurden alle Todesursachen berücksichtigt.

Für die statistische Auswertung dieser Arbeit wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 24.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) sowie das PRISM Programm GraphPad Prism version 7.00 for Windows, GraphPad Software, La Jolla California USA verwendet. Das Statistikprogramm STATA® Programmversion 15 wurde verwendet, um die endgültige Version der KM-Überlebenskurven zu generieren. Ergänzend wurde die R- Programmiersprache Version 3.4.3 der R Foundation of Statistical Computing (Wien, Österreich) für die Erstellung von Swimmerplots, für die Regressionsbaumanalyse sowie die Multivariate-Analyse und Darstellung von Forest-plots benutzt. (Hothorn and Zeileis, 2015, Lewis and Clarke, 2001)

Die Analyse mittels Regressionsbaum wurde für die klinisch relevanten Faktoren durchgeführt. Die Faktoren, die für Regressionsanalyse berücksichtigt wurden, sind: Geschlecht, BRAF-Status, Anzahl der Hirnmetastasen, ECOG, LDH-Wert, systemische Vortherapien, dominante systemische Therapie und Kombination von dominanter systemischer Therapie und Strahlentherapie.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Insgesamt 163 Patienten wurden in diese retrospektive Analyse eingeschlossen. Ursprünglich umfasste das Patientenkollektiv 168 Melanompatienten mit Hirnmetastasierung. Aufgrund von fehlenden Daten wurden 5 Patienten von dieser retrospektiven Analyse ausgeschlossen. Aus diesem Gesamtkollektiv (n= 163) lag das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose der Melanom-Hirnmetastasen bei 63 Jahren (54.0-74.0). Die Mehrheit der Patienten (92%) hatte eine zerebrale und extrazerebrale Erkrankung und etwa die Hälfte des Patientenkollektivs (50,3%) hatten keine systemische Vortherapie für das metastasierte Stadium IV des Melanoms erhalten. Bei der Analyse der prognostischen Faktoren hatten 56% der Patienten 3 oder weniger als 3 zerebralen Metastasen, bei 52% wurde eine BRAF-Mutation nachgewiesen, 43% hatten einen erhöhten LDH-Wert, und bei 70,6% war der KPS bei 90-100. Ergänzend wurden 28,2% mit der Hilfe der prognostischen Bewertung (GPA) als Klasse 3,5-4,0 bewertet. Die mediane Follow-up-Zeit betrug 25 Monate (95%CI: 21,4-28,6 Monate) und zum Zeitpunkt des Cut-off (Januar 2018) waren 19% der Patienten noch am Leben.

3.2 Prognostische Faktoren und Überlebenswahrscheinlichkeiten

3.2.1 Alter und Geschlecht

Für das Gesamtkollektiv (n= 163) lag der Medianwert für das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose der Melanom-Hirnmetastasen bei 63 Jahren (54.0-74.0) (Abbildung 3). Die Patienten waren zwischen 35 Jahre (Minimum) und 92 Jahre (Maximum) alt und die Standardabweichung lag bei $\pm 12,433$ Jahren. In der Tabelle 7 findet sich die Unterteilung der Patienten in drei Altersgruppen. Die Mehrheit (37,4%) unseres Patientenkollektives (61/163 Patienten) war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung 70 Jahre alt oder älter. 35,6% der Patienten (58/163) war bei der ersten Diagnose der Hirnmetastasierung zwischen 55 und 69 Jahre alt.

In der Abbildung 4 ist die Altersverteilung mittels Balkendiagramm dargestellt. Die Mehrheit des Patientenkollektives von 37,4 % (61/163 Patienten) waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der zerebralen Metastasierung 70 Jahre alt oder älter. An zweiter Stelle mit 35,6 % kommen die Patienten (58/163), die zwischen 55 und 69 Jahre alt sind. 27 % des Kollektivs (44/163 Patienten) waren zum Zeitpunkt der Primärdiagnose der Hirnmetastasierung unter 55 Jahre alt.

Tabelle 7. Gesamtkollektiv in Altersgruppen

Altersgruppen	n	Anzahl (%)
< 55 Jahre	44	27,0
≥ 55 und < 70 Jahre	58	35,6
≥ 70 Jahre	61	37,4
Gesamt	163	100,0

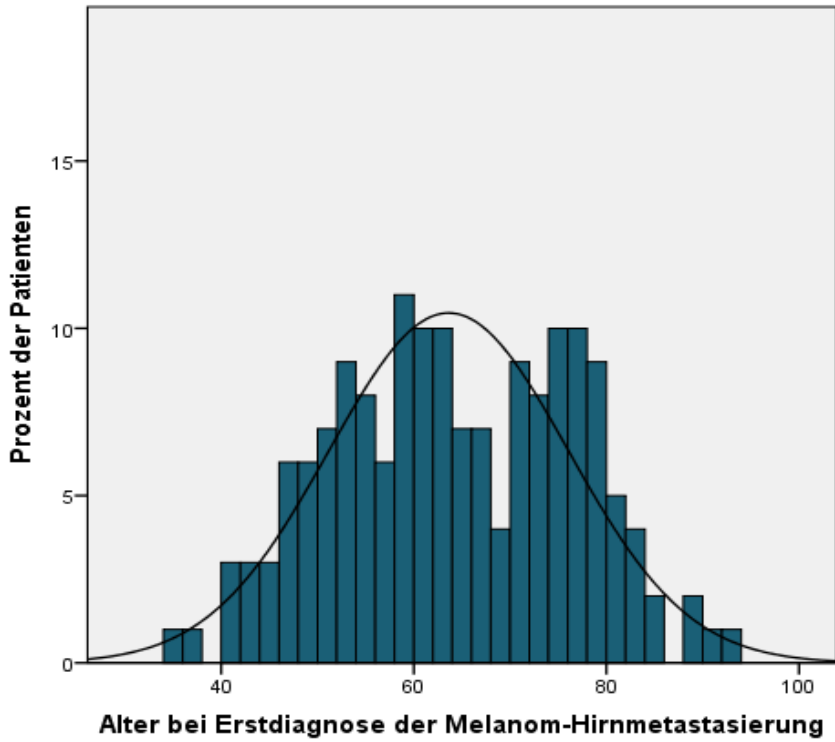


Abbildung 3. Altersverteilung (in Jahre) bei der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung und medianes Alter

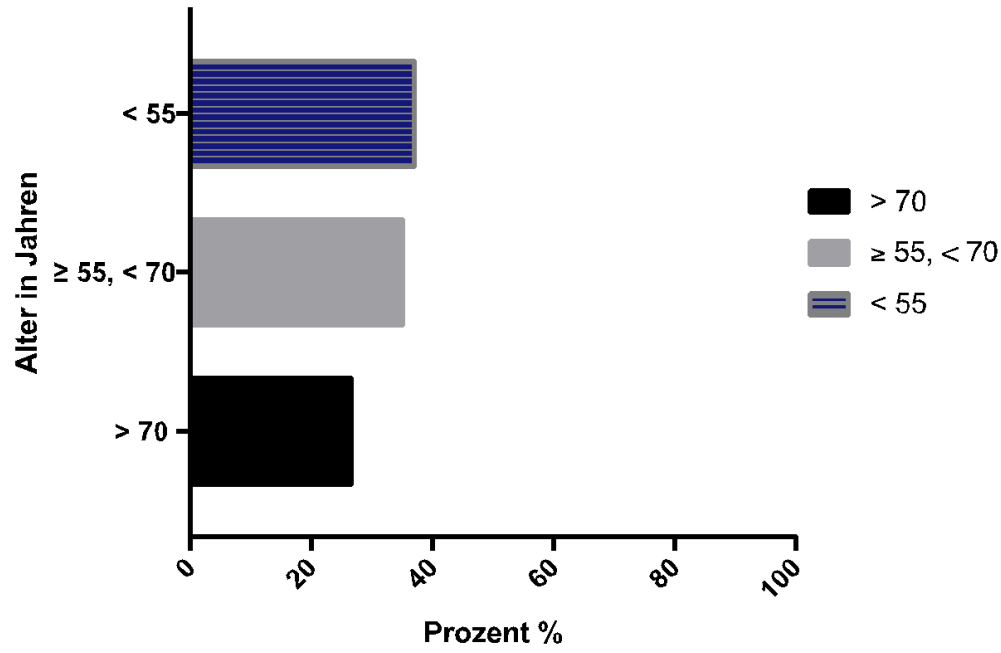


Abbildung 4. Unterteilung der Patienten in Altersgruppen

Unser Gesamtkollektiv (n=163) besteht aus 93 Männern (57,1 %) und 70 Frauen (42,9 %) und ist in der Abbildung 5 mittels Balkendiagramm dargestellt. Die Altersverteilung der Patienten innerhalb der Geschlechter findet sich in Abbildung 6. Die Mehrheit der männlichen Patienten (n=40) waren über 70 Jahre alt und die meisten Patientinnen (n=29) sind zwischen 55 und 69 Jahre alt.

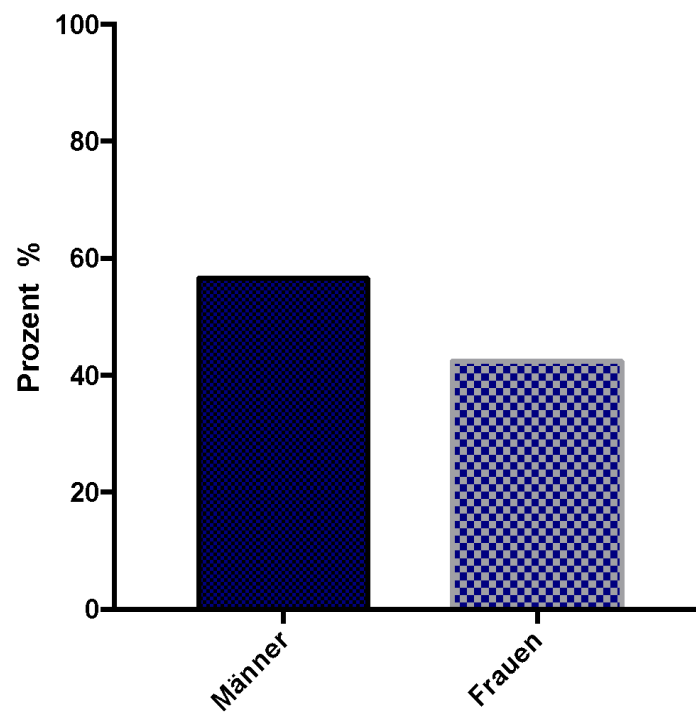


Abbildung 5. Geschlecht

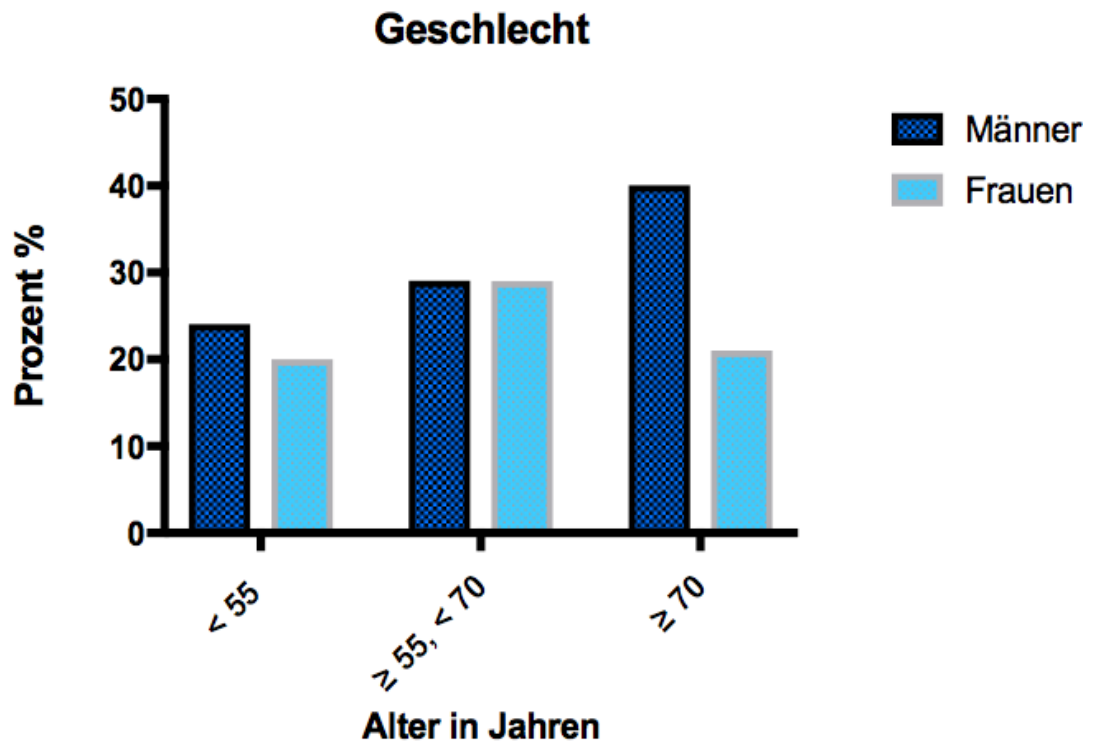


Abbildung 6. Vergleich der Parameter Altersgruppen und Geschlecht

3.2.2 Tumormerkmale

3.2.2.1 Histologischer Subtyp des Melanoms

In unserer Analyse war der häufigste histologische Subtyp das superfiziell spreitende Melanom (SSM), gefolgt von dem zweithäufigsten Typ des nodulären Melanoms (NM). Von insgesamt 163 Melanompatienten wurden 35,6% der Patienten (n=58/163) mit einem superfiziell spreitenden Melanom (SSM) und 28,8% (n=48/163) mit einem nodulären Melanom (Spankuch et al.) diagnostiziert. An dritter Stelle findet sich das akrolentiginöse Melanome (ALM) mit 6,1 % (n=10/163) und an vierter Stelle das Lentigo maligna Melanom (LMM) mit 3,7% (n=6/163). Nur bei 4 Patienten (2,5%) fand sich ein Schleimhautmelanom als Primärtumor. Es gab 6 Patientenfälle mit „sonstigen Melanomen“, was 3,7% des Kollektivs entspricht. Bei 31 Melanompatienten wurden keine genauen Angaben zu dem histologischen Subtyp des Melanoms gemacht oder die histopathologischen Daten waren nicht ausreichend für die Klassifikation in eine Kategorie. Diese „missing“ Daten entsprechen ein 19 % des gesamten Patientenkollektivs. Die Verteilung der histologischen Subtypen und die Verteilung der histologischen Subtypen innerhalb verschiedener Altersgruppen sind in der Abbildung 7 und 8 sowie in der Tabelle 8 und 9 dargestellt. Für beide Geschlechter ist das superfizielle spreitende Melanom (SSM) der häufigste histologische Subtyp (24 Frauen und 34 Männer). Mehr Männer (27/163 Patienten) als Frauen (20/163) wurden mit einem nodulären Melanom diagnostiziert. Für die weiteren Subkategorien sind die Anzahlen zwischen den Geschlechtern relativ homogen verteilt. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Geschlechtes auf das Gesamtüberleben.

Tabelle 8. Verteilung der histologischen Subtypen

Histologischer Subtyp	Anzahl (n)	%
SSM	58	35,6
NM	48	28,8
ALM	10	6,1
LMM	6	3,7
Schleimhaut	4	2,5
sonstige Melanome	6	3,7
Nävus auf MM	1	0,6
k.A.	31	19

SSM= superfiziell spreitendes Melanom; NM= noduläres Melanom; ALM= akrolentiginöses Melanom; LMM= Lentigo maligna Melanom; k.A. = keine Angaben

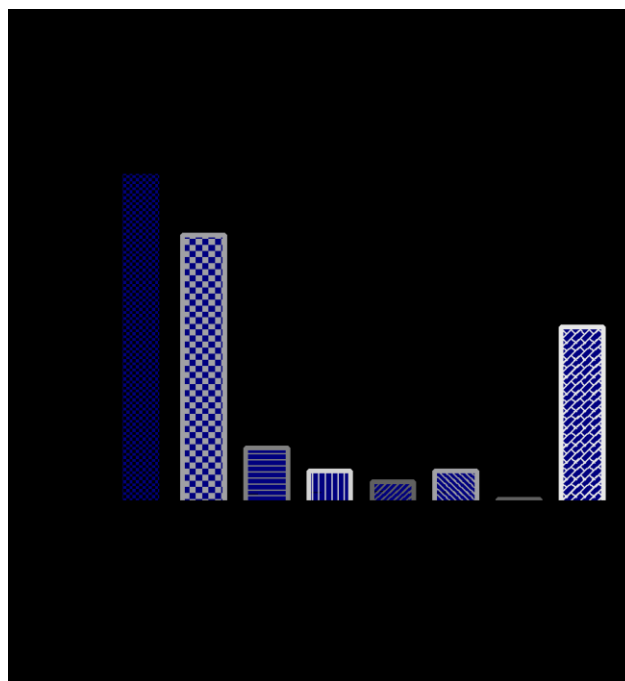


Abbildung 7. Histologischer Melanom-Subtyp

SSM= superfiziell spreitendes Melanom; NM= noduläres Melanom; ALM= akrolentiginöses Melanom; LMM= Lentigo maligna Melanom; k.A. = keine Angaben

Tabelle 9. Verteilung der histologischen Subtypen nach Geschlechtern

Histologischer Subtyp	Männer (n)	Frauen (n)
SSM	34	24
NM	27	20
ALM	4	6
LMM	4	2
Schleimhaut	2	2
sonstige Melanome	3	3
Nävus auf MM	0	1
k.A.	19	12

SSM= superfiziell spreitendes Melanom; NM= noduläres Melanom; ALM= akrolentiginöses Melanom; LMM= Lentigo maligna Melanom; k.A. = keine Angaben zu dem Primärtumor

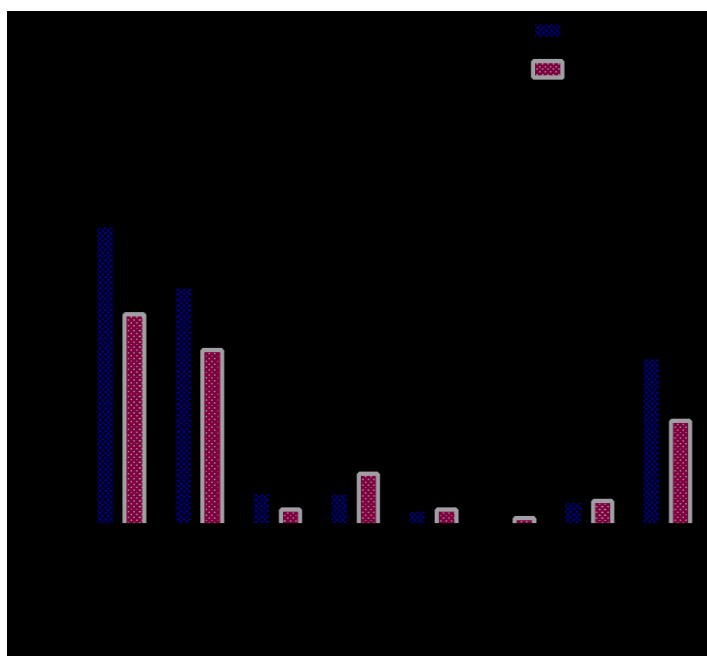


Abbildung 8. Histologischer Melanom-Subtyp nach Geschlechtern

SSM= superfiziell spreitendes Melanom; NM= noduläres Melanom; ALM= akrolentiginöses Melanom; LMM= Lentigo maligna Melanom; k.A. = keine Angaben zu dem Primärtumor

3.2.2.2 BRAF-Status

Bei 51,5% des gesamten Patientenkollektives wurde eine BRAF-Mutation nachgewiesen. Insgesamt 84 Patienten von unserem Kollektiv waren BRAF-mutiert gegenüber 74 Patienten, die kein Nachweis einer BRAF-Mutation hatten (45,5 %). Bei 5 Patienten (3,1%) sind keine Daten bezüglich des BRAF-Status vorhanden. Der Einfluss des Vorhandenseins einer BRAF-Mutation war in der vorliegenden Analyse nicht signifikant.

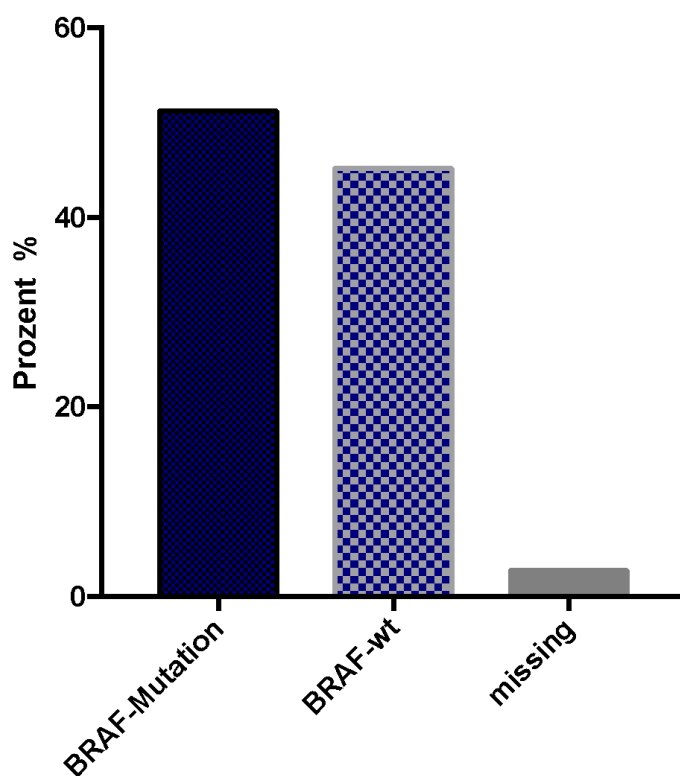


Abbildung 9. BRAF-Status

3.2.2.3 Extrazerebrale Filiae bei der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung

Der extrakranielle Metastasierungsstatus der Patienten (n=163) bei der ersten Diagnose der zerebralen Metastasierung wurde erfasst. Bezüglich des Nachweises einer extrakraniellen Beteiligung zu dem Zeitpunkt der Erstdiagnose der Hirnmetastasen, zeigte die Mehrheit des Patientenkollektives (n=150) eine extrazerebrale Metastasierung (ca. 92%). Nur 13 Patienten

(13/163), was etwa 8% des Kollektives entspricht, hatten keine extrazerebrale Erkrankung (Abbildung 10). In der univariaten sowie in der multivariaten Analyse zeigte dieser Faktor keine signifikante Relevanz für das Überleben.

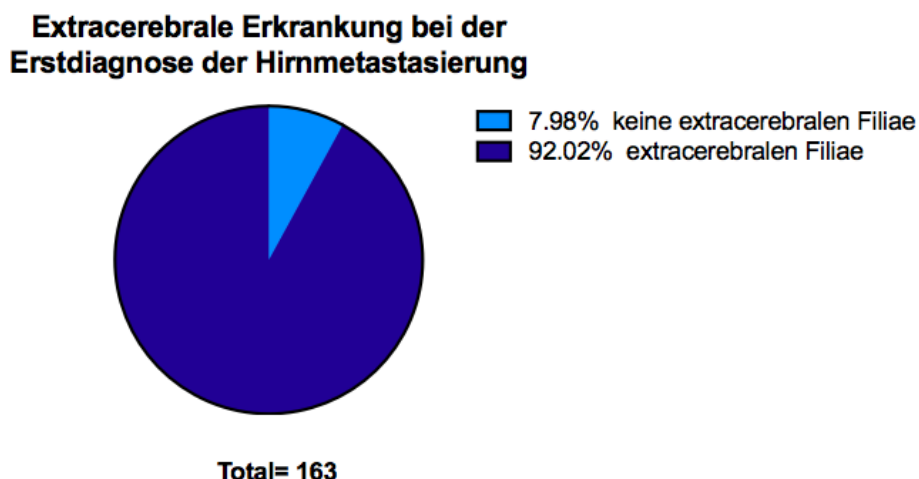


Abbildung 10. Vorangegangene extrakranielle Metastasierung

3.2.2.4 Anzahl der Melanom-Hirnmetastasen bei der Erstdiagnose der zerebralen Metastasierung

Bei insgesamt 43,6 % der Patienten (71/163) wurden zu dem Zeitpunkt der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung mehr als 3 Hirnmetastasen diagnostiziert. Bei 56,4% (92 Melanompatienten), lag die Anzahl der Hirnfiliae bis maximal 3 (Abbildung 11).

Um das gesamte Kollektiv detailliert anhand der vorhandenen Hirnfiliae zu unterteilen, wurden 5 Subgruppen generiert. Bei der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung wurden 59 Patienten (36,2%) mit 1 Melanomfilia diagnostiziert. Bei 24 Patienten (14,7 %) lagen 2 zerebrale Filiae und bei 9 Patienten (5,5 %) 3 Filiae vor. Die meisten Patienten in unserem Kollektiv (65/163), was das 39,9% entspricht, hatten multiple Melanom-Hirnfiliae ohne Nachweis einer Meningiose. Bei 6 Patienten (3,7 %) wurde eine Meningiose mit oder ohne multiplen Filiae nachgewiesen (Abbildung 12).

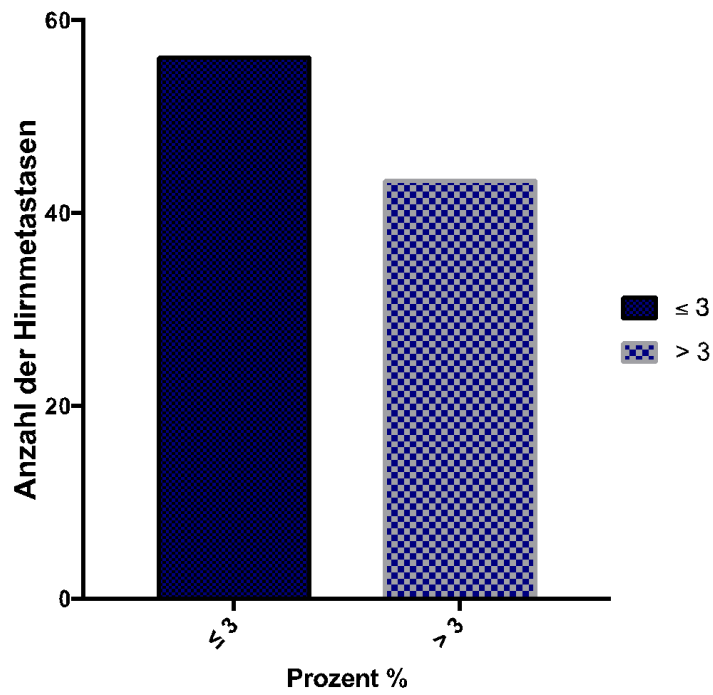


Abbildung 11. Anzahl der Melanom-Hirnmetastasen bei der Erstdiagnose der zerebralen Metastasierung (gruppiert)

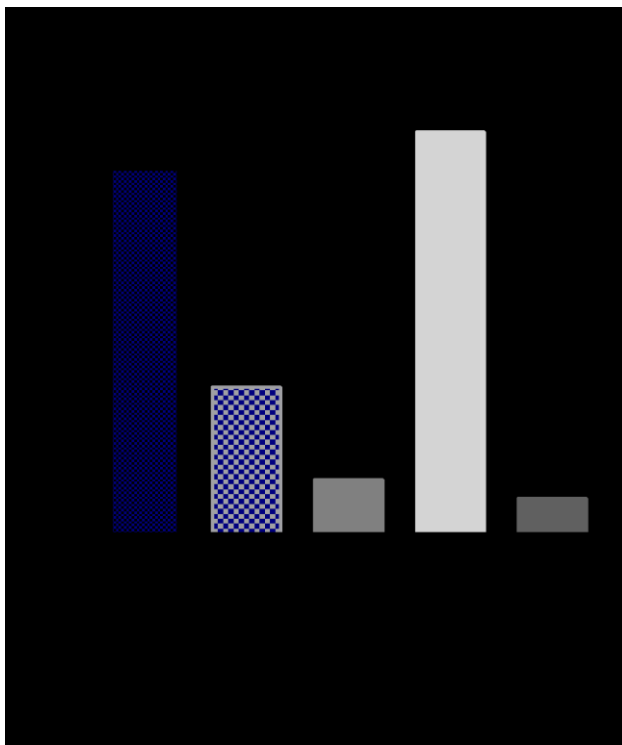


Abbildung 12. Anzahl der Melanom-Hirnmetastasen bei der Erstdiagnose der zerebralen Metastasierung

3.2.2.5 LDH-Wert bei der Erstdiagnose der zerebralen Metastasierung

Die Mehrheit des Gesamtkollektives (69/163 Patienten) zeigte einen erhöhten LDH-Wert, das entspricht 42,3 % der gesamten Patientengruppe. Bei 66 Fälle lag der LDH-Wert im Normalbereich (40,5%). Bei insgesamt 28 Patienten (17,2%) waren keinerlei Informationen nach dem LDH-Wert eruierbar. Diese Fälle werden in der Abbildung 13 als „missing“ bezeichnet.

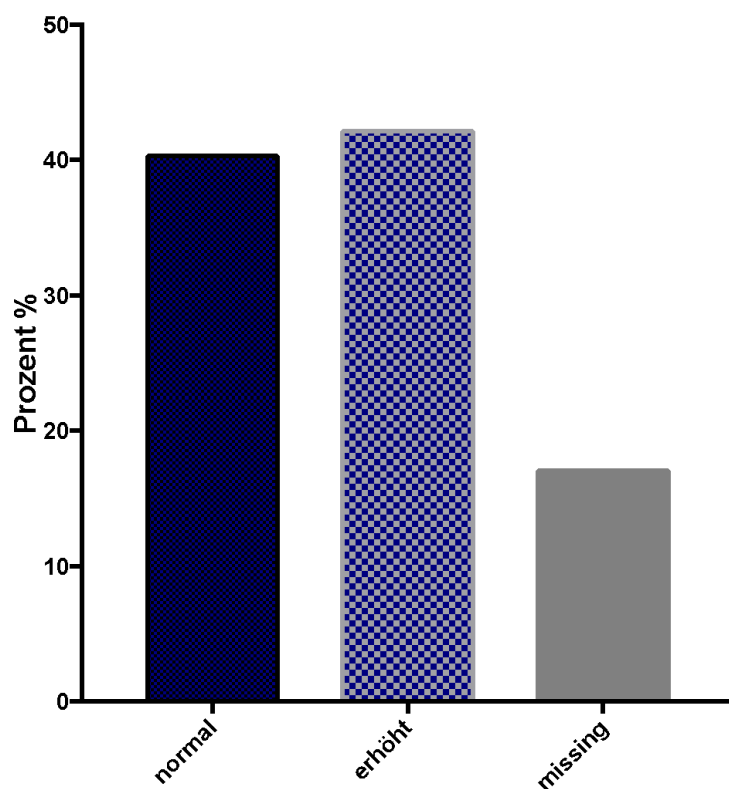


Abbildung 13. LDH-Wert bei der Erstdiagnose der zerebralen Metastasierung

3.2.3 Überlebensanalysen

Kaplan-Meier-Kurven wurden angewendet, um den Einfluss der Faktoren ECOG, GPA-Bewertung, Anzahl der Hirnmetastasen, LDH-Wert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung, systemische Vortherapien, Nachweis von neurologischen Symptomen sowie Systemtherapie für die zerebralen Metastasen und systemische/lokale Therapien für die Hirnmetastasierung, auf das Überleben zu untersuchen.

3.2.3.1 ECOG

Für die Berechnung des Aktivitätsstatus ECOG wurde das gesamte Kollektiv von 163 Patienten berücksichtigt. Insgesamt 115 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung ECOG 0. Eine Anzahl von 48 Patienten hatte bei der Primärdiagnose der Hirnmetastase einen Aktivitätsstatus ECOG > 0. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach ECOG werden in der Abbildung 14 dargestellt. Ergänzend werden die „number at risk“ Patienten gezeigt, die Anzahl der lebenden Patienten in den eingegebenen Zeitpunkten (0-36 Monate, mit 6 Monate Intervall). Die mediane Überlebenszeit (mOS) für Patienten mit Aktivitätsstatus ECOG bei 0 war 11 Monate (KI 95% 8,18-13,82). Für die Patientengruppe mit ECOG > 0 betrug das mediane Überleben (mOS) 4 Monate (KI 95% 1,74-6,26). Dieser Unterschied zeigte sich signifikant mit einem p-Wert von 0.002 (Long-Rank-Test).

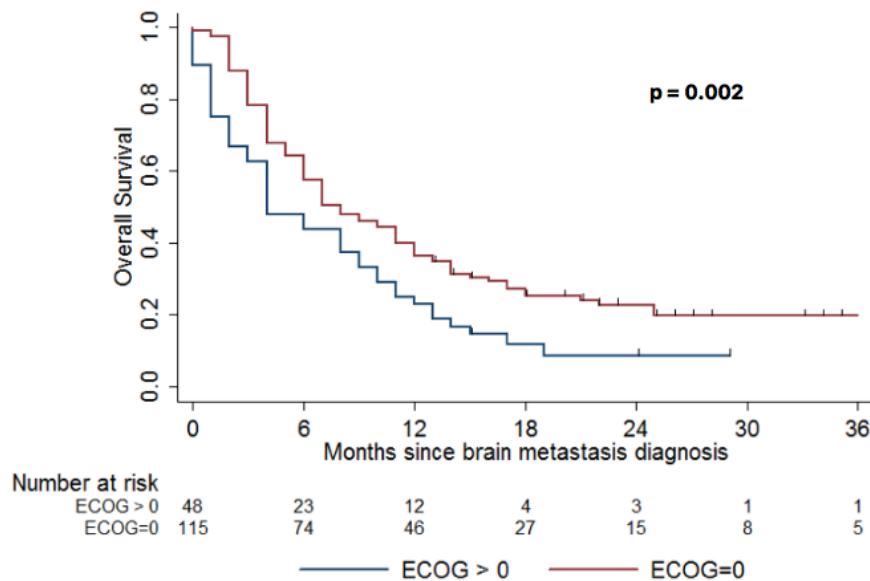


Abbildung 14. Überlebenswahrscheinlichkeit nach ECOG

Overall Survival= Gesamtes Überleben; Months since brain metastasis diagnosis= Monate nach Erstdiagnose Hirnmetastasierung; Number at risk= Anzahl der Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt leben

3.2.3.2 GPA

Das GPA-Scoring, wie bereits erklärt, wurde mit der Hilfe des KPS Aktivitätsstatus und der Anzahl der Hirnmetastasen für die Prognoseabschätzung der intrakraniellen Erkrankung verwendet. Die Patienten wurden je nach Punkteanzahl in 4 Gruppen unterteilt: (1) GPA-Klasse 3,5-4,0, (2) GPA-Klasse 2,5-3,0, (3) GPA-Klasse 1,5-2,0 und (4) GPA-Klasse 1,5-2,0. Kaplan-Meier-Kurven wurden verwendet, um die Überlebenswahrscheinlichkeiten dieser Untergruppen zu bestimmen. In dieser Analyse wurde auch das Gesamtkollektiv von 163 Patienten untersucht. Für Patienten in der GPA-Klasse 3,5-4,0 war die mediane Gesamtüberlebenszeit 11 Monate (95%KI: 5,9-16,1). Patienten in der GPA-Klasse 2,5-3,0 zeigten ein Gesamtüberleben von 10 Monaten (95%KI: 7,1-12,9). Deutlich geringe Gesamtüberlebenszeit zeigten Patienten in der GPA-Klasse 1,5-2,0, wo das mediane Gesamtüberleben 6 Monate (95%KI: 4,6-7,4) betrug. Für die letzte

GPA-Klasse 0.0-1.0 betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 4 Monate (95%KI:2.9-5.1). Der p-Wert zeigte sich mit $p=0,002$ signifikant.

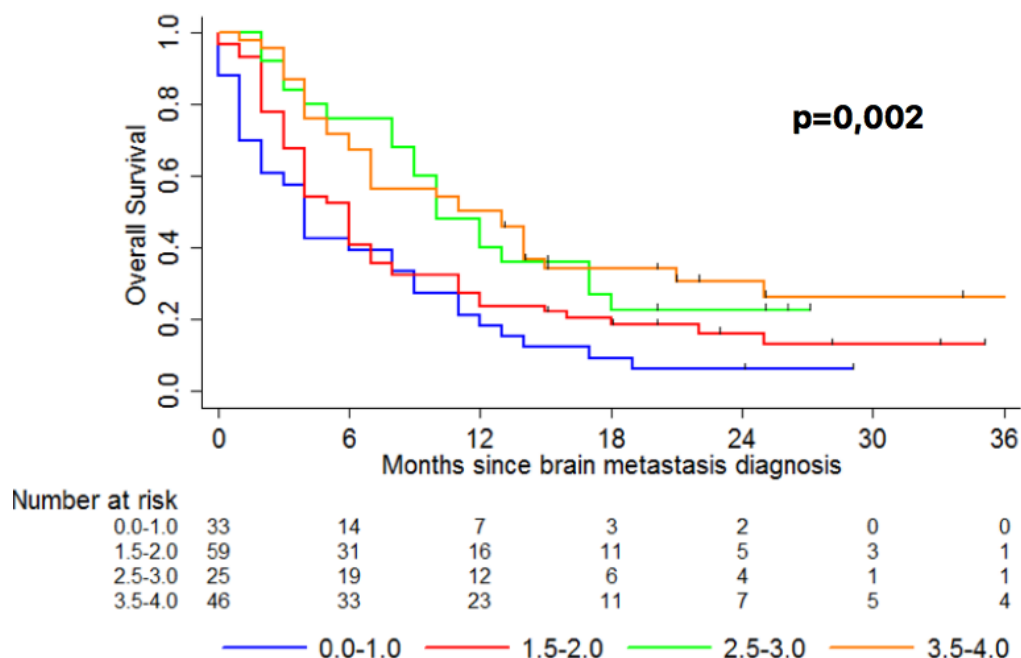


Abbildung 15. Überlebenswahrscheinlichkeit nach GPA

Overall Survival= Gesamtes Überleben; Months since brain metastasis diagnosis= Monate nach Erstdiagnose Hirnmetastasierung; Number at risk= Anzahl der Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt leben

3.2.3.3 Anzahl der Melanom-Hirnfiliae

Es wurde ergänzend untersucht, ob die Anzahl der Hirnfiliae des Melanoms einen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hat. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurden die Überlebenswahrscheinlichkeit von zwei Gruppen untersucht (Anzahl der Hirnmetastasen 1 bis 3 und Anzahl über 3 Hirnfiliae). Der Log-Rank-Test ergibt ein hoch signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von $< 0,0001$. In der Abbildung 16 findet sich die Überlebenswahrscheinlichkeit für die zwei Subgruppen. Das mediane Gesamtüberleben (mOS) lag bei 10 Monaten (95%KI: 7,1-12,9) für Patienten mit 1 bis 3 Melanom-Hirnmetastasen, deutlich länger als in der Gruppe mit Anzahl der zerebralen Filiae über 3 (mOS=4 Monate; 95%KI: 2,7-5,3).

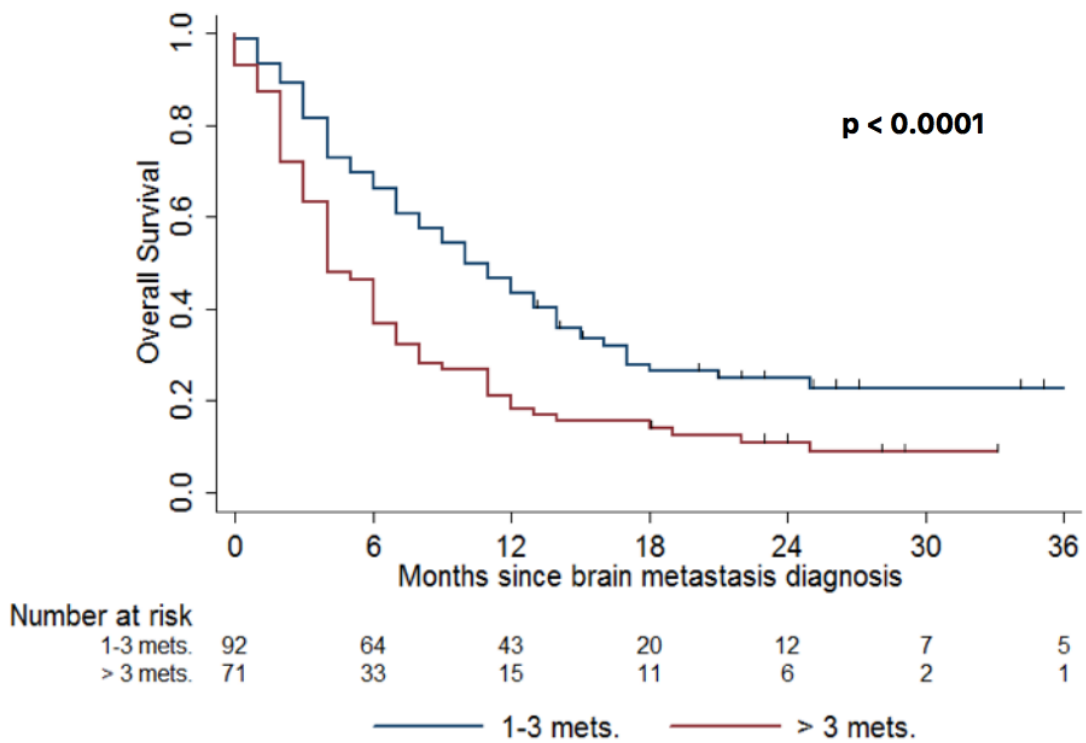


Abbildung 16. Überlebenswahrscheinlichkeit nach Anzahl der Melanom-Hirnmetastasen

Overall Survival= Gesamtes Überleben; Months since brain metastasis diagnosis= Monate nach Erstdiagnose Hirnmetastasierung; Number at risk= Anzahl der Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt leben; mets= Metastasen

3.2.3.4 LDH-Wert

Der Einfluss von dem LDH-Wert zu dem Zeitpunkt der Primärdiagnose der Hirnmetastasierung auf das Gesamtüberleben wurde mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Der LDH-Wert war für 66 Patienten im Normbereich (40,5%) im Vergleich zu 69 Patienten (55%), wo ein Anstieg nachgewiesen wurde. Für insgesamt 28 Patienten wurde keine Angabe zu dem LDH-Wert gemacht. In unserer Analyse gab es keinen signifikanten Unterschied in der medianen Gesamtüberlebenszeit zwischen Patienten mit normaler und erhöhter LDH zum Zeitpunkt der Primärdiagnose der Hirnmetastasierung. Das Überleben betrug 7 Monate für den normalen LDH-Wert gegenüber 6 Monate für die Patienten mit LDH-Erhöhung (95% KI: 3.3-10.7 vs. 3.8-8.2; $p=0.053$).

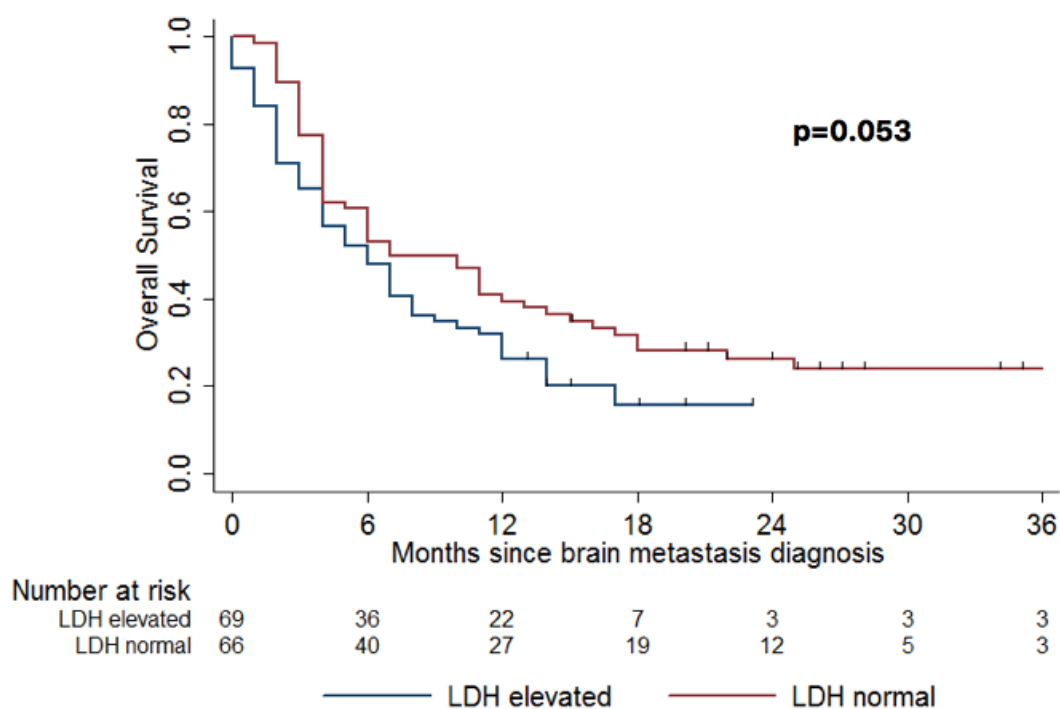


Abbildung 17. Überlebenswahrscheinlichkeit nach LDH-Wert

Overall Survival= Gesamtes Überleben; Months since brain metastasis diagnosis= Monate nach Erstdiagnose Hirnmetastasierung; Number at risk= Anzahl der Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt leben; LDH elevated= LDH erhöht, LDH normal= normaler LDH-Wert

3.2.3.5 Systemische Vortherapien für die Hirnmetastasen

Bei insgesamt 50,3% des Patientenkollektives (82/163 Patienten) wurde keine systemische Therapie vor der Erstdiagnose der Hirnfiliae durchgeführt. 81 von 163 Patienten hatten aufgrund ihrer Stadium-IV Metastasierung eine Systemtherapie erhalten (Abbildung 18). Für die Patienten, welche keine systemische Vortherapie erhalten haben, war die mediane Gesamtüberlebenszeit signifikant höher im Vergleich zu den Patienten, die bereits für Stadium IV vor dem Auftreten der Hirnmetastasierung behandelt wurden (Abbildung 19). Das mediane Überleben für die Gruppe der Patienten ohne systemische Vorbehandlungen lag bei 10 Monaten (95%CI: 7,0-12,9), im Vergleich zu der Gruppe der systemisch vorbehandelten Patienten, bei denen das mediane Gesamtüberleben 6 Monate betrug (95%KI: 5,0-6,9). Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0.005 signifikant.

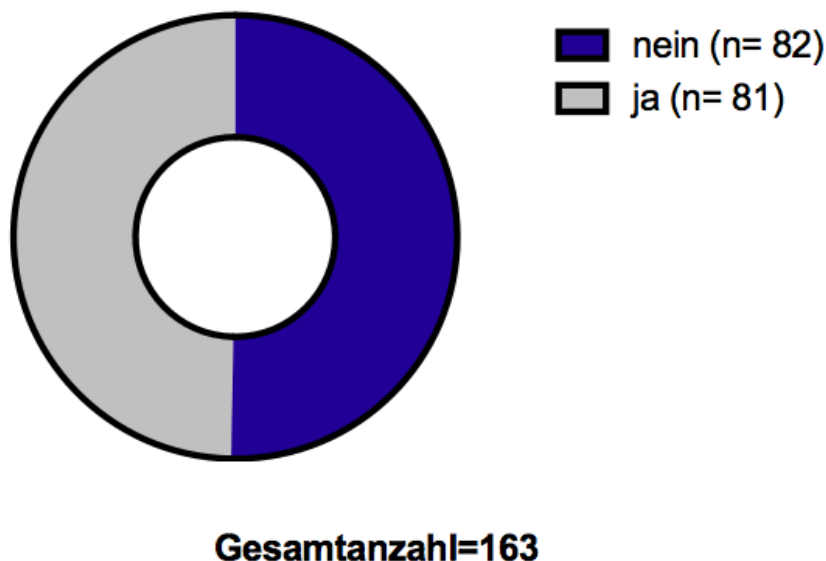


Abbildung 18. Verteilung des Kollektives anhand der vorherigen Systemtherapien

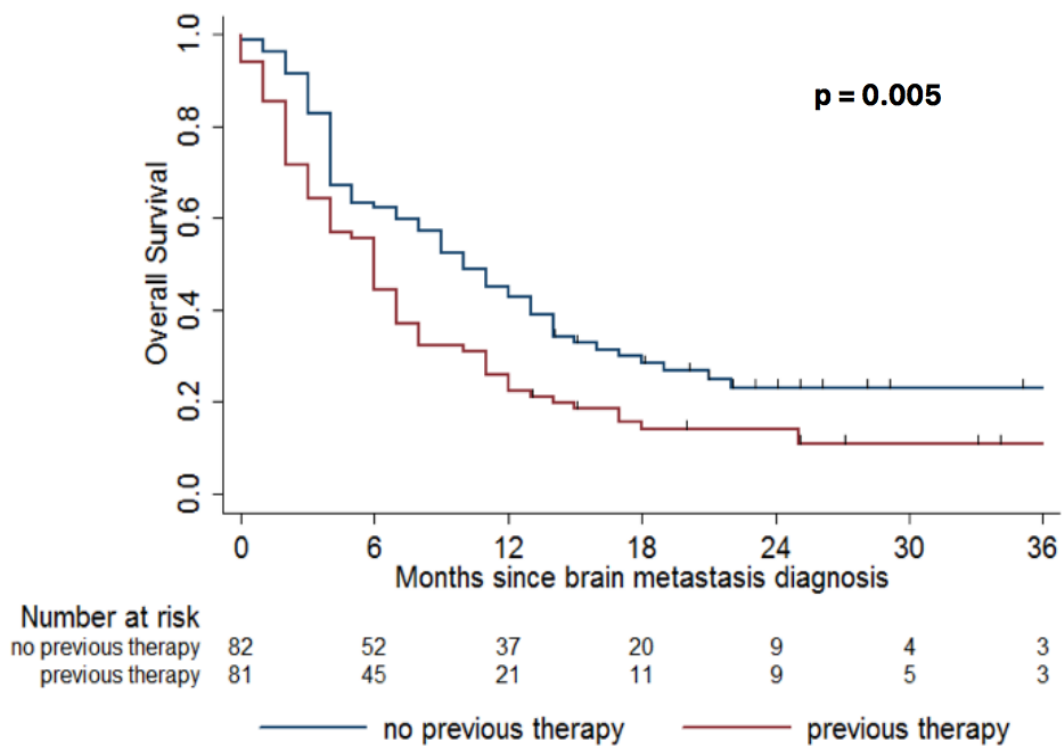


Abbildung 19. Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von den systemischen Vortherapien

Overall Survival= Gesamtes Überleben; Months since brain metastasis diagnosis= Monate nach Erstdiagnose Hirnmetastasierung; Number at risk= Anzahl der Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt leben; no previous therapy =keine Vortherapie; previous therapie= Vortherapie

3.2.3.6 Nachweis von Symptomatik der Hirnmetastasierung

Bezüglich der neurologischen Symptomatik zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der intrakraniellen Erkrankung waren 129 von 163 Patienten (79,2%) asymptomatisch. 20,8% (34/163 Patienten) zeigten eine symptomatische zerebrale Metastasierung (Abbildung 20). Für die Gruppe der Patienten, die keine neurologische Symptomatik bei der Erstdiagnose der Hirnmetastasen zeigte, betrug das mediane Überleben 9 Monate (95% KI 6,37-11,62). Das gesamte Überleben ist deutlich geringer, wenn die Patienten symptomatisch aufgrund ihrer Hirnmetastasierung sind. Das mediane Gesamtüberleben betrug für die symptomatischen Melanompatienten 4 Monate (95% KI 3,18-4,81). Dieser Überlebens-Unterschied war signifikant mit $p=0.035$.

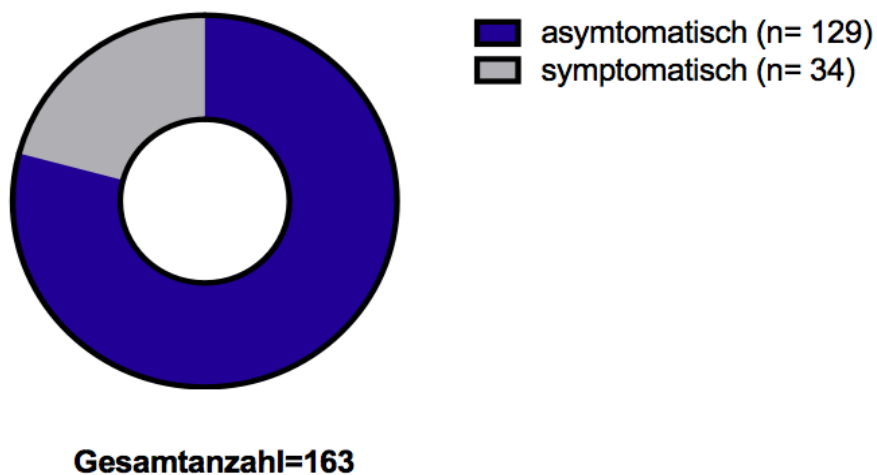


Abbildung 20. Verteilung des Patientenkollektives nach Symptomatik

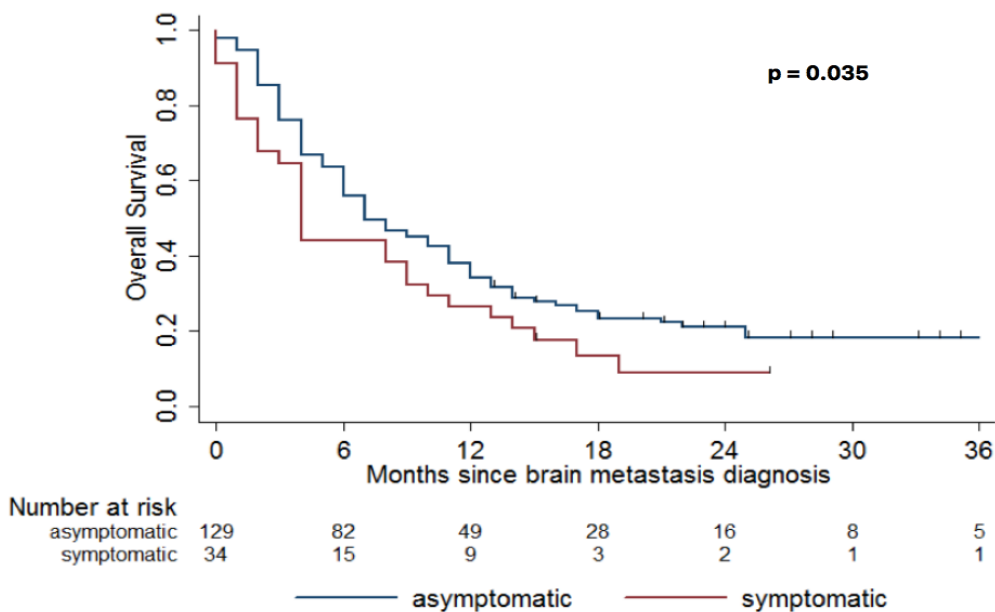


Abbildung 21. Überlebenswahrscheinlichkeit nach neurologischer Symptomatik.

Overall Survival= Gesamtes Überleben; Months since brain metastasis diagnosis= Monate nach Erstdiagnose Hirnmetastasierung; Number at risk= Anzahl der Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt leben; asymptomatic = asymptomatisch; symptomatic = symptomatisch

3.3 Einfluss von Behandlungen auf das Überleben

3.3.1 Systemische Therapie

Für die Analyse von Überlebenszeiten anhand der systemischen Therapien wird das Kaplan-Meier-Verfahren benutzt. Die systemischen Therapien wurden in vier Gruppen unterteilt und verglichen. Wie bereits erklärt, wurde für die Bestimmung der Systemtherapie in dieser Analyse die Therapie verwendet die am längsten verabreicht wurde oder bei gleichen Therapieintervallen zwischen Therapie, diejenige, die Ansprechen oder stabile Erkrankung erreichte (Konzept der dominanten Therapie). Abbildung 22 stellt die Kaplan-Meier Gesamtüberleben (OS)-Kurven entsprechend der systemischen Therapie dar. Patienten, die mit einer Immuntherapie behandelt wurden, hatten eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 13 Monaten (95%KI: 8,1-17,8) somit deutlich höher im Vergleich zu den anderen Untergruppen. Für die zielgerichtete Therapie liegt das Gesamtüberleben bei 7 Monaten (95%KI: 3,8-10,2). 7 Monate ist auch die

mediane Gesamtüberlebenszeit für die Chemotherapie-Gruppe (95%KI: 5,6-8,4). Für die Untergruppe, die keine systemische Therapie erhielt zeigte sich die mediane Überlebenszeit von 3 Monaten (95%KI: 1,5-4,5). Die Analyse mittels Kaplan-Meier-Kurven wurde mit der Hilfe von Long-Rank-Test bewertet, der p-Wert lag bei $< 0,0001$ und somit sind die Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeiten hoch signifikant.

Das 1 Jahres-Überleben betrug 53,1% für Patienten, die eine Immuntherapie erhielten, und 29,5% für diejenigen, die mit einer zielgerichteten Therapie behandelt wurden (95%KI: 40,9- 62,2 und 16-43). Das 2-Jahres-Überleben betrug 37,5% bzw. 8,4% (95%KI: 25,3-49,6 und 0-18). Für die Patienten, die nur Chemotherapie erhalten haben liegt das 1 Jahres-Gesamtüberleben bei 11 % (95% KI: 0-25,6). Des Weiteren, für die Gruppe der Patienten, bei der keine systemische Therapie durchgeführt wurde, zeigte sich das 1-Jahres-Gesamtüberleben 10,8 % (95% KI: 0,8-20,8). Das mediane Gesamtüberleben sowie das 1-Jahres- und 2-Jahres-Überleben ist in der Tabelle 11 dargestellt (4.3.2 Systemische und lokale Therapie).

Tabelle 10. Systemische Therapien

Systemtherapie	Anzahl (N)	%
Immuntherapie	64	39,3
Zielgerichtete Therapie	44	27
Chemotherapie	18	11
Keine Systemtherapie	37	22,7
Gesamtanzahl	163	100

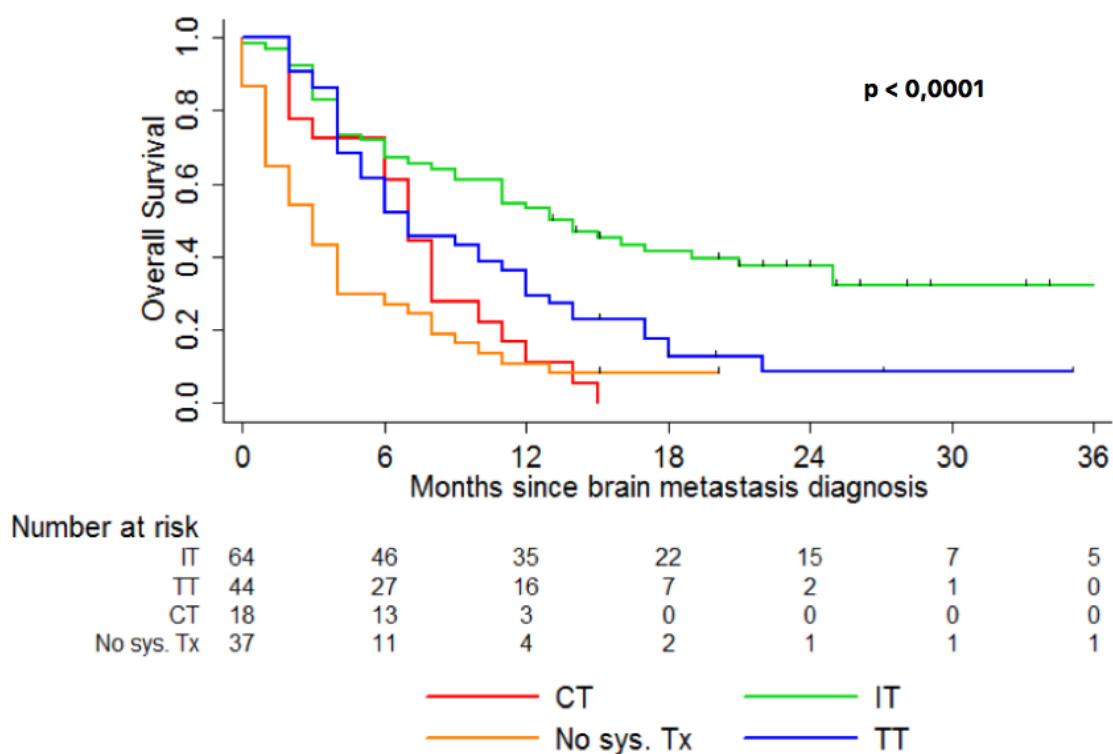


Abbildung 22. Überlebenswahrscheinlichkeit nach systemischer Therapie.

Overall Survival= Gesamtes Überleben; Months since brain metastasis diagnosis= Monate nach Erstdiagnose Hirnmetastasierung; Number at risk= Anzahl der Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt leben, (IT=Immuntherapie; TT=zielgerichtete Therapie; CT=Chemotherapie; No sys. Tx= keine systemische Therapie)

3.3.2 Systemische und lokale Therapie

Analysiert wurde nicht nur der Einfluss der systemischen Therapien auf das Überleben der Patienten, sondern auch die Kombination dieser Therapien mit lokalen Verfahrenen für die Melanom-Hirnmetastasierung, wie Neurochirurgie oder Radiochirurgie und Ganzhirnbestrahlung.

In Abbildung 23 wird der Einfluss der Kombination von systemischen und lokalen Therapie auf das gesamte Überleben gezeigt. Für die Bestimmung der Systemtherapien wurde das bereits erklärte Konzept der dominanten Therapie verwendet. Für Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Stereotaxie/Radiochirurgie und Immuntherapie erhalten haben, betrug die mediane gesamte Überlebenszeit 25 Monate (95%KI: 14,6-35,4) im Vergleich zu 7 Monaten (95%KI: 12,1-15,9) für die Patienten, die die Kombination Stereotaxie/Radiochirurgie und zielgerichtete Therapie erhalten haben. Für diese zwei Untergruppen wurde das 1-Jahres-Gesamtüberleben wie folgt definiert: 69,4% bzw. 62,5% (95%KI: 54,3-84,4 vs. 38,8-86,2) und das 2-Jahres-Gesamtüberleben 50,6% bzw. 19,4% (95%KI: 33,5-67,5 vs. 0-41,3) (Tabelle 10).

Für die Kombination aus lokale Therapie und Chemotherapie betrug die mediane gesamte Überlebenszeit 11 Monate (95%KI: 8,4-13,6). Das 1-Jahres-Überleben liegt für diese Patienten bei 28,6% (95%KI: 0-62,1). Die geringste mediane Gesamtüberlebenszeit zeigte die Gruppe der Patienten, die keine Systemtherapie erhalten haben. Für diese Patienten betrug des Gesamtüberleben 4 Monate (95% KI: 0-2,1) und das 1-Jahres-Gesamtüberleben betrug 21,4 % (95%KI: 0-62,1).

Die mediane Gesamtüberlebenszeit für Patienten, die mit Ganzhirnradiatio unabhängig von der systemischen Therapie behandelt wurden, lag bei 5 Monaten (95%KI: 3,9-6,1). Das 1-Jahres-Gesamtüberleben betrug 12,7% und das 2-Jahres-Gesamtüberleben 6,8% für die Patienten, die eine Ganzhirnbestrahlung erhalten haben (95%KI: 3,9-21,5 vs. 0-13,7). Das mediane Überleben für alle Patienten lag bei 7 Monaten (95%KI: 5,4-8,6), das

1-Jahres- und das 2-Jahres-Gesamtüberleben betrug 32,5% bzw. 18,7% (95%KI: 25,2-39,7 und 12,4-24,9).

Die Tabelle 11 enthält alle Informationen über das mediane Gesamtüberleben und das 1-Jahres- und 2-Jahres-Überleben der Patienten.

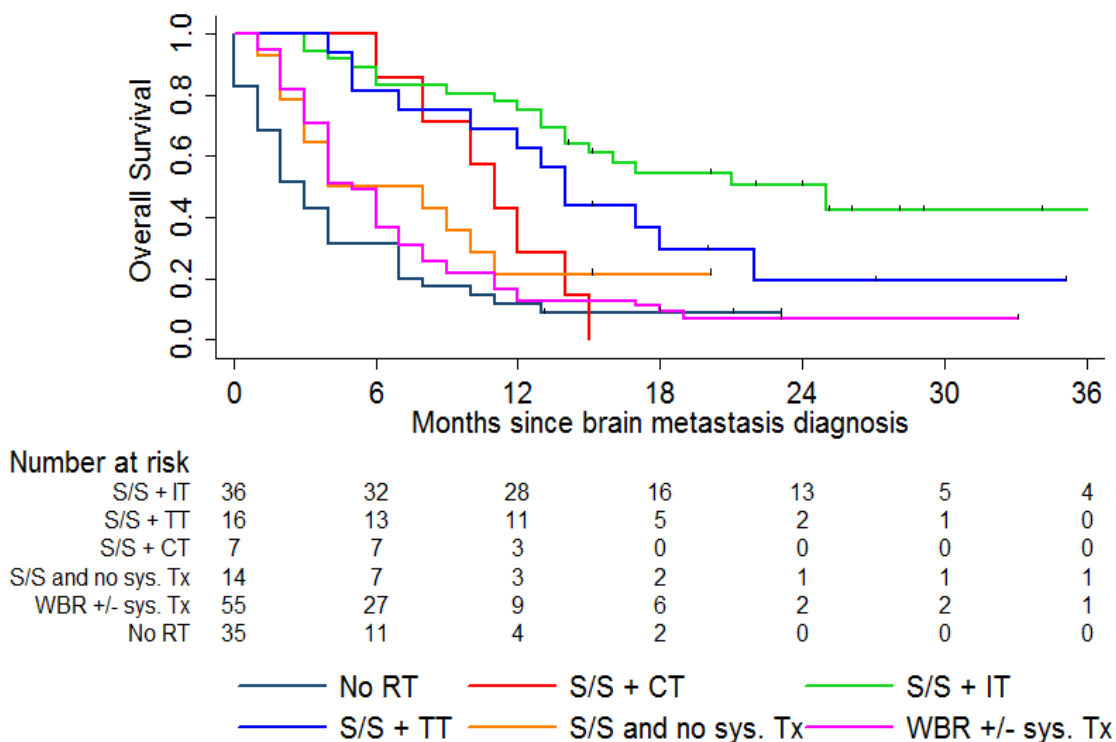


Abbildung 23. Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kombination der dominanten systemischen und lokalen Therapie

Overall Survival= Gesamtes Überleben; Months since brain metastasis diagnosis= Monate nach Erstdiagnose Hirnmetastasierung; Number at risk= Anzahl der Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt leben

S/S+IT: Chirurgie/Radiochirurgie in Kombination mit Immuntherapie; S/S+TT: Chirurgie/Radiochirurgie in Kombination mit zielgerichteter Therapie; S/S+CT: Chirurgie/Radiochirurgie in Kombination mit Chemotherapie; S/S und no sys. Tx; nur stereotaktische Therapie/Radiochirurgie; WBR+/- sys. Tx=Ganzhirnbestrahlung mit/ohne Systemtherapie; no RT=keine Strahlentherapie

Tabelle 11. Medianes Gesamtüberleben und 1-Jahres- und 2-Jahres-Gesamtüberleben für die dominanten systemischen Therapien in Kombination mit den lokalen Therapien

	Medianes OS (Monate; 95%-KI)	OS (Monate; 95%-KI)	
		1-Jahres- Überleben	2-Jahres- Überleben
Systemische Therapien (p<0.0001)			
Immuntherapie	13 (8.1 - 17.8)	53.1 (40.9 - 62.2)	37.5 (25.3 - 49.6)
Zielgerichtete Therapie	7 (3.8 - 10.2)	29.5 (16 - 43)	8.4 (0-18)
Chemotherapie	7 (5.6 - 8.4)	11.1 (0 - 25.6)	-
Keine systemische Therapie	3 (1.5 - 4.8)	10.8 (0-8 - 20.8)	-
Chirurgie/Radiochirurgie * + systemische Therapie (p<0.0001)			
* + Immunotherapie	25 (14.6 - 35.4)	69.4 (54.3 - 84.4)	50.6 (33.5 - 67.5)
* + zielgerichtete Therapie	14 (12.1 - 15.9)	62.5 (38.8 - 86.2)	19.4 (0 - 41.3)
* + Chemotherapie	11 (8.4 - 13.6)	28.6 (0 - 62.1)	-
* ohne Systemtherapie	4 (0 - 2.1)	21.4 (0 - 62.1)	-
Ganzhirnradiatio +/- systemischen Therapie	5 (3.9 - 6.1)	12.7 (3.9 - 21.5)	6.8 (0 - 13.7)
Keine Strahlentherapie	3 (1.7 - 4.2)	11.4 (0.8 - 22)	-

3.3.3 Beschreibung von drei Subkollektiven mit unterschiedlichem Überleben

Um den Einfluss der Therapien auf das Überleben der Patienten besser verstehen zu können, wurden die Patienten in Gruppen nach Gesamtüberleben unterteilt. Diese Unterteilung in Überlebens-Gruppen hilft uns zu identifizieren, welche gemeinsamen Charakteristika die Patienten innerhalb der Gruppen zeigen und wie diese die Überlebenszeit beeinflussen.

Das gesamte Kollektiv von 163 Patienten wurde nach 12 Monate-Überleben bis zum Zeitpunkt der Cut-off-Analyse in drei Untergruppen eingeteilt; die erste Gruppe umfasst Patienten (n=31), die ein Gesamtüberleben (OS) mehr als 12 Monaten nachweisen und bei dem letzten Follow-up noch am Leben sind. Die zweite Gruppe enthält Patienten (n=23), bei denen das Gesamtüberleben (OS) mehr als 12 Monate ist, die aber bei dem letzten Follow-up bereits verstorben waren. Schließlich, in der dritten Untergruppe findet sich die Mehrheit der Patienten (n=109). In diese Gruppe gehören Patienten, welche innerhalb von einem Jahr verstorben sind (OS < 12 Monate). In der Tabelle 11 wird diese Verteilung des Patientenkollektives in den drei Überlebens-Gruppen zusammengefasst.

Mit der Hilfe des Konzeptes der dominanten Therapie wurden die systemischen Therapien charakterisiert. Die Therapien wurden wie folgt in 4 verschiedenen "systemische Therapiegruppen" unterteilt- (1) Immuntherapie (PD-1 und/oder CTLA-4-Inhibitoren), (2) zielgerichtete Therapie (BRAF-Inhibitor oder BRAF- und MEK-Inhibitoren), (3) Chemotherapie und (4) keine systemische Therapie.

Tabelle 12. Patientengruppen

Gruppe	OS	Patientenanzahl (N)
I	> 12 Monaten Gesamtüberleben, lebend bei dem letzten Follow-up	31
II	> 12 Monaten Gesamtüberleben, verstorben bei dem letzten Follow-up	23
III	< 12 Monaten Gesamtüberleben	109

Cut-off-Datum: Januar 2018

3.3.3.1 Patienten mit 1-Jahres- und längerem Überleben (bis zum letzten Follow-up lebend) - Gruppe A

In der Abbildung 24 wird die erste Untergruppe mit 31 Melanompatienten mit bekannter Hirnmetastasierung (Gruppe A) gezeigt. Das Überleben dieser Patienten zeigte sich mit der Hilfe der Swimmerplot Darstellung und wird in der Abbildung in Jahren gezeigt (1-Y= 1 Jahr, 2-Y= 2 Jahre, 3-Y= 3 Jahre). Bei allen Patienten wurde ein gesamtes Überleben von über 1 Jahr (12 Monate) nachgewiesen und dieses Kollektiv umfasst die am längsten lebenden Patienten unserer Analyse. Diese Patienten sind bis zu dem Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung unserer Arbeit noch am Leben, was in der Abbildung als Pfeile dargestellt wird. Auf der linken Achse der Abbildung steht die Zahl der Tage des Überlebens des Patienten, das Geschlecht sowie die dominante Therapie, welche jeder Patient erhalten hat. Jeder Farbe entspricht einer systemischen Therapie oder Ganzhirnradiatio, die Lokalbehandlungen werden als Zeichen dargestellt. Die genaue Erklärung der Begriffe, der Therapien, Symbole und Interpretation der dominanten Therapien ist in der beigefügten Legende der Abbildung zu finden.

Die dominierende Therapie in der Mehrzahl der Fälle war die Immuntherapie, entweder Monotherapie mit CTLA-4-Antikörper oder PD1-Antikörper oder auch Kombination der Immuntherapien. Für insgesamt 23 von 31 Patienten wurde die Immuntherapie als dominant bewertet, was 74,1% der gesamten Patientenanzahl für diese Gruppe entspricht. An der zweiten Stelle findet sich die zielgerichtete Therapie, hier wurden die BRAF-Inhibitoren oder die Kombinationstherapien aus BRAF- und MEK-Inhibitor als dominante Therapien für 5 von 31 Patienten gezeigt (16,1%). In dieser Gruppe nur 3 Patienten erhielten keine systemische Therapie (9,7%). Diese drei weiblichen Patienten haben stattdessen Lokaltherapie mittels Neurochirurgie oder Stereotaxie bekommen und die zwei ersten Patienten erreichten eine Komplette Remission. Interessanterweise haben nur 6 Patienten (19,3%) eine Ganzhirnbestrahlung erhalten im Vergleich zu den Patienten, die stereotaktisch bestrahlt sind (18/31 Patienten). Ein neurochirurgisches Vorgehen wurde bei 13 Patienten durchgeführt (41,9%).

Von insgesamt 31 Patienten 13 (41,9%) zeigten eine Komplette Remission im Verlauf der Behandlung und 12 von diesen 13 Patienten haben eine Immuntherapie entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Immuntherapien erhalten. Der Patient, der keine Immuntherapie erhalten hat, wurde mittels Stereotaxie für die Hirnmetastasierung behandelt und bei ihm wurde im Verlauf keine Systemtherapie durchgeführt. Dieses Patientenkollektiv von 16 Patienten (51,6%) zeigte im Verlauf der Therapie eine stabile Erkrankung oder partielle Remission. In dieser Subgruppe von 16 Patienten wurde eine homogene Geschlechtsverteilung (8 Frauen und 8 Männer) gezeigt. Eine progressive Erkrankung wurde bei 9 Patienten nachgewiesen, was 29% des Kollektives der Subgruppe A entspricht. Für die Mehrheit dieser Patienten (6 von 9) ist der Progress der Erkrankung innerhalb des ersten Jahres aufgetreten.

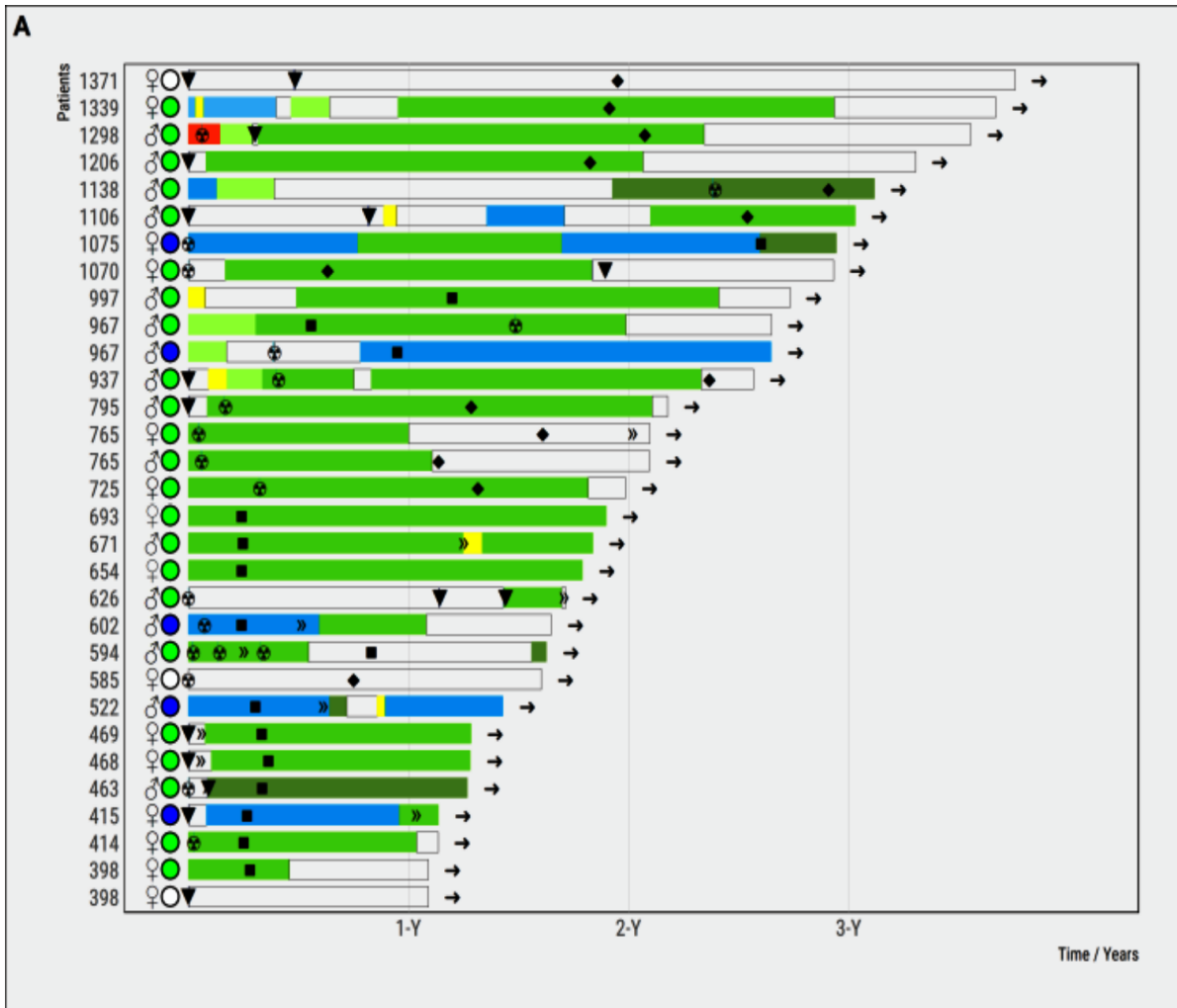


Abbildung 24. Swimmer-Plot Darstellung der Patienten mit 1-Jahres- und längerem Überleben (bis zum letzten Follow-up lebend)

3.3.3.2 Patienten mit ein bis zwei Jahres-Überleben - Gruppe B

Eine zweite Subgruppe des gesamten Patientenkollektives umfasst 23 Patienten, bei denen das Gesamtüberleben über 12 Monaten lag, diese waren allerdings bei dem letzten Follow-up bereits verstorben (Abbildung 25, Gruppe B). Mit der Anwendung der Swimmerplot-Grafiken wird das Überleben dieser Patienten in Jahren dargestellt (1-Y= 1 Jahr, 2-Y= 2 Jahre, 3-Y= 3 Jahre). Wie bereits in Kapitel 4.3.3.1. beschrieben, sind in der Abbildung Zahl der Tage des Überlebens des Patienten, das Geschlecht, die dominante Therapie sowie weitere Informationen über die lokalen Therapien und das Ansprechen aufgeführt. Die genaue Begriffsklärung findet sich in der Abbildung 25.

In dieser Untergruppe steht wie bei der ersten Patientengruppe A die Immuntherapie an erster Stelle: bei insgesamt 12 von 23 Patienten (52,2%) wurde eine Monotherapie mit dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab oder mit einem PD1-Antikörper oder eine Kombination der Immuntherapien durchgeführt. Eine zielgerichtete Therapie (BRAF-Inhibitor als Monotherapie oder BRAF-und MEK-Inhibitor Kombinationstherapie) haben insgesamt 8 von 23 Patienten erhalten, etwa 34,8 % der gesamten Patientenanzahl. In diesem Kollektiv haben nur 2 Patienten eine Chemotherapie als dominante Therapie bekommen und bei 1 Patientin wurde keine systemische Therapie durchgeführt. Dieses Kollektiv umfasst 9 weibliche und 14 männliche Patienten. Im Vergleich zu der Gruppe A zeigte in dieser Subgruppe B kein Patient eine komplette Remission im Verlauf der Therapie. Allerdings zeigten 68,5% der Patienten (16/23) eine partielle Remission oder stabile Erkrankung während der Therapie für ihre Hirnmetastasierung. Wie erwartet durch die Definition der Patientengruppe (bereits verstorbene Patienten), hatten 19 von 23 progressive Erkrankung und die Mehrheit dieser Patienten sind aufgrund vom Progress des Melanoms verstorben. Des Weiteren haben diese Patienten mehrere Behandlungen und/oder Behandlungskombinationen als die Patienten der ersten Gruppe erhalten. Mehr als die Hälfte der Patienten haben eine stereotaktische Behandlung erhalten (13 von 23 Patienten) und im Vergleich zu Gruppe A wurden mehrere Patienten mittels Ganzhirnradiatio für ihre intrakranielle Erkrankung bestrahlt (47,8% im Vergleich zu Gruppe A, wo nur

19,3% der Patienten mittels Ganzhirnbestrahlung behandelt wurden). Eine neurochirurgische Behandlung der Hirnmetastasierung erhielten 34,7% dieses Kollektives. Die Patientin, die am längsten lebte, wurde bei der Primärdiagnose der Hirnmetastasierung stereotaktisch bestrahlt und zeigte eine stabile Erkrankung für ca. 2 Jahre. Der Patient mit dem zweitlängsten Überleben hat Immuntherapien (CTLA-4 Antikörper und im Verlauf Anti-PD1) in Kombination mit Stereotaxie erhalten und war darunter über 1 Jahr stabil. Interessanterweise, waren 10 Patienten stabil oder in partiale Remission während oder nach einer Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren im Gegensatz zu der Immuntherapie, wo insgesamt 5 Patienten eine stabile Erkrankung oder partielles Ansprechen zeigten.

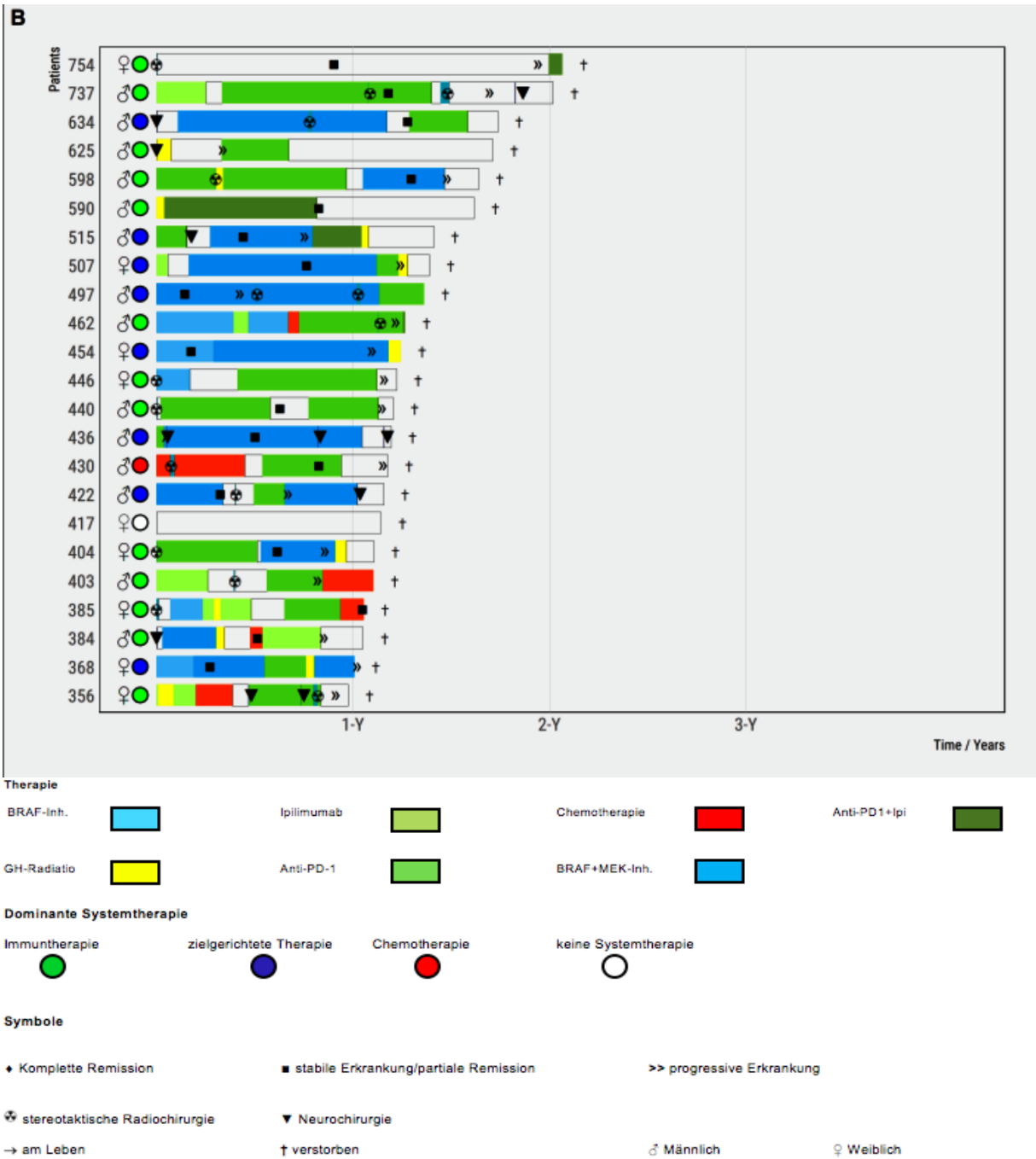


Abbildung 25. Swimmer-Plot Darstellung der Patienten mit 1-Jahres- und längerem Überleben (bei dem letzten Follow-up verstorben)

3.3.3.3 Patienten, die im ersten Jahr verstarben- Gruppe C

Die dritte Untergruppe (Abbildung 26, Gruppe C) umfasst 109 Patienten, die innerhalb von einem Jahr nach der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung versterben, also mit einem Gesamtüberleben von weniger als 12 Monaten. In der folgenden Abbildung werden die Daten von insgesamt 68 Männern und 43 Frauen dargestellt. Bei etwa 1/3 des Kollektives wurde keine systemische Therapie durchgeführt. Diese 33 Patienten wurden mittels lokaler ablativer Therapien behandelt (Neurochirurgie oder Radiochirurgie/Stereotaxie). Eine stereotaktische Bestrahlung wurde bei 22 von 109 Patienten durchgeführt (20,1%) und 11 Patienten (10%) erhielten eine Operation. Im Vergleich zu den vorherigen Gruppen A und B, wurde in dieser Untergruppe über die Hälfte der Patienten (58/109) mittels Ganzhirnradiatio für die zerebralen Metastasen behandelt. Bezüglich der systemischen Therapien war in dieser Subgruppe bei den meisten Patienten als dominierende Therapie die zielgerichtete Therapie mit BRAF-Inhibitoren oder Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitoren (31/109 Patienten). Dieses trifft für 28,4% des Patientenkollektives zu. Als zweite dominante Therapie wurde die Immuntherapie bei 29/109 Patienten gefunden (was 26,6% der gesamten Patientengruppe entspricht). An dritter Stelle kommt die Chemotherapie vor. Bei einer Anzahl von insgesamt 16 Patienten war die Chemotherapie die dominante Therapie (bei 14,9% der Patienten). Wie bereits beschrieben, umfasst diese Gruppe Patienten, die in dem ersten Jahr nach der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung verstarben. Es wird erwartet, dass diese Patienten selten ein Ansprechen oder stabile Erkrankung im Verlauf aufweisen. Dieses wurde in unserer Analyse bestätigt (Abbildung 26). Für insgesamt 34 Melanom-Patienten dieser Gruppe (31,2% der gesamten Patientenanzahl) zeigte sich das Überleben mehr als 6 Monate (6 Monaten < Überleben < 12 Monate). Bei 34 Patienten lag das Überleben zwischen 3 und 6 Monaten (entspricht ca. 31,2% der Patienten-Gruppe). Die Mehrheit des Patientenkollektives für diese Untergruppe, 41 Patienten, verstarben (37,6%) innerhalb von 3 Monaten.

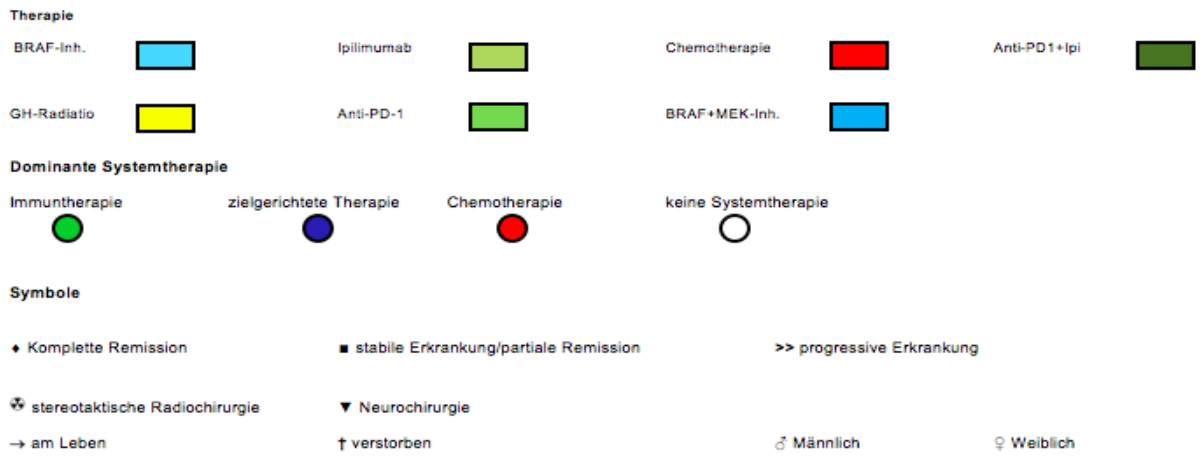


Abbildung 26. Swimmer-Plot Darstellung der Patienten mit Überleben <1 Jahr

3.3.4 Multivariate Analyse

Anhand der Cox-Regressions-Analyse wurde der gleichzeitige Einfluss von mehreren Variablen auf das Überleben untersucht. Hier wurden das Geschlecht, die Kombinationstherapie (Stereotaxie und systemische Therapie), der BRAF-Status, die Anzahl der Hirnmetastasen, die extrakranielle Erkrankung, der LDH-Wert, die systemischen Vortherapien, und der ECOG berücksichtigt. Die Kombinationstherapie von systemischer Therapie und lokaler Behandlung, die Anzahl der Melanom-Hirnmetastasen und ECOG zeigen ein signifikantes Ergebnis in der multivariaten Analyse und sind unabhängige prognostische Faktoren. Das relative Risiko mit 95% Konfidenzintervall sowie die p-Werte für diese Faktoren sind mit der Hilfe der Forest plot Darstellung präsentiert (Abbildung 27). In dieser multivariaten Analyse zeigte sich das Geschlecht mit einem p-Wert von 0,113 nicht signifikant. Das gleiche gilt für den BRAF-Status, der in dem Modell keine Signifikanz aufweisen kann. Kein signifikanter Einfluss wird auch bei den Faktoren extrazerebrale Beteiligung (p-Wert bei 0,405), LDH-Wert (p= 0,406) und systemische Vortherapien (p-Wert bei 0,094) beobachtet.

In der Abbildung 27 mit der Forest plot Darstellung der multivariaten Analyse werden die signifikanten unabhängigen Faktoren präsentiert. Die **Art der Kombinationstherapie (lokale und systemische Therapie)** zeigte sich als unabhängiger Faktor und ist hoch signifikant mit einem p-Wert von $< 0,001$. Die beste Prognose in dieser Gruppe hatten Patienten (Anzahl= 36), die stereotaktisch behandelt wurden und parallel eine systemische Immuntherapie erhielten (hazard ratio= 0,25, KI- 95 % 0,112- 0,056). Diese zeigten ein 75% geringes Sterberisiko im Vergleich zu den Patienten, die nur bestrahlt wurden. Patienten, die keine strahlentherapeutische Behandlung erhielten, hatten ein 1,34-fach erhöhtes Sterberisiko, im Vergleich zu Patienten, die lokal stereotaktisch behandelt wurden. Des Weiteren, zeigte sich die Kombination von Stereotaxie und zielgerichtete Therapie zeigte sich prognostisch günstiger im Vergleich zu Bestrahlung als Monotherapie. Für Patienten, die eine Systemtherapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren parallel zu der Bestrahlung

erhalten, liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 40% höher im Vergleich zu den nur mit Stereotaxie behandelten Melanompatienten.

Der prognostische Faktor **ECOG** zeigte sich signifikant mit einem p-Wert von 0,017. Patienten mit einem ECOG gleich oder mehr als 1 haben ein fast doppeltes Risiko zu versterben (hazard ratio= 1,67, KI- 95 % 1,095- 2,54).

Bezüglich der **Anzahl der zerebralen Filiae** zeigte sich, dass Patienten mit 3 oder mehr Hirnmetastasen ein 1,52-fach erhöhtes Risiko haben zu versterben. Das stellte sich in dieser Analyse grenzwertig signifikant dar (hazard ratio= 1,52, KI-95% 0,987-2,34, p= 0,056).

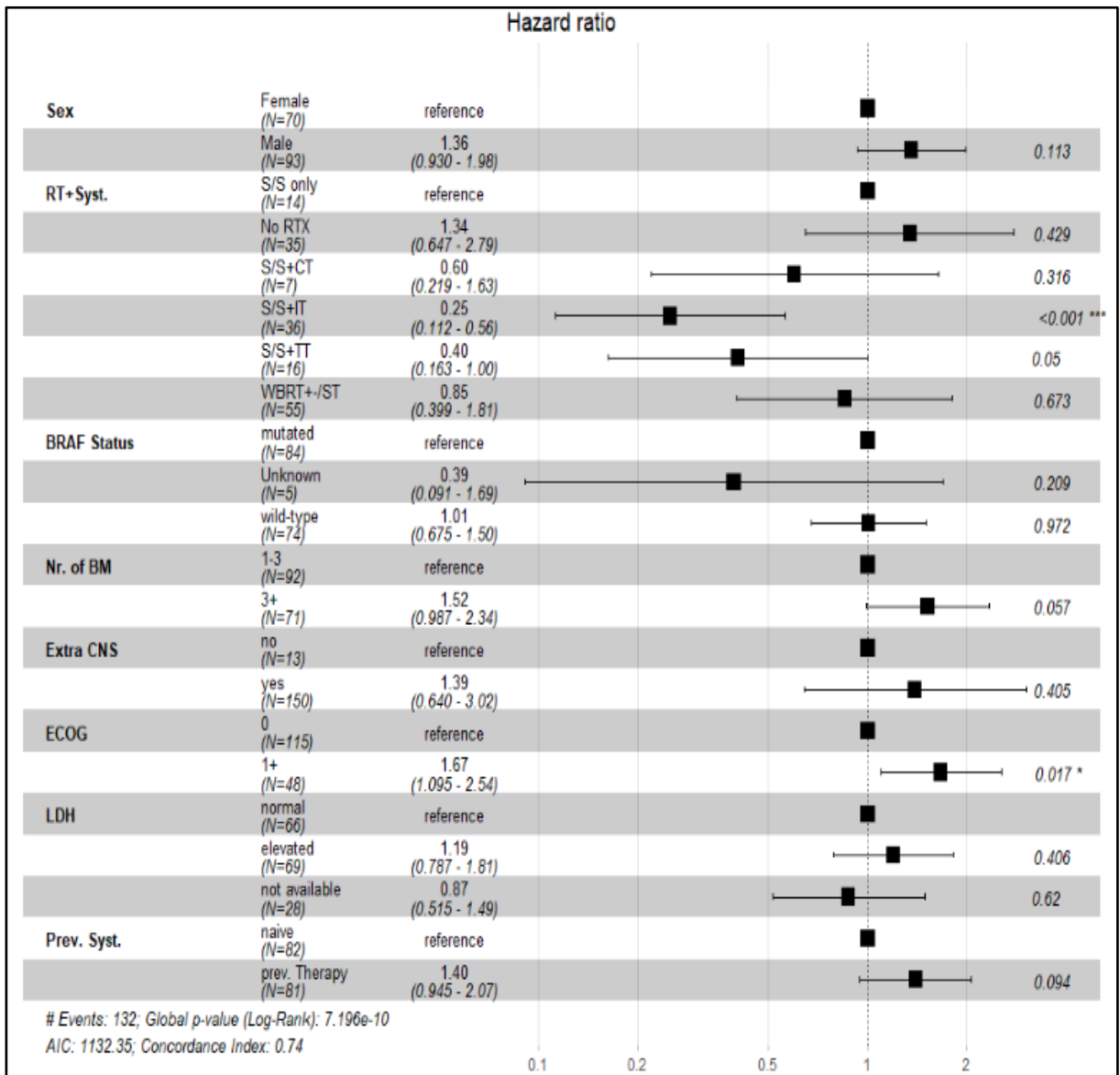


Abbildung 27. multivariate Analyse, Forest plot Darstellung

Sex= Geschlecht

RT+Syst.= Radiochirurgie/Chirurgie und Systemtherapie (S/S only; nur Chirurgie/Stereotaxie; S/S+IT: Chirurgie/Stereotaxie in Kombination mit Immuntherapie; S/S+TT: Chirurgie/Stereotaxie in Kombination mit zielgerichteter Therapie; S/S+CT: Chirurgie/Stereotaxie in Kombination mit Chemotherapie; WBRT+/- sys. Tx=Ganzhirnbestrahlung mit/ohne Systemtherapie; no RTX=keine Strahlentherapie;

Nr. of BM= Anzahl der Hirnmetastasen

Extra CNS= extrakraniale Beteiligung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung

Prev. Syst.= systemische Vortherapien

Die Regressionsanalysen sind statistische Verfahren, die verwendet werden um Zusammenhänge zwischen abhängigen und unabhängigen prognostischen Faktoren zu beschreiben und haben das Ziel Vorhersagemodelle zu erstellen. [62] Der Regressionsbaum unserer Analyse ist in Abbildung 28 dargestellt und stellt den wichtigsten prognostischen Faktor für diese Population dar, die Lokalthherapie der Hirnmetastasen (Chirurgie/Radiochirurgie). Es werden zwei neue Gruppen gebildet - die behandelten mit lokaler Therapie Patienten (Node 2) und die nicht behandelten mit lokaler Therapie Patienten (Node 5). In beiden Gruppen wird anschließend die Wirkung der Kombination mit einer systemischen Therapie evaluiert. In der Abbildung 28 steht die Y-Achse für die Wahrscheinlichkeit des Überlebens und die X-Achse für die Zeit in Monaten. Das beste mediane Überleben wurde in der Gruppe der Patienten beobachtet, die mit Chirurgie/Radiochirurgie in Kombination mit Immuntherapie oder zielgerichteter Therapie behandelt wurden (n=53; medianes Gesamtüberleben=17,4 Monate, Node 3).

Bei Patienten, die mit einer Lokalthherapie in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden oder keine systemische Therapie erhalten haben (n=20), betrug die mediane Überlebenszeit 9,9 Monate (Node 4). In der Gruppe der Patienten, die nicht mit Lokalthherapie behandelt wurden, aber eine systemische Therapie erhielten, betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 6,6 Monate für diejenigen, die mit Immuntherapie behandelt wurden (n=27, Node 7) und 6,2 Monate für diejenigen, die mit zielgerichteter Therapie oder Chemotherapie behandelt wurden (n=39, Node 8). Das kürzeste mediane Gesamtüberleben wurde in der Untergruppe der Patienten beobachtet, die keine ablativen Therapien oder systemischen Therapien erhielten (n=24; medianes Gesamtüberleben=2 Monate, Node 9).

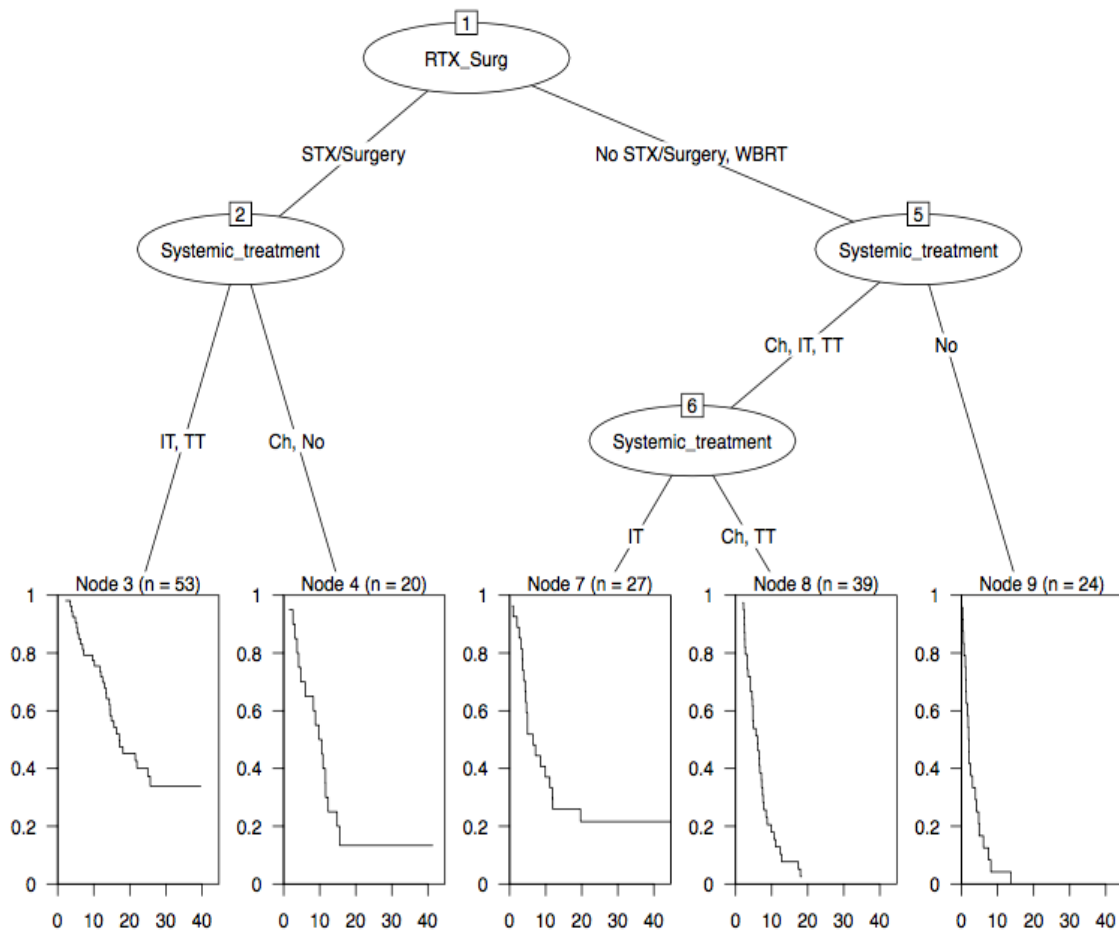


Abbildung 28. Regressionsbaum, Gesamtüberleben mittels Kaplan-Meier-Kurven (KM) in Monaten.

STX/Surg= ablative Strahlentherapie und/oder Chirurgie; WBRT= Ganzhirnbestrahlung; Systemic_treatment= systemische Therapie; IT=Immuntherapie; TT=Zieltherapie; Ch=Chemotherapie; nein=keine systemische Therapie; n=Anzahl der Patienten. Y: medianes Gesamtüberleben (mOS), X: Monate

(mOS-3=17,4 Monate; mOS-4=9,9 Monate; mOS- 7=6,6 Monate; mOS- 8=6,2 Monate; mOS- 9=2 Monate)

4 Diskussion

4.1 Epidemiologische Ergebnisse im Literaturvergleich

Diese Arbeit umfasst ein Kollektiv von insgesamt 163 Patienten mit Melanom-Hirnmetastasen, welche vom Jahr 2014 bis 2016 in der Universitätshautklinik in Tübingen aufgrund von neu aufgetretenen zerebralen Metastasen behandelt wurden. Für das Patientenkollektiv der vorliegenden Analyse wurden Daten von dem Melanom- Zentralregister der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) verwendet. Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung von verschiedenen Therapiekonzepten für die Hirnmetastasierung, lokal und systemisch, hinsichtlich des Überlebens. In der Literatur finden sich Daten, die darauf verweisen, dass die intrakranielle Erkrankung bei Patienten mit Melanom im Stadium IV ist mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist. (Staudt et al., 2010, Tio et al., 2017) In vielen Analysen ist beschrieben, dass die Hirnmetastasierung bei Patienten mit einem metastasierten Melanom von bis zu 50 % der Fälle auftritt. (Amer et al., 1978, Bafaloukos and Gogas, 2004, Carlino et al., 2012, Davies et al., 2011, Nowak-Sadzikowska et al., 2016, Parakh et al., 2017)

4.2 Beschreibung des Patientenkollektives

Das hier analysierte Patientenkollektiv ist groß genug, um prognostische Faktoren und den Einfluss von Therapien analysieren zu können. Ähnliche retrospektive Studien in der Literatur umfassen Patientenkollektive von 49 bis 692 Patienten. Ein Nachteil der vorliegenden Analyse ist die monozentrische Dokumentation. Allerdings ist der Umfang der Dokumentation mit allen Therapien sehr groß, und multizentrisch nur schwer durchführbar.

4.2.1 Klinische Charakteristika

4.2.1.1 Alter und Geschlecht

Die analysierte Kohorte zeigte epidemiologische Daten ähnlich mit Analysedaten aus der Vergleichsliteratur. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich **das mediane Alter** zum Zeitpunkt der Diagnose der Melanom-Hirnmetastasen 63 Jahre (54.0-74.0). Ähnliche Daten finden sich bei den Arbeiten von Parakh et al (62 Jahre), Tio et al. (66 Jahren), Choong et al. (64.3 Jahre) und Staudt et al (58 Jahre). (Choong et al., 2017, Parakh et al., 2017, Staudt et al., 2010, Tio et al., 2017)

In der vorliegenden Arbeit war die Mehrheit der Patienten männlich mit einem Prozentsatz von 57,1 % (93 Männer). In der univariaten sowie in der multivariaten Analyse zeigte dieser Faktor keine signifikante Relevanz für das Überleben. In vergleichbaren Untersuchungen stellt sich die Verteilung der **Geschlechter** in dem Patientenkollektiv ähnlich zu dieser Arbeit dar. Bei der Analyse Eigentler et al. 2011 mit insgesamt 672 Patienten 369 waren Männer (56%) und 290 Frauen (44%). Weitere Studien ermitteln, ebenfalls, dass die Mehrheit der Patienten männlich ist, (Parakh et al. 68% Männer, Staudt et al. 154 Männer, 58.1%, Tio et al. 71%, Bottoni et al. 63.26 % männlich, Choong et al. 69.5% des Kollektives). Hier auch ohne prognostischer Bedeutung. (Bottoni et al., 2013, Choong et al., 2017, Parakh et al., 2017, Staudt et al., 2010, Tio et al., 2017)

4.2.1.2 Tumormerkmale und weitere Charakteristika

Im diskutierten Patientenkollektiv waren die Mehrzahl der Primärtumoren bezüglich des **histologischen Typs** superfizielle spreitende Melanome (insgesamt 35,6% der Fälle). Der zweithäufigste histopathologische Melanomtyp war das noduläre Melanom mit einem Prozentsatz von 28,8%. Weitere histologische Typen des Primärtumors, wie z.B. das Schleimhautmelanom, kommen in dieser Kohorte mit weniger als 10% vor. In der untersuchten Kohorte stellten die kutanen Melanome die Mehrheit mit einem Prozentsatz von 74% dar. Für insgesamt 31 Patienten, (19% des

Patientenkollektivs), wurden keine Angaben zu dem histopathologischen Typ des Primarius gemacht. Ein Grund dafür ist vermutlich, dass eine große Anzahl der Patienten zu dem Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht in dem onkologischen Zentrum der Universitätshautklinik behandelt wurde. Obwohl die Angaben des histologischen Typs von großer Bedeutung sind, werden diese Informationen nicht von allen dermatopathologischen Laboren angegeben. Die meisten Analysen in der Vergleichsliteratur ermitteln keine Daten zur Histologie. In der Arbeit von Sloot et al. mit einem großen Kollektiv von 243 Melanompatienten mit Hirnmetastasen werden die Typen des Primärmelanoms untersucht und dargestellt. (Sloot et al., 2018) Ähnlich zu der vorliegenden Untersuchung, wurden kutane Melanome (SSM, NM, ALM, LMM) bei der Mehrheit der Patienten festgestellt (98,4%). Sowohl in dieser Patientenkohorte als auch in jener von Sloot et al. wurden Schleimhautmelanome selten diagnostiziert. (0,8% des Kollektives für die Sloot et al. Analyse).

Bezüglich des **BRAF-Status** wurde in diesem Patientenkollektiv bei 51,5% (84 Patienten) eine BRAF-Mutation nachgewiesen. Der Nachweis der BRAF-Mutation war in dieser Arbeit prognostisch nicht signifikant. Ähnliche Daten von Parakh et al, Sloot et al, Choong et al und Tio et al verweisen darauf, dass der Faktor BRAF-Status kein prognostischer unabhängiger Faktor für das Überleben der Patienten mit Hirnmetastasen ist (Sloot et al., 2018) (Parakh et al., 2017) (Choong et al., 2017) (Tio et al., 2017)

In der Arbeit von Staudt et al. hatten nur 17.4% des Kollektives, insgesamt 46 von 265 Melanompatienten, zu dem Zeitpunkt der Diagnose zerebraler Metastasierung **keine extrazerebrale Erkrankung**. 82,3% der gesamten Patientenkohorte wurden mit extrazerebraler Beteiligung diagnostiziert. (Staudt et al., 2010)

Ähnliches, zeigte sich in der vorliegenden Arbeit bei der Mehrheit des Patientenkollektives (n=150) eine extrazerebrale Metastasierung (ca. 92%). Bei nur 13 Patienten (8%) wurde keine weitere Organbeteiligung außerhalb des Gehirns festgestellt. Dieser Faktor zeigte sich allerdings im diskutierten Kollektiv nicht signifikant für das Überleben.

Auch in Vergleichsuntersuchungen in der Literatur könnte diesbezüglich keine signifikante Relevanz für das Überleben gezeigt werden, wie bei der Arbeit von Choong et al, 2017 (83.3% extrazerebrale Beteiligung, nicht signifikant in der Cox-Regression Analyse). Tio et al. beschreiben detaillierter den extrakraniellen Metastasierungsstatus zu dem Zeitpunkt der Erstdiagnose der Hirnmetastasen. Die Patienten wurden in vier Gruppen geteilt, abhängig von der Organbeteiligung: (1) Patienten ohne pulmonale und hepatische Metastasierung (30%), (2) Patienten mit nur pulmonaler Beteiligung (38%), (3) Patienten mit nur hepatischer Metastasierung (5%) und (4) Patienten mit Leber- und Lungenmetastasen (27%). Dieser Faktor erwies in der Cox-Regression-Analyse keine prognostische Bedeutung, wie in der vorliegenden Analyse. (Choong et al., 2017, Tio et al., 2017)

4.3 Prognose und Überleben

4.3.1 Überlebensanalysen

Die **Follow-up-Zeit** wurde definiert als die Differenz zwischen dem Datum der letzten Nachbeobachtung oder des Todes und dem Datum der ersten Diagnose der zerebralen Metastasierung. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich die mediane Follow-up Zeit 25 Monate.

Das **mediane Gesamtüberleben** für das Patientenkollektiv dieser Arbeit nach der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung liegt bei 7 Monaten. Diese Überlebenszeit ist mit dem Gesamtüberleben von anderen Arbeiten vergleichbar, wie in der Analyse von Parakh et al. (OS= 7 Monaten, 95% KI 0.8-24.5 Monate). (Parakh et al., 2017)

Eine Arbeit der australischen Gruppe des Melanom Institute Sydney (Tio et al, 2017) analysierte ein größeres Patientenkollektiv im Vergleich zu unserer Analyse (insgesamt 355 Patienten). Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag für dieses Kollektiv bei 7.1 Monaten (95% KI 6.0-8.1), vergleichbar mit den Daten der vorliegenden Analyse. (Tio et al., 2017)

Ahmed et al. (2016) analysierte 96 Melanompatienten mit zerebralen Metastasen von 2009 bis August 2015. (Ahmed et al., 2016) Die mediane Gesamtüberlebenszeit für die Patientengruppe nach der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung lag bei 10.5 Monaten (0.5–48.2 Monaten), deutlich besser als in der vorliegenden Untersuchung. In der Analyse von Eigentler et al. lag das Gesamtüberleben des Patientenkollektives bei 5 Monaten (95% KI, 4-5 Monate) und damit unter dem in dieser Analyse gezeigt. (Eigentler et al., 2011) Ähnliche Daten zeigen diverse Analysen von Fife et al, Buchsbaum et al, Raizer et al, Davies et al, Zakrzewski et al. und Harrison et al.. (Buchsbaum et al., 2002, Davies et al., 2011, Fife et al., 2004, Harrison et al., 2003, Raizer et al., 2008, Zakrzewski et al., 2011)

4.3.1.1 ECOG als prognostischer Faktor der Melanom-Hirnmetastasierung

In der Literatur wird wiederholt der Einfluss des **ECOG-Status** untersucht. In dieser Arbeit konnte festgestellt werden, dass ECOG eine hohe prognostische Relevanz für das Überleben hat. Ist der ECOG gleich oder größer als 1 zum Zeitpunkt des Auftretens der Hirnmetastasierung, dann haben die Melanompatienten ein 1,67-faches erhöhtes Risiko zu versterben, im Vergleich zu den Patienten mit ECOG 0. Dieser Unterschied zeigte sich mit einem p-Wert von 0,017. In der Analyse von Choong et al. wurden 75,9% der Patientenkohorte mit ECOG 0 bis 1 zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung bewertet. Performance-Status von 2-3 fand sich bei einem Prozentsatz von 24,1%. Für Patienten mit ECOG 2-3 ist das Sterberisiko doppelt so hoch, im Vergleich zu der Patientengruppe mit ECOG 0-1, was prognostisch signifikant war ($p=0,0131$). Diese Informationen bestätigen die Daten der vorliegenden Untersuchung. Mehrere Studien beweisen, dass der ungünstige Performance Status (ECOG) mit einer schlechteren Prognose verbunden ist (Parakh et al., 2017, Tio et al., 2017). Es ist wichtig zu erwähnen, dass im analysierten Kollektiv als Performance Status der Patienten der ECOG und nicht der Karnofsky (KPS) benutzt wurde, wie bei anderen Arbeiten in der Literatur, da dieser bereits beim GPA-Score beinhaltet ist.

4.3.1.2 GPA als prognostischer Faktor der Melanom-Hirnmetastasierung

Viele Studien beschäftigen sich mit dem Einfluss des **GPA-Score** auf das Überleben der Melanompatienten mit Hirnmetastasen. In unserer Analyse war für Patienten in der GPA-Klasse 3,5-4,0 die mediane Gesamtüberlebenszeit 11 Monate (95%CI: 5,9-16,1; p=0,002). Patienten in der GPA-Klasse 2,5-3,0 zeigten ein Gesamtüberleben von 10 Monaten (95%CI: 7,1-12,9). In der Metaanalyse von Sperduto PW et al. wurde gezeigt, dass Melanompatienten in der GPA-Klasse 3,5-4,0 ein medianes Überleben von 13,2 Monaten haben, was höher ist als bei unserem Patientenkollektiv. Allerdings zeigte sich das Gesamtüberleben für die GPA-Klasse 2,5-3,0 geringer als in dieser Analyse (8,8 Monate). Ähnliche Unterschiede wurden für die Überlebenszeiten der weiteren GPA-Klassen beobachtet. Die mediane Überlebenszeit in unserer Patientengruppe GPA-Klasse 1,5-2,0 liegt bei 6 Monate, gegenüber der Überlebenszeit für die gleiche GPA-Gruppe in der Arbeit von Sperduto et al. Das Gesamtüberleben liegt bei 4,7 Monate. Für die letzte GPA-Klasse 0.0-1.0 betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit in unserer Arbeit 4 Monate (95%CI:2.9-5.1), bei der Sperduto Analyse zeigte sich für die gleichen GPA-Klasse die mediane Überlebenszeit 3,4 Monate. (Sperduto C. M. et al., 2008) In der vorliegenden Arbeit zeigte sich diese GPA-Klasse-Unterschiede mit einem p-Wert von 0,002 signifikant.

Prognostisch signifikant war der Faktor GPA-Score auch in der Arbeit von Choong et al. (p-Wert= 0,0042). Hier befanden sich 3,7% der Patienten in der Gruppe der GPA-Klasse 3,5-4,0, für die GPA-Klasse 3,0 lag der Prozentsatz bei 12%. Die Mehrheit des Kollektives (62,1%) hatte Score in der GPA-Klasse zwischen 1,5 und 2,5 und 22,2% der Patienten wurde mit einem GPA-Score von 0-1 bewertet. (Choong et al., 2017). Ahmed et al. benutzten den Diagnose-spezifischen GPA-Score um prognostischer Unterschiede zwischen diversen Therapie-Gruppen festzustellen. Diese Unterschiede erreichten nicht das Signifikanzniveau (p-Wert=0,51). Allgemein lässt sich aber die Aussage treffen, dass GPA-Score von einer prognostischen Bedeutung für das Überleben der Patienten mit Melanom-Hirnmetastasen ist.

4.3.1.3 Anzahl der Hirnfiliae als prognostischer Faktor der Melanom-Hirnmetastasierung

Ein weiterer Faktor, der in umfangreichen Analysen untersucht wurde, ist die **Anzahl der Hirnfiliae** bei der Erstdiagnose der intrakraniellen Beteiligung. Eigentler et al. berichten, dass Patienten, bei denen eine einzelne zerebrale Läsion diagnostiziert wurde, eine günstigere Prognose als Patienten mit multiplen Läsionen oder leptomeningealer Erkrankung haben. Das mediane Überleben für die Patientengruppe mit einer Hirnfilia lag bei 7 Monate gegenüber 4 Monate für die Gruppe mit multiplen Hirnmetastasen und mit/oder leptomeningealer Beteiligung). (Eigentler et al., 2011)

Diese Daten sind, wie erwartet, vergleichbar mit anderen Studien, z.B. Raizer et al. (Raizer et al., 2008) und Staudt et al. (Staudt et al., 2010)

Staudt et al. zeigten, dass Patienten mit 2 Hirnfiliae 1,5-fach erhöhtes Risiko zu versterben haben, im Vergleich zu Patienten mit einer solitären Hirnmetastase (KI 95% 0.9–2.5) und die Aussage war statistisch signifikant mit p-Wert von 0.032). Für die multiplen Hirnmetastasen in dieser Patientenkohorte ist das Risiko zu versterben im Vergleich zu den Patienten mit nur eine Hirnfilia fast doppelt so hoch (Hazard ratio= 1.9, KI 95% 1.2–3.2). Eine aktuelle Arbeit der Gruppe Sloat et al. von 2017 zeigte, dass Patienten mit 2 bis 4 Hirnfiliae und Patienten mit 5 und mehr zerebrale Filiae und/oder leptomeningealer Erkrankung ein signifikant erhöhtes Sterberisiko haben, im Vergleich zu Patienten mit nur einer Hirnfilia (hazard ratio: 1,5 und 2,0 jeweils). Diese Daten lassen sich auch in anderen Untersuchungen in der Literatur bestätigen (Choong et al., 2017)

4.3.1.4 LDH-Wert als prognostischer Faktor der Melanom-Hirnmetastasierung

Der erhöhte **LDH-Wert** ist ein etablierter prognostischer Faktor für die Klassifizierung des Melanoms im metastasierten Stadium. (Agarwala et al., 2009, Eigentler et al., 2011) Für insgesamt 66 Patienten (40,5%) dieses

Kollektives lag der LDH-Wert im Normbereich, bei 69 Patienten (55%) zeigte sich erhöht. Für 17,1% der Patientengruppe (28 von 163 Patienten) waren keine Daten zu dem LDH-Wert verfügbar. In der univariaten Analyse zeigte sich, dass das Überleben der Patienten mit einem normalen LDH-Wert bei 7 Monate lag gegenüber 6 Monaten für die Patienten mit einem erhöhten LDH-Wert. Der LDH-Wert zeigte sich nur marginal signifikant für das Überleben ($p=0.053$). Der LDH-Wert zeigte sich auch in der multivariaten Analyse dieser Arbeit nicht als unabhängiger prognostischer Faktor. Andere Analysen bestätigen die prognostische Bedeutung des LDH-Wertes bei Hirnmetastasierung. In der multivariaten Analyse der Arbeit Eigentler et al. zeigte sich der LDH-Wert als unabhängiger prognostischer Faktor mit hoher Signifikanz (p -Wert $< 0,001$). Ähnliche Daten finden sich in der Staudt et al. Analyse (p für den LDH-Wert <0.001 in der multivariaten Analyse).

4.3.1.5 Systemische Vortherapien als prognostischer Faktor der Melanom-Hirnmetastasierung

Es wird immer wieder diskutiert, ob die **systemischen Vortherapien** eine prognostische Rolle bezüglich des Überlebens der Melanompatienten mit Hirnfiliae haben. Die systemischen Vortherapien konnten erwartungsgemäß in der univariaten Analyse der vorliegenden Untersuchung als prognostisch signifikanter Faktor bewertet werden ($p=0.005$). Wenn keine systemische Therapie bis zum Zeitpunkt des Auftretens der Hirnmetastasierung durchgeführt wurde, zeigen die Patienten ein besseres Überleben. In der multivariaten Analyse zeigte sich allerdings, dass die systemischen Vorbehandlungen kein unabhängiger prognostischer Faktor sind. Bei der Literaturstudie von Ahmed et al. über die Behandlung von zerebralen Melanommetastasen finden sich vergleichbare Daten. (Ahmed et al., 2016)

4.3.1.6 Neurologische Symptomatik der Hirnmetastasen als prognostischer Faktor der Melanom-Hirnmetastasierung

Parakh et al. beschreiben eine Patientenkohorte mit 70% **asymptomatische zerebrale Metastasierung** bei der Erstdiagnose der Hirnfiliae, wie es auch in diesem Datensatz der Fall ist. In der Tübinger Kohorte waren 79,2% der Patienten mit Hirnmetastasen ohne neurologische Symptomatik. Bottoni et al. ermitteln ähnliche Daten für fehlende neurologische Symptomatik bei 79,6% ihres Patientenkollektivs. (Bottoni et al., 2013)

Die fehlende Symptomatik der Hirnfiliae ist mit einem besseren Überleben verbunden und konnte als prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben identifiziert werden. Der p-Wert in der univariaten Analyse lag bei 0,035. Die neurologische Symptomatik konnte jedoch nicht als unabhängiger prognostischer Faktor in der Cox-Regression-Analyse gefunden werden. Patienten mit Nachweis von neurologischer Symptomatik bei zerebraler Metastasierung zeigen ein schlechteres medianes Gesamtüberleben im Vergleich zu den Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen, wie Parakh et al. berichten. Dies erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau. Allerdings wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass die fehlende neurologische Symptomatik prognostisch relevant für das intrakranielle progressionfreie Überleben ist (2,7 Monate gegenüber 7,4 Monaten für die asymptomatischen Metastasen). Sloot et al. fanden heraus, dass Patienten mit symptomatischen zerebralen Metastasen ein 2-faches erhöhtes Sterberisiko haben, verglichen mit den Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung asymptomatisch waren. Dieser Unterschied war in dem Cox-Model signifikant mit einem p-Wert von 0,012.

4.3.2 Einfluss von Behandlungen auf das Überleben

Das Hauptergebnis der vorliegenden Analyse ist der erhebliche Einfluss von Immuntherapien auf das Gesamtüberleben von Melanompatienten mit Hirnmetastasierung, insbesondere in Kombination mit Chirurgie oder Radiochirurgie. Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patienten, die eine

Immuntherapie erhielten, war signifikant höher (mOS=13 Monate) als bei den Patienten, die mit anderen systemischen Therapien behandelt wurden, nämlich mit zielgerichteten Therapien und systemischer Chemotherapie. Überraschenderweise war das mediane Gesamtüberleben für Patienten, die mit zielgerichteter Therapie oder Chemotherapie behandelt wurden, in unserer Analyse gleich (mOS=7 Monate).

Wie in anderen Abreiten auch berichtet wird, bleibt die Radiochirurgie neben der Strahlentherapie eine wichtige therapeutische Wahl für die Behandlung von Melanom-Hirnmetastasen. (Choong et al., 2017)

Eigentler et al. berichten, dass eine neurochirurgische oder stereotaktische Behandlung für Patienten mit einer einzigen zerebralen Melanommetastase, im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden (Ganzhirnradiatio und/oder systemischer Therapie) mit einem signifikant längeren Gesamtüberleben assoziiert ist. Eine mögliche Erklärung dieser Ergebnisse ist die Tatsache, dass im Jahr 2011 keine Kombination von Immuntherapie oder zielgerichteter Therapie und Strahlentherapie zur Verfügung stand. Die gezielte Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren und die Immuntherapie mit Checkpoint-Blockaden haben die therapeutische Wahl und die Prognose der Patienten mit metastasiertem Melanom dramatisch verändert. (Menzies and Long, 2014)

Im Hinblick auf die Kombination von systemischer und ablativer Therapie zeigte die Immuntherapie in Kombination mit Chirurgie/Stereotaxie eine beeindruckende mediane Überlebenszeit von 25 Monaten. Das 1- und 2-Jahres-Überleben lag bei 69,4% und 50,6% und damit ist höher als zuvor berichtet. (Abuodeh et al., 2016, Nardin et al., 2018, Parakh et al., 2017, Patel et al., 2016, Williams et al., 2017)

Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass diese Studien, im Gegensatz zu der vorliegenden Analyse, Ergebnisse der Monotherapie mit CTLA-4 und PD1-Inhibitoren präsentiert haben.

Was die Patienten mit Stereotaxie und Chirurgie/Stereotaxie in Kombination mit zielgerichteter Therapie betrifft, betrug das mediane Gesamtüberleben in unserer Analyse 14 Monate, was das Gesamtüberleben in der Zwischenanalyse

von Davies et al. entspricht. (Davies et al., 2017) Das 1-Jahres-Gesamtüberleben zeigte sich mit 62,5% (95% KI: 38,8-86,2) besser als in früheren Studien. (Pessina et al., 2017, Tawbi et al., 2017). Das 2-Jahres-Überleben lag bei 19,4% (95%CI: 0-41,3).

Eine aktuelle Analyse von Tio et al. umfasst vergleichbare Daten zu der vorliegenden Untersuchung. Das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit Systemtherapie kombiniert mit Chirurgie/Stereotaxie betrug 14,9 Monaten (95% KI 10,7-19,0), ähnlich zu unseren Ergebnissen für die Kombination zielgerichtete Therapie und Chirurgie/Stereotaxie. Für Patienten, die nur eine systemische Therapie erhalten haben, lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 5,4 Monaten (95% KI 3,1-7,7), was unsere Daten unterstützt. Für Patienten ohne Lokalthherapie lag das mediane Gesamtüberleben bei 3 Monate (95% KI 1,7 – 4,2) und das 1-Jahres-Überleben 11,4% (95% KI 0,8 - 22).

In unserer Studie wurden 55 Patienten mit Ganzhirnradiatio behandelt. In dieser Subgruppe betrug das mediane Gesamtüberleben nur 5 Monate (95% KI 3,9-6,1). Angesichts der Tatsache, dass Immun-Checkpoint-Inhibitoren und zielgerichtete Therapien in der klinischen Praxis verfügbar sind und eine Wirksamkeit bei Melanom-Hirnmetastasen aufweisen, sollte die Behandlung mittels Ganzhirnbestrahlung sehr kritisch diskutiert werden. Weder wir noch andere Autoren fanden einen definitiven Überlebensvorteil durch Ganzhirnradiatio. (Fife et al., 2004, Frinton et al., 2017, Nowak-Sadzikowska et al., 2016, Tio et al., 2017)

Eine große Untergruppe von 37/163 Patienten (23%) erhielt keine systemische Behandlung für die Hirnmetastasen. Diese Patienten waren entweder austherapiert vor der Entwicklung von zerebralen Metastasen, oder sehr fortgeschritten und in einer palliativen Situation. Zu dieser Subgruppe gehören auch Patienten, die eine ablative Therapie für die Hirnmetastasierung bekommen haben und daher keine Systemtherapie benötigen.

Die ersten Ergebnisse aus verschiedenen Studien über zerebrale Melanommetastasierung wurden im letzten Jahr präsentiert. (Davies et al., 2017, Long et al., 2017, Tawbi et al., 2017)

Die ersten beiden Studien von Tawbi et al. und Long et al. zeigten, dass die Kombination von Immuntherapien mit CTLA-4/PD-1 Inhibitoren sehr wirksam bei Patienten mit asymptomatischem Hirnmetastasen ist. Die Daten für das intra- und extrakranielle Ansprechen waren in beiden Studien ähnlich und haben die besten bisherigen Ergebnisse gezeigt, verglichen mit anderen früheren Analysen. Beide Studien verweisen auf ein gutes Sicherheitsprofil. Die Daten für das Gesamtüberleben sind noch ausstehend. In der Analyse von Davies et al. zeigte die erste Zwischenauswertung, dass BRAF mutierte Patienten mit asymptomatischem Melanom-Hirnmetastasen, behandelt mit BRAF- und MEK-Inhibitoren, ECOG Performance Status 0 oder 1 und ohne lokale Vortherapien für die intrakranielle Erkrankung, ein medianes Gesamtüberleben von 10,8 Monate haben. Die 1-Jahres-Überlebenszeit lag bei 46%, was deutlich höher lag, als das 1-Jahres-Gesamtüberleben für diese Subgruppe in dieser Arbeit. (Davies et al., 2017)

Diese Studie hat einige Einschränkungen, welche bei der Analyse der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Erstens handelt es sich um eine retrospektive Analyse mit einer begrenzten Anzahl von Patienten (n= 163). Zweitens wurden in dieser Arbeit Patienten eingeschlossen, die im Jahr 2014 mit Hirnmetastasen diagnostiziert wurden. In diesem Jahr standen die Immun-Checkpoint-Inhibitoren sowie die zielgerichteten Kombinationstherapien nicht zur Verfügung. Der therapeutische Ansatz hat sich seitdem sehr stark verändert. Schließlich wurde eine Patientenselektion nach folgenden Kriterien vorgenommen: Patienten mit besseren prognostischen Faktoren (Anzahl der Hirnmetastasen ≤ 3 , nicht progredient unter Vorbehandlung, GPA Score erhöht) erhielten eine ablativ intrakranielle Therapie und Immuntherapie, was zu besseren Ergebnissen führte.

In dieser Arbeit wurde zum ersten Mal eine Analyse auf der Grundlage von mehreren Therapien mit der Hilfe von Swimmerplot Darstellungen durchgeführt. Diese ermöglichte uns, die dominante Therapie für jeden Patienten zu identifizieren. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass dieser analytische Ansatz erfolgreich wirksame systemische Behandlungen und Kombinationen identifizieren kann. Zweitens, obwohl eine Selektion bezüglich

der vorhergenannten prognostischen Faktoren vorhanden war, gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Altersgruppen, Geschlecht, Nachweis von extrazerebraler Erkrankung, LDH-Wert, BRAF-Status und ECOG Performance Status oder KPS zwischen der Patientengruppe, die mehr als 12 Monate lebte und denjenigen, die früher verstorben sind.

Einen klaren Überlebensvorteil zeigten die Lokaltherapien für die intrakranielle Erkrankung in Kombination mit Immuntherapie oder zielgerichteter Therapie, auch unabhängig von den günstigen prognostischen Faktoren in der Regressionsanalyse.

Abschließend weisen unsere Daten darauf hin, dass bei Melanom-Hirnmetastasen die Lokaltherapie (Neurochirurgie oder Stereotaxie) als erster Ansatz betrachtet werden sollte, wann immer dies möglich ist. Die Immuntherapie oder zielgerichtete Therapien sollte die systemische Therapien der Wahl sein. Wenn eine ablativ Therapie nicht möglich ist, sollte die Immuntherapie anstelle einer zielgerichteten Therapie die erste Wahl sein.

5 Zusammenfassung

Die zerebrale Hirnmetastasierung ist mit einer ungünstigen Prognose verbunden. Nur wenige klinische Studien haben den Einfluss der Immuntherapien und zielgerichteten Therapien allein oder in Kombination mit der Strahlentherapie bei Hirnmetastasen untersucht. In der vorliegenden Arbeit wurden 163 Patienten analysiert, die mit Melanom-Hirnmetastasen von Januar 2014 bis Dezember 2016 diagnostiziert wurden. Diese Patienten wurden in der Universitätsklinik in Tübingen aufgrund ihrer zerebralen Metastasierung behandelt und die Daten wurden in dem Zentralregister Malignes Melanom erfasst. Die Datenbank des Zentralregisters ist sehr detailliert und wird mit gut dokumentierten Therapiedaten und Nachbeobachtungsdaten aktualisiert. Das letzte Follow-up erfolgte bis einschließlich Ende Januar 2018. Das mediane Gesamtüberleben (OS) wurde als die Zeit von der Primärdiagnose der Hirnmetastasen bis zum Tod jeder Ursache definiert.

Die prognostischen Faktoren, das Gesamtüberleben, systemische und lokale Therapie wurden mit Hilfe von Kaplan-Meier-Überlebenskurven, Klassifikations- und Regressionsbäumen, Swimmerplot Grafiken und Forest-plot-Grafiken analysiert.

In dieser Analyse wurde die prognostische Signifikanz der Anzahl der zerebralen Filiae und des ECOG Performance Status bestätigt. Der LDH-Wert zeigte sich nur marginal signifikant.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit (mOS) für alle Patienten 7 Monate (95%CI: 5,4-8,6). Für Patienten, die eine Immuntherapie erhielten betrug die Gesamtüberlebenszeit 13 Monate (95%CI: 8,1-17,8), für die zielgerichtete Therapie war die Überlebenszeit 7 Monate (3,8-10,2) und für die Chemotherapie betrug die Überlebenszeit 7 Monate (5,6-8,4). Für die Kombination von Chirurgie/Stereotaxie mit (1) Immuntherapie, (2) zielgerichtete Therapie, (3) Chemotherapie oder (4) keiner systemischen Therapie betrug die Gesamtüberlebenszeit (1) 25 Monate, (2) 14 Monate, (3) 11 Monate und (4) 4

Monate. Das 1-Jahres-Gesamtüberleben für jede dieser Gruppen betrug (1) 69,4 %, (2) 62,5 %, (3) 28,6 % bzw. (4) 21,4 %.

Patienten, die eine Ganzhirnradiatio oder keine Bestrahlung erhielten, hatten eine mediane Überlebenszeit von jeweils 5 und 3 Monaten mit einem 1-Jahres-Überleben von 12,7% bzw. 11,4%.

Die Mehrheit der Patienten, die mehr als 12 Monate nach der Erstdiagnose der Hirnmetastase noch am Leben waren, erhielten Immuntherapie in Kombination mit Chirurgie/Radiochirurgie. Die neuen systemischen Therapien, insbesondere die Immuntherapie, verbessern das gesamte Überleben der Patienten mit Melanom-Hirnmetastasen, insbesondere wenn eine Kombination mit ablativen Therapien (Chirurgie/Radiochirurgie) möglich ist.

Abschließend weisen unsere Daten darauf hin, dass bei Melanom-Hirnmetastasen die Lokalthherapie (Neurochirurgie oder Stereotaxie) als erster Ansatz betrachtet werden sollte, wann immer dies möglich ist. Die Immuntherapie oder zielgerichtete Therapien sollte die systemische Therapien der Wahl sein. Wenn eine ablative Therapie nicht möglich ist, sollte die Immuntherapie anstelle einer zielgerichteten Therapie die erste Wahl sein.

6 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1. T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom 2017, übernommen aus: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585.....</i>	<i>13</i>
<i>Tabelle 2. N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom 2017, übernommen aus: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585.....</i>	<i>14</i>
<i>Tabelle 3. M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom 2017, übernommen aus: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585.....</i>	<i>15</i>
<i>Tabelle 4. Klinische Stadieneinteilung des malignen Melanoms, übernommen aus: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585.....</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 5. Pathologische Stadieneinteilung des malignen Melanoms, übernommen aus: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585.....</i>	<i>18</i>
<i>Tabelle 6. Literatur zu bestehenden Berichten über stereotaktische Radiochirurgie allein oder in Kombination mit zielgerichteten Therapien und Immuntherapien für Melanom-Hirnmetastasen, übernommen aus Nardin C, Mateus C, Texier M, et al. Tolerance and outcomes of stereotactic radiosurgery combined with anti-programmed cell death-1 (pembrolizumab) for melanoma brain metastases. Melanoma Res. 2018 Apr;28(2):111-119.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 7. Gesamtkollektiv in Altersgruppen.....</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 8. Verteilung der histologischen Subtypen.....</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 9. Verteilung der histologischen Subtypen nach Geschlechtern.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 10. Systemische Therapien.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 11. Medianes Gesamtüberleben und 1-Jahres- und 2-Jahres-Gesamtüberleben für die dominanten systemischen Therapien in Kombination mit den lokalen Therapien.....</i>	<i>62</i>
<i>Tabelle 12. Patientengruppen.....</i>	<i>64</i>

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Graded Prognostic Assessment (GPA) Arbeitsblatt zur Abschätzung des Überlebens von Hirnmetastasen durch Diagnose.....	22
Abbildung 2. Therapiealgorithmus für Patienten mit Hirnmetastasierung (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft).....	29
Abbildung 3. Altersverteilung (in Jahre) bei der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung und medianes Alter.....	39
Abbildung 4. Unterteilung der Patienten in Altersgruppen.....	39
Abbildung 5. Geschlecht.....	40
Abbildung 6. Vergleich der Parameter Altersgruppen und Geschlecht.....	41
Abbildung 7. Histologischer Melanom-Subtyp.....	43
Abbildung 8. Histologischer Melanom-Subtyp nach Geschlechtern.....	44
Abbildung 9. BRAF-Status.....	45
Abbildung 10. Vorgegangene extrakranielle Metastasierung.....	46
Abbildung 11. Anzahl der Melanom-Hirnmetastasen bei der Erstdiagnose der zerebralen Metastasierung (gruppiert).....	47
Abbildung 12. Anzahl der Melanom-Hirnmetastasen bei der Erstdiagnose der zerebralen Metastasierung.....	47
Abbildung 13. LDH-Wert bei der Erstdiagnose der zerebralen Metastasierung.....	48
Abbildung 14. Überlebenswahrscheinlichkeit nach ECOG.....	50
Abbildung 15. Überlebenswahrscheinlichkeit nach GPA.....	51
Abbildung 16. Überlebenswahrscheinlichkeit nach Anzahl der Melanom-Hirnmetastasen.....	52
Abbildung 17. Überlebenswahrscheinlichkeit nach LDH-Wert.....	53
Abbildung 18. Verteilung des Kollektives anhand der vorherigen Systemtherapien.....	54
Abbildung 19. Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von den systemischen Vortherapien.....	55
Abbildung 20. Verteilung des Patientenkollektives nach Symptomatik.....	56
Abbildung 21. Überlebenswahrscheinlichkeit nach neurologischer Symptomatik.....	57
Abbildung 22. Überlebenswahrscheinlichkeit nach systemischer Therapie.....	59
Abbildung 23. Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kombination der dominanten systemischen und lokalen Therapie.....	61
Abbildung 24. Swimmer-Plot Darstellung der Patienten mit 1-Jahres- und längerem Überleben (bis zum letzten Follow-up lebend).....	66
Abbildung 25. Swimmer-Plot Darstellung der Patienten mit 1-Jahres- und längerem Überleben (bei dem letzten Follow-up verstorben).....	69
Abbildung 26. Swimmer-Plot Darstellung der Patienten mit Überleben <1 Jahr.....	72
Abbildung 27. multivariate Analyse, Forest plot Darstellung.....	75
Abbildung 28. Regressionsbaum, Gesamtüberleben mittels Kaplan-Meier-Kurven (KM) in Monaten.....	77

8 Literaturverzeichnis

Abuodeh Y, Ahmed KA, Naghavi AO, Venkat PS, Sarangkasiri S, Johnstone PA, et al. Postoperative Stereotactic Radiosurgery Using 5-Gy x 5 Sessions in the Management of Brain Metastases. *World Neurosurg* 2016;90:58-65.

Agarwala SS, Keilholz U, Gilles E, Bedikian AY, Wu J, Kay R, et al. LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951). *Eur J Cancer* 2009;45(10):1807-14.

Ahmed KA, Abuodeh YA, Echevarria MI, Arrington JA, Stallworth DG, Hogue C, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery and anti-PD-1 therapy, anti-CTLA-4 therapy, BRAF/MEK inhibitors, BRAF inhibitor, or conventional chemotherapy. *Ann Oncol* 2016;27(12):2288-94.

Amer MH, Alsarraf M, Baker LH, Vaitkevicius VK. Malignant-Melanoma and Central Nervous-System Metastases - Incidence, Diagnosis, Treatment and Survival. *Cancer* 1978;42(2):660-8.

Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1248-60.

Bafaloukos D, Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. *Cancer Treat Rev* 2004;30(6):515-20.

Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6199-206.

Bottoni U, Clerico R, Paolino G, Ambrifi M, Corsetti P, Calvieri S. Predictors and survival in patients with melanoma brain metastases. *Med Oncol* 2013;30(1):466.

Buchsbaum JC, Suh JH, Lee SY, Chidel MA, Greskovich JF, Barnett GH. Survival by radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis class and treatment modality in patients with brain metastases from malignant melanoma: a retrospective study. *Cancer* 2002;94(8):2265-72.

Carlino MS, Fogarty GB, Long GV. Treatment of melanoma brain metastases: a new paradigm. *Cancer J* 2012;18(2):208-12.

Choi CY, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, Harsh GRt, Lieberon RE, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: prospective evaluation of target margin on tumor control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(2):336-42.

Choong ES, Lo S, Drummond M, Fogarty GB, Menzies AM, Guminski A, et al. Survival of patients with melanoma brain metastasis treated with stereotactic radiosurgery and active systemic drug therapies. *Eur J Cancer* 2017;75:169-78.

Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB, Papadopoulos N, Hwu WJ, et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011;117(8):1687-96.

Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(7):863-73.

Dummer R, Goldinger SM, Turtzchi CP, Eggmann NB, Michielin O, Mitchell L, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer* 2014;50(3):611-21.

Eigentler TK, Figl A, Krex D, Mohr P, Mauch C, Rass K, et al. Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2011;117(8):1697-703.

Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schuz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008--are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer* 2013;132(2):385-400.

Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46(4):765-81.

Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1293-300.

Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367(18):1694-703.

Frinton E, Tong D, Tan J, Read G, Kumar V, Kennedy S, et al. Metastatic melanoma: prognostic factors and survival in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 2017;135(3):507-12.

Garbe C. [The sun and malignant melanoma]. *Hautarzt* 1992;43(5):251-7.

Garbe C. [Risk factors for the development of malignant melanoma and identification of risk groups in German-speaking regions]. *Hautarzt* 1995;46(5):309-14.

Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;14(5):280-90.

Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994;102(5):695-9.

Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009;27(1):3-9.

Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):472-92.

Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, Mostaque A, Romano MH, Collet AM, et al. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer* 1990;66(2):387-95.

Harrison BE, Johnson JL, Clough RW, Halperin EC. Selection of patients with melanoma brain metastases for aggressive treatment. *Am J Clin Oncol* 2003;26(4):354-7.

Hauswald H, Dittmar JO, Habermehl D, Rieken S, Sterzing F, Debus J, et al. Efficacy and toxicity of whole brain radiotherapy in patients with multiple cerebral metastases from malignant melanoma. *Radiat Oncol* 2012;7:130.

Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987;17(3):459-68.

Hothorn T, Zeileis A. partykit: A Modular Toolkit for Recursive Partytioning in R. *J Mach Learn Res* 2015;16:3905-9.

Kaatsch P, et al., . Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2007/2008. 8., Auflage ed. 2012: Robert Koch-Institut. 136.

Kaplan EL. Citation Classic - Nonparametric-Estimation from Incomplete Observations. *Cc/Life Sci* 1983(24):14-.

Knisely JP, Yu JB, Flanigan J, Sznol M, Kluger HM, Chiang VL. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg* 2012;117(2):227-33.

Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008;26(4):527-34.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016

Lewis S, Clarke M. Forest plots: trying to see the wood and the trees. *BMJ* 2001;322(7300):1479-80.

Long GV, Atkinson V, Menzies AM, Lo S, Guminski AD, Brown MP, et al. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): The Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *Journal of Clinical Oncology* 2017;35.

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(9992):444-51.

Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, et al. 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* 2012;13(11):1087-95.

Louveau A, Harris TH, Kipnis J. Revisiting the Mechanisms of CNS Immune Privilege. *Trends Immunol* 2015;36(10):569-77.

Majer M, Samlowski WE. Management of metastatic melanoma patients with brain metastases. *Curr Oncol Rep* 2007;9(5):411-6.

Mangani D, Weller M, Roth P. The network of immunosuppressive pathways in glioblastoma. *Biochem Pharmacol* 2017;130:1-9.

Margolin K, Atkins B, Thompson A, Ernstoff S, Weber J, Flaherty L, et al. Temozolomide and whole brain irradiation in melanoma metastatic to the brain: a phase II trial of the Cytokine Working Group. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128(4):214-8.

Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(5):459-65.

Mathew M, Tam M, Ott PA, Pavlick AC, Rush SC, Donahue BR, et al. Ipilimumab in melanoma with limited brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Melanoma Res* 2013;23(3):191-5.

Menzies AM, Long GV. Systemic treatment for BRAF-mutant melanoma: where do we go next? *Lancet Oncol* 2014;15(9):e371-81.

Mornex F, Thomas L, Mohr P, Hauschild A, Delaunay MM, Lesimple T, et al. A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res* 2003;13(1):97-103.

Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol* 2008;87(3):299-307.

Muller-Horvat C, Radny P, Eigentler TK, Schafer J, Pfannenberger C, Horger M, et al. Prospective comparison of the impact on treatment decisions of whole-body magnetic resonance imaging and computed tomography in patients with metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer* 2006;42(3):342-50.

Nardin C, Mateus C, Texier M, Lanoy E, Hibat-Allah S, Ammari S, et al. Tolerance and outcomes of stereotactic radiosurgery combined with anti-programmed cell death-1 (pembrolizumab) for melanoma brain metastases. *Melanoma Res* 2018;28(2):111-9.

Neal MT, Chan MD, Lucas JT, Jr., Loganathan A, Dillingham C, Pan E, et al. Predictors of survival, neurologic death, local failure, and distant failure after gamma knife radiosurgery for melanoma brain metastases. *World Neurosurg* 2014;82(6):1250-5.

Nowak-Sadzikowska J, Walasek T, Jakubowicz J, Blecharz P, Reinfuss M. Current treatment options of brain metastases and outcomes in patients with malignant melanoma. *Rep Pract Oncol Radiother* 2016;21(3):271-7.

Paek SH, Audu PB, Sperling MR, Cho J, Andrews DW. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery* 2005;56(5):1021-34; discussion -34.

Parakh S, Park JJ, Mendis S, Rai R, Xu W, Lo S, et al. Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases. *Br J Cancer* 2017;116(12):1558-63.

Pardridge WM. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRx* 2005;2(1):3-14.

Patel BG, Ahmed KA, Johnstone PA, Yu HH, Etame AB. Initial experience with combined BRAF and MEK inhibition with stereotactic radiosurgery for BRAF mutant melanoma brain metastases. *Melanoma Res* 2016;26(4):382-6.

Pessina F, Navarria P, Tomatis S, Cozzi L, Franzese C, Di Guardo L, et al. Outcome Evaluation of Patients with Limited Brain Metastasis From Malignant Melanoma, Treated with Surgery, Radiation Therapy, and Targeted Therapy. *World Neurosurg* 2017;105:184-90.

Raizer JJ, Hwu WJ, Panageas KS, Wilton A, Baldwin DE, Bailey E, et al. Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. *Neuro Oncol* 2008;10(2):199-207.

Rauschenberg R, Tabatabai G, Troost EG, Garzarolli M, Beissert S, Meier F. [Melanoma brain metastases : Treatment options]. *Hautarzt* 2016;67(7):536-43.

Rea M, Perrino L, Sheets V, McDaniel MJ. Caring for patients with melanoma in the primary care setting. *JAAPA* 2014;27(7):25-30.

Robert-Koch-Institut. 2012

Saarland K, cited 2012; Available from: <http://www.krebsregister.saarland.de/>.

Samlowski WE, Watson GA, Wang M, Rao G, Klimo P, Jr., Boucher K, et al. Multimodality treatment of melanoma brain metastases incorporating stereotactic radiosurgery (SRS). *Cancer* 2007;109(9):1855-62.

Sloot S, Chen YA, Zhao X, Weber JL, Benedict JJ, Mule JJ, et al. Improved survival of patients with melanoma brain metastases in the era of targeted BRAF and immune checkpoint therapies. *Cancer* 2018;124(2):297-305.

Smalley KSM, Forsyth PA. The Blood Brain Barrier and BRAF inhibitors: Implications for patients with melanoma brain metastases. *Pharmacol Res* 2017.

Soltys SG, Adler JR, Lipani JD, Jackson PS, Choi CY, Puataweepong P, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):187-93.

Sperduto CM, Watanabe Y, Mullan J, Hood T, Dyste G, Watts C, et al. A validation study of a new prognostic index for patients with brain metastases: the Graded Prognostic Assessment. *J Neurosurg* 2008;109 Suppl:87-9.

Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(2):510-4.

Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. 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* 2012;30(4):419-25.

Staudt M, Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Bamberg M, et al. Determinants of survival in patients with brain metastases from cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 2010;102(8):1213-8.

Tawbi HAH, Forsyth PAJ, Algazi AP, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with melanoma (MEL) metastatic to the brain: Results of the phase II study CheckMate 204. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35.

Tio M, Wang X, Carlino MS, Shivalingam B, Fogarty GB, Guminski AD, et al. Survival and prognostic factors for patients with melanoma brain metastases in the era of modern systemic therapy. *Pigment Cell Melanoma Res* 2017.

Weber JS, Amin A, Minor D, Siegel J, Berman D, O'Day SJ. Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial. *Melanoma Res* 2011;21(6):530-4.

Weide B, Elsasser M, Buttner P, Pflugfelder A, Leiter U, Eigentler TK, et al. Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. *Br J Cancer* 2012;107(3):422-8.

Weide B, Richter S, Buttner P, Leiter U, Forscher A, Bauer J, et al. Serum S100B, lactate dehydrogenase and brain metastasis are prognostic factors in patients with distant melanoma metastasis and systemic therapy. *PLoS One* 2013;8(11):e81624.

Weller. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. <http://www.leitlinien.net/>. 2005.

Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *J Invest Dermatol* 2016;136(6):1161-71.

Williams NL, Wuthrick EJ, Kim H, Palmer JD, Garg S, Eldredge-Hindy H, et al. Phase 1 Study of Ipilimumab Combined With Whole Brain Radiation Therapy or Radiosurgery for Melanoma Patients With Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(1):22-30.

Zakrzewski J, Geraghty LN, Rose AE, Christos PJ, Mazumdar M, Polsky D, et al. Clinical variables and primary tumor characteristics predictive of the development of melanoma brain metastases and post-brain metastases survival. *Cancer* 2011;117(8):1711-20.

9 Erklärungen zum Eigenanteil

Ich versichere, das Manuskript dieser Doktorarbeit selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Die Planung und Konzeption dieser Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. C. Garbe, Leiter der Sektion Dermatologische Onkologie, Frau Dr. A. Forscher, Funktionsoberärztin der Melanomambulanz der Dermatologischen Onkologie, Herr PD Dr. Eigentler, Leiter des Studienzentrums der Dermatologischen Onkologie und Frau Dr. T. Amaral, Fachärztin für Onkologie und Mitarbeiterin in der Sektion Dermatologische Onkologie.

Diese Arbeit wurde in der Universitätshautklinik des UKTs unter Betreuung von Herrn Professor Garbe durchgeführt. Herr Professor Garbe hat das Manuskript kritisch kommentiert und mir Hinweise für die Korrektur gegeben.

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte durch meine Person in Zusammenarbeit mit Dr. Amaral. Die statistische Auswertung wurde ebenfalls von mir selbst in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Amaral, sowie mit Frau Ulrike Keim, Master of Epidemiology und wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Sektion Dermatologische Onkologie vorgenommen. Herr PD Dr. Eigentler war an der statistischen Auswertung dieser Arbeit mit dem Statistikprogramm „R“ beteiligt.

Tübingen, den 24.05.2018

10 Veröffentlichungen

- Amaral T, Tampouri I, Garbe C. (2018). "How to use neoadjuvant medical treatment to maximize surgery in melanoma." *Expert Rev Anticancer Ther* 18(2): 121-130.
- Carbone, D., et al. (2018). *Immunotherapy Bridge 2017 and Melanoma Bridge 2017: meeting abstracts*.
- Spänkuch I, Gassenmaier M, Tampouri I, Noor S, Forschner A, Garbe C, Amaral T. (2017). "Severe hepatitis under combined immunotherapy: Resolution under corticosteroids plus anti-thymocyte immunoglobulins." *Eur J Cancer* 81: 203-205.
- Teresa Amaral, Ioanna Tampouri (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft). "Genetic Alterations in Cutaneous Melanoma – what do we know?." <http://esmo.org/Career-Development/Young-Oncologists-Corner/Journal-Club/Genetic-Alterations-in-Cutaneous-Melanoma-what-do-we-know>.
- Fink C, Hofmann M, Jagoda A, Spaenkuch I, Forschner A, Tampouri I, Lomberg D, Leupold D, Garbe C, Haenssle HA. (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft). "Study protocol for a prospective, non-controlled, multicentre clinical study to evaluate the diagnostic accuracy of stepwise two-photon excited melanin fluorescence in pigmented lesions suspicious for melanoma (FLIMMA study)." *BMJ Open* 6(12): e012730.

11 Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater und Mentor Herrn Professor Dr. med. C. Garbe für seine geduldige Betreuung und Hilfe für den gesamten Zeitraum der Vorbereitung dieser Arbeit danken. Ohne seine Unterstützung und sein Vertrauen in mich wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Kolleginnen und guten Freundinnen Frau Dr. Teresa Amaral und Frau Dr. Seema Noor, die mir immer zur Seite standen und mich motiviert haben. Für ihre Ehrlichkeit und Kollegialität bin ich sehr dankbar.

Besonderen Dank auch an Herrn PD Dr. Eigentler sowie Frau Keim für die Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Eine herausragende Stellung in jeglicher Hinsicht nimmt meine Familie ein. Ich möchte meinen Eltern großen Dank aussprechen, für ihre liebevolle und vielseitige Unterstützung bei jedem Schritt.