

Aus der Hautklinik  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. B. Homey

Epidemiologische Studie an 95 Melanompatienten mit  
Hirnmetastasierung  
der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Anna Mocosch

2013

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf  
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr.med. Bernhard Homey  
Korreferent: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. B. Homey, Direktor der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, diese Arbeit in der Hautklinik durchzuführen.

Herrn Dr. med. K.-W. Schulte, stellvertretender Direktor der Hautklinik und Leiter des Hauttumorzentrums, möchte ich für die geduldige und stets außerordentliche Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit ganz besonders danken.

Außerdem danke ich Herrn Dr. med. N. J. Neumann, leitender Oberarzt der Hautklinik, für den immer währenden Beistand und die große Motivation zur Fertigstellung dieser Dissertation.

Für die unschätzbare große Hilfe danke ich des Weiteren Harm-Henning Lindhof und Marko Siegesmund, Mitarbeiter der Hautklinik. Für die dauerhafte und geduldige emotionale Unterstützung möchte ich besonders meinen Freundinnen Birgt Noack, Carolin Sack, Carolin Wolf und Elisabeth Bak danken.

Vor allem aber danke ich meiner lieben Mutter und meinem Vater, die mir den Weg zu dieser Arbeit und meinem Beruf ermöglicht haben und mich immer mit voller Kraft unterstützt haben.

## Inhalt

1 Einleitung .....	6
1.1 Epidemiologie .....	9
1.2 Ätiopathogenese .....	11
1.3 TNM-Klassifikation und klinische Stadieneinteilung .....	12
1.4 Metastasierung und Prognose .....	15
1.5 Die Biologie der Hirnmetastasierung .....	16
1.6 Diagnostische und therapeutische Maßnahmen bei Diagnosestellung .....	17
1.7 Symptome und Diagnostik der Hirnmetastasierung .....	20
1.8 Therapie der Hirnmetastasen .....	22
1.8.1 Kurative Therapieansätze .....	22
1.8.2 Symptomatische Ansätze .....	26
1.9 Ziel der Arbeit .....	28
2 Material und Methoden .....	29
2.1 Statistische Analyse .....	30
3 Ergebnisse .....	31
3.1 Epidemiologische Variablen .....	31
3.1.1 Geschlechtsverteilung .....	32
3.1.2 Altersverteilung .....	33
3.1.3 Altersverteilung bei Diagnose Hirnmetastasen im Geschlechtervergleich .....	34
3.2 Zeitraum von der primären Diagnose bis zur Hirnmetastasierung .....	35
3.2.1 Deskriptive Statistik .....	35
3.2.2 Überlebensanalyse .....	40
3.3 Zeitraum zwischen der Diagnosestellung der Hirnmetastasierung und dem Exitus letalis .....	46
3.3.1 Deskriptive Statistik .....	46
3.3.2 Überlebenszeitanalyse .....	56
3.4 Zeitraum von primärer Diagnose bis zum Tumortod .....	67
3.4.1 Deskriptive Statistik .....	67
3.4.2 Überlebenszeitanalyse .....	70
4 Diskussion .....	77
4.1 Epidemiologische Variablen .....	78
4.1.1 Geschlechtsverteilung .....	78

4.1.2 Altersverteilung .....	79
4.2 Zeitraum von der primären Tumordiagnose bis zur Hirnmetastasierung .....	81
4.2.1 Alter bei primärer Diagnose .....	82
4.2.2 Lokalisation des Primärtumors in Gruppen .....	83
4.2.3 Clark-Level in Gruppen .....	85
4.2.4 Tumordickenklassifizierung nach Breslow.....	86
4.2.5 Zusammenfassung .....	88
4.3 Zeitraum zwischen der Diagnosestellung der Hirnmetastasierung und dem Exitus letalis .....	90
4.3.1 Geschlecht.....	92
4.3.2 Anzahl der Hirnmetastasen bei Diagnosestellung .....	94
4.3.3 Therapie der Hirnmetastasierung.....	95
4.3.4 Ansprechen auf die primäre Therapie .....	101
4.3.5 Zweitlinientherapie .....	102
4.3.6 Zusammenfassung .....	103
4.4 Zeitraum von primärer Diagnose bis zum Exitus letalis .....	105
4.4.1 Tumordicke nach Breslow.....	106
4.4.2 Alter bei Diagnose Hirnmetastasen.....	107
4.5 Zusammenfassung .....	107
5 Zusammenfassung .....	114
6 Abkürzungsverzeichnis.....	116
7 Literaturverzeichnis .....	120

## 1 Einleitung

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der zwar aus Melanozyten hervorgeht, aber dennoch nicht nur an der Haut auftritt. Selten kommt er auch an Schleimhäuten, an den Augen (Uveamelanom, Melanom der Konjunktiva) oder an den Meningen vor.<sup>1</sup>

Das Melanom der Haut ist bei Frauen der achthäufigste bösartige Tumor und bei Männern liegt es auf Platz zehn.<sup>2</sup> Seit vielen Jahren nimmt die Melanominzidenz in weißen Bevölkerungsgruppen weltweit zu.<sup>3</sup> In Deutschland liegt die aktuelle Inzidenz in der männlichen Bevölkerung bei ca. 12,7 pro 100.000 und in der weiblichen Bevölkerung bei ca. 14,7 pro 100.000 Einwohner und Jahr.<sup>2</sup>

Im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen neigt das Melanom im Verhältnis zur Tumormasse zu einer frühen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung. Bei über 60 % der Patienten geschieht dies innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung.<sup>4</sup> Nach einer Metastasierung ist die Überlebenszeit unter anderem abhängig von der Metastasierungsart und -ort. Patienten mit regionären Hautmetastasen haben eine erheblich bessere Prognose (mittlere Überlebenszeit: 53,15 Monate) als Patienten mit regionären Lymphknotenfiliae (44,64 Monate) oder Fernmetastasen (33,51 Monate).<sup>4</sup> Die Prognose im Stadium IV der Melanomerkkrankung korreliert stark mit dem Metastisierungsmuster. Patienten mit Haut-, Weichteil-, Lymphknoten- oder Lungenmetastasen („limited disease“) zeigen deutlich bessere Ansprechraten auf die Therapie als Patienten mit einer Beteiligung von Leber, Skelett, Gehirn oder generalisierter viszeraler Metastasierung („extensive disease“).<sup>3; 4</sup>

Allgemein werden systemische Chemo- und Immuntherapien von Krebserkrankungen immer effektiver als früher und können häufig die Gesamtüberlebenszeit signifikant verlängern.<sup>5; 6</sup> Lange Zeit galt dies allerdings nicht für das maligne Melanom.<sup>7</sup> Seit die BRAF-Kinase-Mutation bei ca. 60% der malignen Melanome identifiziert wurde und daraufhin eine vielversprechende Therapieoption mit dem BRAF-Kinase-Inhibitoren PLX4032 in Phase II und III-Studien zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für die behandelten Patienten führte, werden auch beim malignen Melanom immer neue molekulare Zielstrukturen für immunmodulatorische monoklonale Antikörper und Inhibitoren der Signalkaskade entdeckt. Diese neuen Therapieoptionen sind vielversprechend und scheinen die Therapie des metastasierten Malignen Melanoms im Sinne einer „targeted therapy“ zu revolutionieren.<sup>7; 29</sup>

Das ZNS wird bei diesen Therapien kaum erreicht, da die Blut-Hirn-Schranke von den meisten Chemotherapeutika nicht überschritten werden kann. Dies soll ein Grund dafür sein, weshalb Hirnmetastasen deutlich häufiger auftreten als vor Jahrzehnten. Außerdem soll die „alternde Bevölkerung“ und die verbesserte bildgebende Diagnostik zur Inzidenzzunahme von Hirnmetastasen beitragen.<sup>5; 6</sup>

Lungenkrebs, Brustkrebs und das Melanom sind die malignen Erkrankungen, die am häufigsten mit Hirnmetastasen einhergehen.<sup>6; 8</sup>

Hirnmetastasen haben insgesamt eine sehr schlechte Prognose und sind bei 95 % der Melanompatienten mit ZNS-Beteiligung letztlich die unmittelbare Todesursache.<sup>9; 10</sup>

Somit sind gerade Hirnmetastasen mit ihrer zunehmenden Inzidenz ein immer bedeutsamer werdender Prognosefaktor und spielen vor allem in der Therapie von Lungenkrebs, Brustkrebs und dem malignen Melanom eine entscheidende Rolle in Bezug auf die Überlebenszeit und die Lebensqualität.

1972 befassten sich erstmalig Jeffrey A. Gottlieb et al. mit der Prognose von Melanompatienten mit Hirnmetastasen. Die mediane Überlebenszeit aller Patienten lag damals bei 86,5 Tagen, wobei Patienten, die auf die Therapie ansprachen, eine signifikante Überlebenszeitverlängerung zeigten (n = 16 / medianes Überleben: 131 Tage). Die 25 Patienten, die nicht auf die Therapie ansprachen überlebten hingegen im Mittel nur 17 Tage. Des Weiteren zeigte sich ein Trend für eine bessere Prognose bei Frauen.<sup>11</sup>

Sechs Jahre später veröffentlichten Magid H. Amer et al. (1978) eine epidemiologische Studie mit 122 Melanompatienten, bei denen in einem Beobachtungszeitraum von zwölf Jahren bei 46 % klinisch und bei 75 % via Autopsie Hirnmetastasen diagnostiziert wurden. Insgesamt lag die mediane Überlebenszeit bei 4,0 Monaten.<sup>12</sup>

1988 wurde eine Studie über 100 Melanompatienten von Spyros Retsas und Anthony R. Gershuny publiziert, die eine mediane Überlebensrate nach der Diagnose der Hirnmetastasen von nur 2,5 Monaten präsentierte. Hier zeigte sich, dass die mediane Überlebenszeit nicht von der Therapieart, sondern allein davon abhängig war, ob die Hirnmetastasen auf eine Therapie ansprachen oder nicht.<sup>13</sup>

John H. Sampson veröffentlichte 1998 eine große retrospektive Studie, basierend auf 6953 Melanompatienten aus North Carolina. Es fiel auf, dass männliches Geschlecht (Anteil männlicher Patienten mit HM 64,3 % vs. ohne HM 52,7 %), Primärläsionen der Mukosa

(1,9 % vs. 1,3 %), Primärlokalisationen an Stamm (43,9 % vs. 37,6 %), Kopf und Hals (18,2 % vs. 15,8 %) bedeutend für die Entstehung von Hirnmetastasen seien. Außerdem seien eine ausgeprägte Tumordicke (> 4,0 mm: 18,1 % vs. 10,7 %) oder ulzerierte Läsionen (46,2 % vs. 25,6 %) und akrolentiginöse (6,7 % vs. 4,5 %) oder noduläre Melanome (25,7 % vs. 19,7 %) mit einer häufigeren ZNS-Beteiligung assoziiert. Nur Patienten mit einzelnen, operativ behandelten Hirnmetastasen ohne zusätzliche viszerale Metastasierung zeigten eine Langzeitüberlebensrate von mehr als 3 Jahren (n = 17 / medianes Überleben: 6 Jahre).<sup>9</sup>

2007 untersuchten Hofmann et al. 133 hirnmetastasierte Melanompatienten (mediane Überlebenszeit: 24 Wochen). Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil von Frauen (36 Wochen). Zusätzlich stellte sich die Anzahl der Hirnmetastasen (HM) und die Therapie als signifikant dar.<sup>14</sup>

Eine weitere Studie aus dem Jahre 2008 von Raizer et al. umfasste 355 Patienten. Signifikant kürzere mediane Überlebenszeiten zeigten sich hier bei Patienten im Alter von über 65 Jahren, mit extrakraniellen Metastasen, neurologischen Symptomen und vier oder mehr Hirnmetastasen im Gegensatz zu jüngeren Patienten, Patienten ohne extrakranielle Metastasen, Patienten ohne neurologische Symptome und mit weniger als vier Hirnmetastasen.<sup>15</sup>

Nach den sehr positiven Ergebnissen der neuen „targeted therapy“ werden nun auch mehr und mehr Patienten mit Hirnmetastasen in diese Studien eingeschlossen. In einer Phase-II-Studie konnten Amaravadi et al. 2009 zeigen, dass die Kombination von Temozolomid und dem BRAF-Inhibitor Sorafenib gut verträglich ist und positive Effekte auf die Hirnmetastasen bei Melanompatienten hat.<sup>149</sup>

In eine aktuelle Phase-II-Studie zur Wirksamkeit des selektiven BRAF-Inhibitors GSK2118436 können nun auch Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms eingeschlossen werden.<sup>150</sup> Nach den sehr vielversprechenden Ergebnissen der Phase-II- und Phase-III-Studien mit Ansprechraten von bis zu 80 % bei Patienten mit metastasiertem malignen Melanom ohne Hirnmetastasen, stellt diese Therapieoption nun eine große Hoffnung dar.<sup>7</sup>

In Anbetracht der unklaren und teilweise sehr widersprüchlichen Literatur, der starken Inzidenzzunahme des malignen Melanoms, der Tatsache, dass die Häufigkeit von Hirnmetastasen in den letzten Jahrzehnten beträchtlich zugenommen hat, wäre eine erneute epidemiologische Untersuchung der ZNS-Beteiligung im Verlauf der Melanomerkrankung von großer Bedeutung.



Das Ziel dieser Arbeit besteht in der epidemiologischen Aufarbeitung von Patientendaten der Hautklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD). In die Studie einbezogen wurden Melanompatienten, bei denen in der Zeit vom 01.01.1990 bis zum 31.12.2007 Hirnmetastasen im Verlauf der Erkrankung diagnostiziert wurden. Diese Daten sollen dann mit der internationalen Fachliteratur verglichen werden, um so die prognostischen und therapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung des malignen Melanoms zu optimieren.

## 1.1 Epidemiologie

Das maligne Melanom ist eine Krebserkrankung, deren Inzidenz weltweit zunimmt.<sup>16; 17</sup> Es betrifft vor allem die hellhäutige Bevölkerung im mittlerem Lebensalter mit vorheriger ausgeprägter UV-Exposition.<sup>16</sup>

Die höchsten Inzidenzraten sind in Australien (50 - 60 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr) zu verzeichnen. In den USA lag das Lebenszeitrisko an einem malignen Melanom zu erkranken 1935 noch bei 1:1500, 2000 schon bei 1:75 und nach zwei weiteren Jahren stieg es auf 1:70 an.<sup>3</sup>

In Mitteleuropa liegt die aktuelle Inzidenz bei 10 - 12 und in Deutschland bei 12 - 15 Neuerkrankungen bezogen auf 100.000 Einwohner und Jahr.<sup>3; 17</sup>

Auch im Einzugsgebiet der Hautklinik der Universität Düsseldorf konnte von 1997 bis 2002 ein drastischer Inzidenzanstieg von durchschnittlich 7,8 % pro Jahr beobachtet werden. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag hier bei 54,3 Jahren.<sup>18</sup>

Allerdings hat sich im Gegensatz dazu die Prognose nach Diagnosestellung kontinuierlich verbessert, da Melanome früher und mit geringeren Tumordicken erkannt werden. 1976 betrug die mediane Tumordicke nach Breslow noch 1,81 mm. Im Jahre 2000 lag sie im Mittel bei 0,53 mm.<sup>19</sup>

Unter allen malignen Tumorerkrankungen haben Melanompatienten das höchste Risiko im Verlauf ihrer Erkrankung Gehirnmetastasen zu entwickeln. In klinischen Studien variiert die Inzidenz von Hirnmetastasen bei Melanompatienten zwischen 6 – 48 % und in Autopsiestudien sogar zwischen 12 – 74 %.<sup>6; 9</sup>

Gehirnmetastasen im Allgemeinen sind jetzt schon der häufigste intrakranielle Tumor und übertreffen primäre Hirntumoren zahlenmäßig mit einem Verhältnis von 10:1.<sup>20</sup> Die jährliche Inzidenz von Hirnmetastasen in den USA liegt derzeit, unabhängig von der zugrundeliegenden Krebsart, bei 4,1 bis 11,1 pro 100.000 Einwohner und Jahr.<sup>6</sup> Sie treten vor allem in der 5. bis 7. Lebensdekade auf und die mediane Latenz von primärer Diagnosestellung bis zur Feststellung der Hirnmetastasen liegt bei Lungenkrebs zwischen 6 - 9 Monaten und beim malignen Melanom und Brustkrebs bei ca. 2 Jahren.<sup>6</sup> Die meisten Gehirnmetastasen treten multipel auf, wobei das maligne Melanom die höchste Tendenz hat multiple Läsionen zu erzeugen (75 % der Melanompatienten).<sup>21</sup> Im Gegensatz dazu ist eine meningeale Beteiligung, die sogenannte Meningeosis melanomatosa (10-52 % in Autopsiestudien), seltener.<sup>12</sup>

1978 veröffentlichten Magid H. Amer et al. eine epidemiologische Studie mit 122 Melanompatienten, bei denen innerhalb eines Beobachtungszeitraums von zwölf Jahren bei 46 % klinisch und bei 75 % via Autopsie Hirnmetastasen diagnostiziert wurden.<sup>12</sup>

Eine große retrospektive Studie von John H. Sampson (1998) basierend auf 6953 Melanompatienten aus North Carolina zeigte, dass männliches Geschlecht, Primärläsionen der Mukosa, Primärlokalisationen an Stamm, Kopf und Hals (im Gegensatz zu Primärtumoren an den Extremitäten) bedeutend für die Entstehung von Hirnmetastasen seien. Außerdem seien eine ausgeprägte Tumordicke oder ulzerierte Läsionen und akrolentiginöse oder noduläre Melanome mit einer häufigeren ZNS-Beteiligung assoziiert. Nach Diagnosestellung der Hirnmetastasen lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei den 10 % der Patienten (n = 702), die im Verlauf Hirnmetastasen entwickelten, bei 113,2 Tagen, wobei die Hirnmetastasen bei 94,5 % dieser Patientengruppe als kausale Todesursache angenommen wurden.<sup>9</sup>

Die Inzidenz von Hirnmetastasen insgesamt ist in den letzten Jahrzehnten stark gestiegen. Die zusätzlich steigenden Melanominzidenzen führen zu der Vermutung, dass die Inzidenz von Hirnmetastasen im Verlauf von Melanomerkrankungen in den nächsten Jahren weiterhin drastisch ansteigen wird.

## 1.2 Ätiopathogenese

Das maligne Melanom geht aus Melanozyten hervor. Diese Zellen wandern während der Embryogenese aus der Neuralleiste zum größten Teil in die Basalzellschicht der Epidermis ein. Einige Melanozyten finden sich allerdings auch in den Schleimhäuten, der Dermis, der Uvea und Konjunktiva des Auges, der Kochlea und dem Labyrinth des Innenohrs sowie den Meningen.<sup>1</sup>

Die genaue Entstehung von malignen Melanomen ist bis heute ungeklärt. Derzeit geht man von einer multifaktoriellen Genese aus, wobei konstitutionelle und exogene Faktoren unterschieden werden.<sup>22; 23</sup>

Als konstitutionelle Faktoren gelten ein heller Hauttyp, eine hohe Nävuszahl, dysplastische (Familiäre Atypische Multiple Muttermal und Melanom-Syndrom = FAMMM-Syndrom) oder kongenitale Nävi und eine niedrige individuelle DNS-Reparaturkapazität, wie bei Patienten mit einem DNS-Reparaturgendefekt als Extremvariante (Xeroderma pigmentosum).<sup>22-25</sup>

Mutationen des Tumorsuppressorgens  $p16^{INK4a}$  sollen bei hereditären familiären Melanomen eine Rolle spielen. Gene wie  $p15^{INK4b}$ ,  $p19^{ARF}$ ,  $ras$  und Rezeptortyrosinkinasen, wie c-kit, EGFR (epidermal growth factor receptor), FGFR (Fibroblast growth factor receptor) und Erb-B2 werden mit der Melanomentstehung und Progression assoziiert.<sup>26-28</sup> Seit die BRAF-Kinase-Mutation bei ca. 60% der malignen Melanome identifiziert wurde und daraufhin eine vielversprechende Therapieoption mit dem BRAF-Kinase-Inhibitoren PLX4032 in Phase II und III-Studien zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für die behandelten Patienten führte, werden immer neue molekulare Zielstrukturen für immunmodulatorische monoklonale Antikörper und Inhibitoren der Signalkaskade entdeckt. Dieses soll nun in Richtung einer molekularen Klassifikation maligner Melanome führen und so in einer effektiven „targeted therapy“ enden.<sup>7; 29</sup>

Ein entscheidender Faktor in der Melanomgenese scheint allerdings ein exogener Faktor zu sein: das UV-Licht.<sup>22; 23; 26; 30</sup> Dabei wird weniger die Lebensgesamtdosis an UV-Strahlung (Ausnahme: Lentigo Maligna Melanom = LMM), als die rezidivierend exzessive UV-Belastung (schwere Sonnenbrände) der Haut, vor allem im Kindes- und Jugendalter, als entscheidend angesehen.<sup>22-24; 26; 27; 30</sup>

UV-Strahlung schädigt dabei nicht nur die DNS, sondern wirkt auch gleichzeitig immunsupprimierend.<sup>31</sup>

UV-Licht in Kombination mit einer erhöhten Expression von Wachstumsfaktoren (HGF, bFGF) wird in neueren Studien als epigenetischer Faktor vor allem bei Kindern beschrieben.<sup>27; 28</sup>

Immunologische Faktoren spielen eine wichtige Rolle in der Tumorentstehung und Progression. Zum Beispiel kann es unter Immunsuppression zu sehr aggressiven Verläufen kommen. Weiterhin werden hormonelle Einflüsse, wie Schwangerschaft oder medikamentöse Therapie mit Kontrazeptiva, als Risikofaktoren kontrovers diskutiert.<sup>3</sup>

### 1.3 TNM-Klassifikation und klinische Stadieneinteilung

Eine einheitliche Klassifikation oder Einteilung ist Grundlage für jegliche statistische Auswertung, sowie die Voraussetzung jeder Prognoseeinschätzung und Therapieempfehlung.

Die neue TNM-Klassifikation, die 2009 vom American Joint Committee of Cancer (AJCC) vorgeschlagen wurde und auch von der Union internationale Contrea Cancer (UICC) angenommen wurde, folgt als Tabelle

<b>T-Klassifikation</b>	<b>Tumordicke</b>	<b>Ulzeration/Mitoserate</b>
Tis	NA	Melanoma in situ, keine Tumorinvasion
Tx	Keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar*
T1	≤ 1,0 mm	a: ohne Ulzeration und Mitoserate < 1/mm <sup>2</sup> b: mit Ulzeration oder Mitoserate ≥ 1/mm <sup>2</sup>
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

*Tabelle 1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom<sup>33; 34</sup>*

\*Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor

<b>N-Klassifikation</b>	<b>Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK)</b>	<b>Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung</b>
N0	0	NA
N1	1 LK	a: Mikrometastasierung* b: Makrometastasierung*
N2	2-3 LK	a: Mikrometastasierung* b: Makrometastasierung* c: Satelliten oder in-transit Metastasen ohne Lymphknotenmetastasen
N3	>4 LK oder konfluierende Lymphknoten, Satelliten oder in-transit Metastasen plus Lymphknotenbeteiligung	

*Tabelle 2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom<sup>33; 34</sup>*

\*Mikrometastasen werden durch die SLND diagnostiziert, Makrometastasen werden als klinisch diagnostizierte Lymphknotenmetastasen, bestätigt durch ein histopathologisches Ergebnis, definiert

<b>M-Klassifikation</b>	<b>Art der Fernmetastasierung</b>	<b>Serum-LDH</b>
M0	Keine	NA
M1a	Haut, subkutan oder Lymphknoten	Normal
M1b	Lunge	Normal
M1c	Alle anderen Organmetastasen	Normal
	Jede Art von Fernmetastasierung	Erhöht

*Tabelle 3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom<sup>33; 34</sup>*

Nachfolgend wird die neueste klinische Stadieneinteilung des American Joint Committee of Cancer (AJCC) und der Union internationale Contrea Cancer (UICC) von 2009 aufgeführt.

*Tabelle 4: Stadieneinteilung beim malignen Melanom<sup>33; 34</sup>*

	Klinisches Staging*				Histopathologisches Staging**		
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Jedes T	N > N0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
					IIIC	T1-4b	N1b
				T1-4b		N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
	Jedes T	N3	M0				
IV	Jedes T	Jedes N	M1	IV	Jedes T	Jedes N	M1

\*Das klinische Staging bezieht das histopathologische Ergebnis des Primärmelanoms und klinische und bildgebende Untersuchungen mit ein.

\*\*Das histopathologische Staging bezieht das histopathologische Ergebnis des Primärmelanoms und die histopathologischen Ergebnisse der regionären Lymphknoten nach SLND oder radikaler Lymphadenektomie mit ein.

Das Stadium IV wird nach dem Metastasierungsmuster in den aktuellen Leitlinien von Garbe et al. 2005 in „limited disease“ (Haut, Weichteile, Lymphknoten, Lunge) mit besseren

Ansprechraten auf die Therapieschemata und „extensive disease“ (Leber, Skelett, Gehirn oder generalisierte viszerale Metastasierung) unterteilt.<sup>3</sup>

## 1.4 Metastasierung und Prognose

Das maligne Melanom geht aus den melaninbildenden Zellen der Basalzellschicht der Epidermis, den Melanozyten, hervor. Diese wandern während der Embryogenese in die Haut ein und bilden dort keinen Zellverbund.<sup>27; 35</sup>

Das Risiko der Metastasierung ist vor allem vom Wachstum der Primärläsion abhängig. Dabei hat die Tumordicke nach Breslow (TD) bei Exzision, das heißt das vertikale Wachstum des Melanoms, prognostisch die größte Bedeutung.<sup>32; 33; 36</sup> Die Invasionstiefe, die nach Clark klassifiziert wurde, wird zur ergänzenden Differenzierung genutzt (s.o.).<sup>30; 33; 35</sup>

Es besteht ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen Tumordicke und Überlebenszeit, sodass die beste Therapie des Melanoms die frühzeitige und komplette Exzision des Primärtumors ist.<sup>19</sup>

Das maligne Melanom weist eine frühe lymphogene und hämatogene Metastasierung auf.

Dass die Melanomzellen, wie die Melanozyten, aus denen sie entstehen, keine interzellulären Kontaktstrukturen besitzen, könnte ein Grund für die frühe Absiedlungen in die Lymphbahn und das Blut sein.<sup>26; 27</sup>

Bei über 60 % der Patienten mit Metastasierung geschieht dies innerhalb der ersten zwei Jahre nach der primären Diagnose.<sup>4</sup> Die häufigste Form der Erstmetastasierung sind regionäre Lymphknotenmetastasen bei ca. 40 % der Patienten, gefolgt von regionären Hautmetastasen und Fernmetastasen, inklusive der Hirnmetastasen, mit jeweils ca. 20 %.<sup>4</sup>

Die Überlebenszeit nach eingetretener Metastasierung ist unter anderem abhängig von der Metastasierungsart und –ort.<sup>3; 4; 36</sup> Regionale Metastasierung (Satelliten/In-Transit-Metastasen: 53,15 Monate) hat eine deutlich günstigere Prognose als Fernmetastasierung (33,15 Monate). Unter den Fernmetastasen haben viszerale Metastasen dabei eine deutlich schlechtere Prognose als Metastasen der Haut, Subkutis oder Lymphknoten.<sup>3; 4; 19; 36</sup>

Patienten mit solitärer Hirnmetastasierung oder einer singulären Metastase haben eine weitaus bessere Prognose als Patienten mit fortgeschrittener systemischer Melanomerkrankung oder multiplen Hirnmetastasen.<sup>9; 37; 38</sup> Die meisten Hirnmetastasen befinden sich im Hirnparenchym, vor allem an der Grenze von grauer (Substantia grisea) und weißer Substanz (Substantia alba), was auf die duale Blutversorgung am Übergang ("watershed areas") zurückgeführt wird.<sup>39</sup> Die Tumorzellen gelangen zum allergrößten Teil hämatogen in das ZNS. Seltener können aber auch Knochenmetastasen des Schädels sekundär das Hirnparenchym infiltrieren. Weiterhin können auch die Meningen betroffen sein, wobei Metastasen an den Hirnhäuten, im Gegensatz zu auf das Hirnparenchym begrenzten Raumforderungen, sehr schmerzhaft sein können.<sup>5; 40</sup>

Eine diffuse Aussaat in den Subarachnoidalraum, wobei auch der Spinalkanal betroffen sein kann, nennt man Meningeosis melanomatosa. Der Spinalkanal ist sehr selten Ort primärer Metastasierung.<sup>41</sup> Kompressionssymptome kommen daher eher durch Wirbelkörpermetastasen zustande.<sup>6; 42</sup>

## 1.5 Die Biologie der Hirnmetastasierung

Damit eine Melanomzelle metastasieren kann, muss sie eine komplexe Kaskade durchlaufen. Diese Kaskade ist von besonderer Bedeutung, da die einzelnen Schritte potentielle Angriffspunkte für Therapie oder sogar der Prophylaxe von Hirnmetastasen sein könnten.

Der erste Schritt beginnt mit der Zellteilung und dem nachfolgenden Wachstum des Primärtumors, bei der eine lokale Gewebsinvasion stattfindet. Die Tumorzellen müssen dann ins Blut oder die Lymphbahn gelangen, um von dort andere Organe, wie das Gehirn, zu erreichen.

Bevor die Tumorzellen ihr Zielgewebe infiltrieren, verbleiben sie erst für einige Zeit in dessen Mikrogefäßsystem (Tumorzellarrest). Erst später findet die Proliferation am Zielort der Metastasierung statt. Dieses Wachstum am Metastasierungsort unterliegt einer besonders ausgeprägten Regulation.<sup>6; 8</sup> In tierexperimentell erhobenen Befunden zeigte sich, dass der Tumorzellarrest mehrere Jahre dauern kann und dass nur aus ca. 0,1 % dieser Tumorzellen tatsächlich Metastasen entstehen.<sup>39</sup> Schon 1889 stellte Paget die soil-seed-Theorie auf, in der er Krebs als Pflanze sah, die ihre Samen verstreut, aber deren Ableger nur an für diese



Pflanze passendem und fruchtbarem Boden wachsen können.<sup>39</sup> Diese Theorie wurde seither durch mehrere Experimente und Beobachtungen unterstützt. Allerdings vermutet man eher eine gegenseitige Beeinflussung, da man festgestellt hat, dass auch Tumorzellen ihre Umgebung und die vorherrschenden Mechanismen verändern können. So geht man heute davon aus, dass die Metastasierungsfähigkeit von Tumoren davon abhängt, ob die Kontrollmechanismen des Zielgewebes umgangen werden können oder nicht.<sup>8</sup> Es wurden bisher sieben solcher spezifischen „Metastasen-Suppressor-Gene“ identifiziert.<sup>43</sup> Sie kodieren Proteine, die zum Beispiel die Adhäsion, Migration, das Wachstum und die Differenzierung von Metastasen im Zielgewebe regulieren. Chemokine, eine Überfamilie kleiner Zytokin-ähnlicher Moleküle, die die gerichtete Leukozytenmigration regeln, werden derzeit als potentielle Angriffspunkte der Immuntherapie erforscht.<sup>8; 39; 43-45</sup> Gerade auf molekularbiologischer Ebene werden aktuell multiple neue therapeutische Optionen im Sinne einer „targeted therapy“ untersucht.<sup>8; 37; 44; 46</sup>

## 1.6 Diagnostische und therapeutische Maßnahmen bei Diagnosestellung

Die Deutsche Krebsgesellschaft und die Deutsche Dermatologische Gesellschaft haben Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des malignen Melanoms aufgestellt. Grundsätzlich kann man sich bei der Therapie des malignen Melanoms nach diesen Empfehlungen richten. Sie basieren auf den „Interdisziplinären Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren“ und werden ständig überarbeitet und den neusten Studienergebnissen angepasst.<sup>3</sup>

Gemäß dieser Leitlinie ist die Therapie der Wahl des malignen Melanoms die Exzision mit folgender histopathologischer Untersuchung des Exzidats.

Das weitere Vorgehen ist von der histopathologisch zu bestimmenden Tumordicke nach Breslow, dem Invasionslevel nach Clark, der Ulzeration und dem eventuell folgenden Staging-Befunden abhängig.<sup>33</sup>

Bei einem histologisch gesicherten malignen Melanom ist meist noch eine Nachexzision notwendig. Durch die Einhaltung eines definierten Sicherheitsabstandes soll die Entstehung von Lokalrezidiven vermindert werden können.<sup>47-49</sup> Die Leitlinien der DKG und DDG empfehlen, bei in situ Melanomen, einen Sicherheitsabstand von 0,5 cm, bei Tumordicken bis

2 mm von 1 cm und bei > 2 mm-dicken Melanomen, einen Sicherheitsabstand von 2 cm einzuhalten.<sup>47; 50</sup>

In den letzten Jahrzehnten ist der Sicherheitsabstand Schritt für Schritt vermindert worden, da in Studien gezeigt wurde, dass der Sicherheitsabstand weder Einfluss auf das Gesamtüberleben, noch auf die Wahrscheinlichkeit der Fernmetastasierung hatte.<sup>48; 51</sup>

Zur Prognoseeinschätzung und zur Planung des weiteren Procedere wird derzeit ab einer Tumordicke von >1 mm, eine Sentinel-Lymphknoten-Dissektion (SLND) mit Technetium 99 durchgeführt.<sup>3; 52; 53</sup> Ihr therapeutischer Wert konnte bisher in Studien nicht bestätigt werden, aber diese Untersuchung gewinnt im Sinne eines verfeinerten Stagings immer mehr prognostische Bedeutung und wurde in die TNM-Klassifikation aufgenommen.<sup>50; 52; 54-60</sup> In aktuellen Studien liegt die Sensitivität der SLND bei 90,9 % und der negative Vorhersagewert bei 98,0 %.<sup>61</sup>

Von der elektiven Lymphknotendissektion (ELND) wurde nach jahrzehntelanger kontroverser Diskussion Abstand genommen, da der SLND gleicher diagnostischer Stellenwert zugeschrieben wird („Evidenz“-Level II). Nur bei Patienten mit positivem Wächterlymphknoten wird derzeit noch eine vollständige Lymphknotendissektion empfohlen.<sup>62-66</sup>

Die adjuvante Therapie mit Interferon-alpha zeigte bisher in drei prospektiv randomisierten Studien, vor allem bei Patienten mit Tumordicken >1,5 mm, eine signifikant verlängerte rezidivfreie Überlebenszeit, wenn die Patienten über 6 - 18 Monate mit 3 x 3 Mio. Einheiten/Woche Interferon-alpha s.c. behandelt wurden. Des Weiteren zeigte sich ein Trend für eine verlängerte Gesamtüberlebenszeit.<sup>67-71</sup> Die adjuvante Therapie mit IFN-alpha-2a oder IFN-alpha-2b kann vor allem bei Tumordicken >1,5 mm, Wächterlymphknotenbefall oder anderweitig erhöhtem Metastasierungsrisiko sinnvoll eingesetzt werden.<sup>68; 69; 72-79</sup> Bisher ist nicht klar, ob eine längere Therapiedauer, eine Hochdosis-Therapie mit 5 x 20 Mio. Einheiten/m<sup>2</sup>/Woche i.v. über vier Wochen gefolgt von 3 x 10 Mio. IE m<sup>2</sup>/Woche für 11 Monate Interferon-alpha s.c. oder pegyliertes IFN-alpha zu besseren Ergebnissen führt.<sup>71; 79-81</sup> In einer 1998 von Drummer et al. durchgeführten prospektiv randomisierte Studie zur adjuvanten Therapie von 225 Melanompatienten mit Primärtumoren der Tumordicke >1,5 mm ohne Lymphknotenmetastasen zeigte die adjuvante Therapie mit Interleukin-2 und Interferon-alpha2b über 11 Monate einen Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben.<sup>82</sup> Allerdings ergab die Endauswertung weder einen Vorteil in Hinblick auf die rezidivfreie Intervall noch auf die Gesamtüberlebensrate.<sup>83</sup> In diesem Bereich sind weitere Studien notwendig. In Studien

mit anderen, unspezifischen Immuntherapien, wie zum Beispiel Bacille Calmette Guérin (BCG) und *Corynebacterium parvum*, ergaben sich keine positiven Effekte auf die Überlebenszeit oder das metastasenfreie Intervall.<sup>72; 74; 84</sup>

Bei bereits vorhandenen Fernmetastasen sind die Behandlungsoptionen sehr eingeschränkt. Falls eine R0-Resektion möglich erscheint, wird vor allem bei singulären Metastasen in nur einem Organ empfohlen, die Metastasen operativ zu entfernen.<sup>85; 86</sup> Die „allgemeine Tumormassenreduktion“ wird in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit kritisch bewertet.<sup>3; 87</sup> Wenn eine operative Therapie nicht sinnvoll erscheint, weil Kontraindikationen bestehen oder Tumoren, Rezidiv-Tumoren und Metastasen inoperabel sind, kann die Strahlentherapie als Alternative eingesetzt werden.<sup>88; 89</sup> Nach einer palliativen Bestrahlung von symptomatischen Knochenmetastasen sind sogar Ansprechraten von bis zu 85% zu erwarten.<sup>42; 90; 91</sup>

Die eingesetzten Mono- und Polychemo-(immun-)therapien sind insgesamt mehr oder weniger umstritten.<sup>75; 92-94</sup> Bis heute sind die erzielten Ergebnisse nicht zufriedenstellend und in nur <3% der Fälle konnte ein Langzeitüberleben (>3 Jahre) erreicht werden.<sup>51; 95-102</sup> Nichtsdestotrotz kann eine Chemo-/Immuntherapie im Einzelfall von therapeutischem Nutzen sein.<sup>3</sup>

Bei der Therapie des malignen Melanoms werden derzeit vor allem Dacarbazin (DTIC), Temozolomid, Fotemustin, Vindesin, Interferon-alpha und Interleukin-2 genutzt.<sup>3; 92; 95; 97; 100; 101; 103-106</sup>

Unter den Monochemotherapeutika ist DTIC die Substanz, die am besten untersucht wurde und zeigt, je nach Studie, in fünf bis maximal in 29% aller Fälle eine Tumormassenreduktion von mehr als 50%.<sup>97-99</sup> Die anderen Monochemotherapeutika zeigen ähnliche Ansprechraten.<sup>3; 92; 95; 97; 100; 101; 103-106</sup>

Unter den Polychemo- bzw. Polychemoimmuntherapieschemata sind die Studienergebnisse vergleichbar. Die besten Ergebnisse zeigt hierbei das DVP-Schema (DTIC, Vindesin, Cisplatin) mit Ansprechraten von 31,4 – 45%.<sup>95; 107</sup> Darauf folgt das BOLD-Schema (Bleomycin, Vincristin, CCNU (1,3-cis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea), DTIC) mit 22 – 40%.<sup>108; 109</sup> Weitere Kombinationstherapien bestehen mit Interferon-alpha, BCNU (1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea), Tamoxifen und Hydroxyurea (DTIC und Interferon-alpha, Vindesin und Interferon-alpha, BHD-Schema, DBCT-Schema).<sup>3; 110-115</sup>

Die Remissionsraten bei Patienten, die mit Polychemo- oder Polychemoimmuntherapien behandelt wurden, sind teilweise signifikant höher als nach einer Monotherapie. Jedoch zeigte sich auf der anderen Seite eine signifikant erhöhte Toxizität im Vergleich zu Monotherapien.<sup>75;</sup>

94

Letztlich bleibt aber festzustellen, dass eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bisher für keines der Chemotherapieschemata nachgewiesen werden konnte.

Daher sollte, vor allem in der Palliativsituation, der Einfluss der Chemotherapie auf die Lebensqualität des Patienten nicht leichtfertig unterschätzt werden.

Nach den vielversprechenden Studienergebnissen der neuen Therapieoptionen mit monoklonalen Antikörpern und anderen Inhibitoren der Signalkaskade, wie vor allem den BRAF-Inhibitoren und Tyrosinkinase-Inhibitoren (c-KIT) im Sinne einer „targeted therapy“, aber auch den Anti-CTLA-4-Antikörpern sollte nach Möglichkeit jeder Melanompatient im Stadium IV in eine aktuelle Therapiestudie eingeschlossen werden.<sup>7; 29 116; 117</sup>

## 1.7 Symptome und Diagnostik der Hirnmetastasierung

Die klinische Symptomatik von Patienten mit Hirnmetastasen ist sehr variabel und nicht unbedingt von Größe und Anzahl der Metastasen abhängig, sondern eher von den neuroanatomischen Strukturen, die von den Metastasen zerstört oder komprimiert werden.

Patienten fielen in Studien von Nussbaum et al. (1996) und Posner et al. (1996) vor allem durch kognitive Störungen und Wesensänderung (34%) auf. Kopfschmerzen waren mit 31% das zweithäufigste Symptom.<sup>118; 119</sup> Kraftlosigkeit trat in 24% der Fälle auf, gefolgt von Krampfanfällen in 19%, Ataxie in 11%, Sehstörungen in 5% und Übelkeit und Erbrechen in 4% aller Patienten mit Hirnmetastasen. Zeichen von erhöhtem Hirndruck sind häufig, wobei der typische morgendliche Kopfschmerz, verursacht durch verminderten Liquorabfluss, nur bei 17% der Patienten in der Anamnese erwähnt wurde.<sup>118; 119</sup>

Die Symptome können entweder akut oder langsam progredient auftreten. Akute heftige Kopfschmerzen, komatöse Zustände und fokale-neurologische Symptome können auf eine Einblutung hinweisen, da gerade das maligne Melanom zu hämorrhagischen Metastasen neigt.<sup>37</sup>

Da jegliches neurologische Symptom Zeichen einer Hirnmetastasierung sein kann, wird bei Melanompatienten empfohlen, neurologische Auffälligkeiten in jedem Falle durch weitere Diagnostik abzuklären.<sup>15; 37</sup>

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Metastasierung kann der Patient auch asymptomatisch sein (9%). Dabei handelt es sich häufig um Patienten, die in eine regelmäßige Nachsorge eingebunden sind. 10 – 20% aller Hirnmetastasen fallen auf, ohne dass vorher ein Primärtumor bekannt war. Diagnostisches Mittel der Wahl bei diesen Patienten ist die Biopsie oder Exzision, um histopathologisch Rückschlüsse auf den Primärtumor ziehen zu können. Der Primarius bleibt jedoch in 5% der Fälle unbekannt.<sup>120</sup>

Neben der vorangegangenen körperlich-neurologischen Untersuchung, ist heute die kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie (MRT) der Goldstandard zur Diagnostik von Hirnmetastasen. Bei der Diagnose eines malignen Melanoms mit einer Tumordicke von >1,5 mm wird ein Schädel-MRT als Staging-Untersuchung empfohlen.

Falls kein MRT zur Verfügung steht, stellt die craniale Computertomographie (cCT) mit Kontrastmittel eine Alternative dar.<sup>6</sup>

Bei radiologischen Differenzierungsschwierigkeiten zwischen Rezidiv und Strahlenschäden als Folge einer Strahlentherapie, wird derzeit empfohlen, eine Positronen-Emissionstomographie (PET) hinzuzuziehen.<sup>6</sup>

Im MRT oder im cCT können sich Hirnmetastasen als solide oder unregelmäßig Kontrastmittel anreichernde, große oder kleine, ring- oder girlandenförmige, zystische oder nekrotische Strukturen darstellen. Durch diese Vielgestaltigkeit in der Bildgebung kommen zahlreichen Differentialdiagnosen in Betracht. Primäre Tumoren des Gehirns oder angrenzender Strukturen sind dabei naheliegend. Es sollte aber auch immer an Infektionen, Abszesse, Herpes Enzephalitis oder Granulome gedacht werden, da betroffene Patienten, durch die Tumorerkrankung selbst und/oder durch die Therapie, häufig zusätzlich immunsupprimiert sind.<sup>39</sup>

## 1.8 Therapie der Hirnmetastasen

Die Behandlung von Hirnmetastasen war und ist nicht nur eine große Herausforderung in der Neuroonkologie, Neurochirurgie und Radiologie, sondern spielt auch vor allem in den Fachdisziplinen Pulmologie, Gynäkologie und Dermatologie eine entscheidende Rolle. Sie hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich geändert und gestaltet sich zunehmend spezifischer. Früher wurden Hirnmetastasen, ungeachtet ihrer Herkunft, gleich behandelt. Derzeit versucht man die Therapie an die Tumorphysiologie, Tumorbiochemie, Strahlensensitivität und das Ansprechen des Primärtumors auf Chemotherapeutika anzupassen.<sup>121; 122</sup>

Um eine gemeinsame Zielsetzung und Strategie unter den unterschiedlichen Fachdisziplinen zu ermöglichen und die Zusammenarbeit zu erleichtern, werden möglichst aktuelle Empfehlungen und Leitlinien zu diesem Thema erstellt und ständig überarbeitet.<sup>120</sup>

Bei der Therapie der Hirnmetastasen muss grundsätzlich zwischen kurativen und symptomatischen Ansätzen differenziert werden. Zu den kurativen Ansätzen gehören die operative Metastasektomie, die Ganzhirnbestrahlung (WBRT), die stereotaktische Bestrahlung und die Chemotherapie. Symptomatische Ansätze beinhalten Glukokortikosteroide und Antikonvulsiva.<sup>120; 121</sup>

### 1.8.1 Kurative Therapieansätze

Zu den kurativen Therapieansätzen zählen die operative Metastasektomie, die Ganzhirnbestrahlung, die stereotaktische Radiochirurgie und die Chemo-/Immuntherapie.

#### 1.8.1.1 Operative Metastasektomie

Die chirurgische Exstirpation der Hirnmetastasen wird vor allem bei Patienten mit solitärer Hirnmetastasierung oder singulärer Hirnmetastase und kontrollierter systemischer Melanomerkrankung als Therapie der Wahl angesehen.<sup>3; 120</sup> In mehreren Studien hatte diese Patientengruppe die beste Prognose.<sup>3; 6; 120</sup> In einer Studie von Brega et al. (1990) zeigte sich sogar bei 16% der Patienten, mit operativ behandelten Hirnmetastasen, ein Langzeitüberleben von mehr als drei Jahren.<sup>85</sup> Die operative Metastasektomie kann auch sinnvoll mit

Strahlentherapie und Chemotherapie kombiniert werden und so im Einzelfall zu sehr langen Überlebenszeiten führen. Hamid, Chandra und Meyer aus Birmingham berichteten 2004 sogar von einem Patienten, der nach dieser Kombinationstherapie schon seit 16 Jahren ohne Anhalt von Hirnmetastasen lebt.<sup>123</sup>

Vorteile der chirurgischen Metastasektomie sind Materialgewinnung für die histologische Untersuchung, sofortige Entlastung eines Masseneffektes, Möglichkeit der Behandlung großer Läsionen und die Therapieoption trotz Vorbestrahlung.<sup>6; 37</sup>

Neue Therapieoptionen, wie BCNU-Wafer oder das GliaSite Radiation System<sup>®</sup> erscheinen vielversprechend, müssen sich allerdings in der Praxis noch bewehren. Diese Wafer können nach chirurgischer Resektion in die Operationshöhle eingesetzt werden und so lokalisiert chemotherapeutisch wirken.<sup>124; 125</sup>

### **1.8.1.2 Ganzhirnbestrahlung**

Die älteste Methode zur Therapie von Hirnmetastasen ist die Ganzhirnbestrahlung (WBRT). Seit den fünfziger Jahren des 20. Jahrhunderts wird sie bereits eingesetzt und gehört auch heute noch zur Standardoption bei Hirnmetastasen. Vor allem 30 Gy aufgeteilt auf zehn Fraktionen mit jeweils 3 Gy über zwei Wochen ist das am häufigsten verwendete Schema. Obwohl das Melanom an sich eher ein radioresistenter Tumor ist, erzielt die WBRT in Kombination mit Lokalthherapie, im Sinne einer operativen Metastasektomie sowie einer stereotaktischen Einzelzeitbestrahlung teilweise, gute therapeutische Ergebnisse.<sup>6; 37; 121; 126</sup> Eine Studie mit 74 Patienten von Buchsbaum et al. konnte einen signifikanten Überlebensvorteil für Melanompatienten, deren Hirnmetastasen entweder allein (mediane ÜZ: 2,3 Monate) oder zusätzlich zu einer lokalen Therapie mit WBRT (8,8 Monate) behandelt wurden, belegen (nur lokale Therapie: 4,8 Monate; keine Therapie: 1,1 Monate).<sup>127</sup> Die Ganzhirnbestrahlung soll im Gegensatz zur stereotaktischen Radiochirurgie und der Operation nicht nur sichtbare Läsionen, sondern auch eventuelle Mikrometastasen behandeln. Dieser Vorteil wäre sonst nur noch bei der chemotherapeutischen Therapie gegeben.<sup>128</sup> In anderen Studien von 2000 und 2002 kann allerdings nicht sicher belegt werden, ob eine zusätzliche WBRT einen Überlebenszeitgewinn erzielen kann.<sup>129-131</sup> Eine späte Neurotoxizität bei Patienten, die ein Langzeitüberleben aufweisen, ist nicht abzustreiten.<sup>132; 133</sup>

Aktuelle Studien mit neueren radiosensitivierenden Substanzen, wie RSR13 (Efaproxiral, Allos) und MGd (Motexafin Gadolinium) zeigten bei Hirnmetastasen (vor allem bei Mamma-Karzinom und NSCLC) vielversprechende Daten.<sup>134-136</sup>

### **1.8.1.3 Stereotaktische Radiochirurgie**

Obwohl Melanommetastasen meistens nur in geringem Maße auf fraktionierte Radiotherapie ansprechen, sind sie größtenteils sehr sensibel für einzeitige (single-fraction) stereotaktische Radiochirurgie.<sup>38</sup>

Bindal et al. verglichen 1996 die mediane Überlebenszeit von radiochirurgisch behandelten Patienten mit der von Patienten, deren Hirnmetastasen operativ entfernt wurden, in einer retrospektiven Studie. Dabei zeigte sich ein eindeutiger Überlebensvorteil für Patienten, deren Hirnmetastasen operiert worden waren (mediane ÜZ: 7,5 Monate vs. 16,4 Monate).<sup>137</sup>

In einer deutschen Studie von Muacevic et al. (1999) zeigte sich jedoch, dass Radiochirurgie eine ähnlich gute lokale Tumorkontrolle erzielen könne, wie die chirurgische Exstirpation. Trotz allem war auch hier die mediane Überlebenszeit von Patienten, die mit Operation therapiert wurden deutlich länger (35 vs. 68 Wochen), wobei dies nicht auf die Progredienz der Hirnmetastasen sondern die Progredienz anderer Organmetastasen zurückgeführt wurde.<sup>138</sup>

In Studien zur Therapie von Hirnmetastasen bei Patienten mit malignem Melanom wurden diese beiden Therapien bislang meist zusammengefasst. Stone et al. veröffentlichten 2004 eine Studie, in der Patienten mit hirnmetastasiertem malignen Melanom und chirurgischer Exstirpation oder Radiochirurgie im Vergleich zu Patienten, die mit WBRT behandelt wurden, einen Überlebensvorteil von 7,3 Monaten aufwiesen.<sup>139</sup>

Die Radiochirurgie kann auch bei chirurgisch nicht erreichbaren Läsionen verwandt werden. Vor allem bei Läsionen bis zu 3 cm im Durchmesser, kann man mittels stereotaktischer Radiotherapie gute Erfolgsraten erreichen.<sup>38; 126</sup> Simultane Behandlung von mehreren Läsionen ist hierbei auch eine Möglichkeit.<sup>6; 37; 120; 129; 131</sup> Folgt man neueren Studienergebnissen über Radiochirurgie allein oder als Kombinationstherapie, gewinnt diese Therapieform immer größere Bedeutung.<sup>6; 120; 129; 131</sup>

Die Kosteneffektivität und die schon erwähnte simultane Behandlung und die Behandlung chirurgisch unerreichbarer Metastasen sind die Vorteile der Radiochirurgie. Der größte Vorteil der Radiochirurgie ist die Möglichkeit der ambulanten minimalinvasiven Therapie



beziehungsweise die kürzere Krankenhausverweildauer, die für den Patienten angenehmer und erträglicher erscheint, als die operative Therapie mit Kraniotomie, Vollnarkose und stationärer Aufnahme.<sup>37</sup>

#### **1.8.1.4 Chemo-/Immuntherapie**

Das metastasierte maligne Melanom an sich zeigt grundsätzlich eher ein schlechtes Ansprechen auf die bekannten Chemotherapeutika.<sup>3; 8</sup> Trotzdem versucht man auch die Hirnmetastasen auch auf diesem Wege zu bekämpfen. Neue Chemo- bzw. Immuntherapeutika werden hergestellt und erprobt, deren erste Studienergebnisse hoffnungsvoll erscheinen.<sup>7; 29; 116</sup>

Viele Patienten, die Hirnmetastasen entwickeln, werden bereits wegen ihrer Tumorerkrankung chemotherapeutisch behandelt. Das Problem der meisten Chemotherapeutika ist jedoch, dass sie entweder wegen ihrer Hydrophilität, Ionisierung, Proteinbindung oder ihrer Molekülgröße (>500 Dalton) die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreiten können.<sup>6; 8</sup>

Mittels DNA-alkylierenden Substanzen ist es jedoch möglich, wirksame Konzentrationen im Hirnparenchym zu erreichen. Dazu gehören die Alkylantien (BCNU, CCNU), das Thiotepa und Temozolomid. Auch Topotecan, Irinotecan und Hydroxyphosphamide sollen intrazerebral ausreichend Konzentrationen erreichen. Methotrexat und Cytarabine, Etoposide, und Idarubicin sollen trotz schlechter Passage auch in zytotoxischen Konzentrationen im Gehirn ankommen.<sup>6; 8</sup>

Antonadou et al. konnten in einer randomisierten Phase II-Studie einen Vorteil von WBRT in Kombination mit Temozolomid (mediane ÜZ: 9,6 Monate) im Vergleich zu WBRT alleine (7,0 Monate) belegen.<sup>140; 141</sup> Durch die zusätzliche Gabe von Fotemustin konnte weder das Gesamtüberleben noch die Remission positiv beeinflusst werden.<sup>102; 142</sup>

In mehreren Therapiestudien zur Überprüfung der Wirksamkeit einer Monotherapie bei Hirnfiliae mit Temozolomid, einem oralen Analogon von DTIC, das die Blut-Hirn-Schranke passieren kann, konnte kein positiver Effekt auf die Hirnmetastasen gezeigt werden.<sup>143-145</sup> In anderen Phase-II-Studien von Danson et al. und Agarwala et al. zeigten sich allerdings Ansprechraten der Hirnmetastasen in bis zu 7% und eine Stabilisierung der Hirnmetastasierung in bis zu 29% der Patienten.<sup>96; 146</sup>

Alkylierende Substanzen, wie Nitrosoureaderivate (BCNU, CCNU), Platinumderivate (Cisplatin und Carboplatin), Procarbazin und Temozolomid, werden bereits seit längerem eingesetzt. Als BCNU-Wafer oder Gliasite Radiation System (Cytoc Corporation, Marlborough, MA) werden sie neuerdings in die Höhlen nach chirurgischer Extirpation von Gehirnmastasen eingesetzt und sollen dort die Rezidivrate vermindern.<sup>124; 125; 147; 148</sup> In einer Studie von Ewend et al. aus North Carolina (2007) zeigte sich, dass Patienten (n = 25), denen nach chirurgischer Extirpation von Hirnmetastasen eines malignen Melanoms (n = 4), eines Bronchial-Karzinoms (n = 13), eines Mamma-Karzinoms (n = 3) oder Nierenzell-Karzinoms (n = 3) „carmustine polymer wafer“ implantiert wurden, keine lokalen Rezidive auftraten. Die mediane Überlebenszeit lag bei 33 Wochen, wobei 33 % der Patienten länger als ein Jahr und 25 % länger als zwei Jahre überlebten.<sup>124</sup>

Nach den sehr positiven Ergebnissen der neuen „targeted therapy“ werden nun auch mehr und mehr Patienten mit Hirnmetastasen in diese Studien eingeschlossen. In einer Phase-II-Studie konnten Amaravadi et al. 2009 zeigen, dass die Kombination von Temozolomid und dem BRAF-Inhibitor Sorafenib gut verträglich ist und positive Effekte auf die Hirnmetastasen bei Melanompatienten hat.<sup>149</sup>

In eine aktuelle Phase-II-Studie zur Wirksamkeit des selektiven BRAF-Inhibitors GSK2118436 können nun auch Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms eingeschlossen werden.<sup>150</sup> Nach den sehr vielversprechenden Ergebnissen der Phase-II- und Phase-III-Studien mit Ansprechraten von bis zu 80 % bei Patienten mit metastasiertem malignen Melanom ohne Hirnmetastasen, stellt diese Therapieoption nun eine große Hoffnung dar.<sup>7</sup>

### 1.8.2 Symptomatische Ansätze

Glukokortikosteroide sind die Standardtherapie für das bei Hirnmetastasen häufig auftretende perifokale oder generalisierte Ödem. Sie zeigen einen schnellen initialen Effekt durch Senkung des Hirndrucks und Verringerung der fokalen Symptome durch ihre antiödematöse Wirkung. Der Maximaleffekt kann dabei aber erst nach Tagen bis hin zu 2 Wochen auftreten.<sup>122; 151; 152</sup> Wegen der geringen Mineralkortikoidwirkung und der langen Halbwertszeit wird hauptsächlich Dexamethason als 10 - bis 25 mg Bolus bei akuter Hirndrucksymptomatik und folgend in einer Dosis von 2 – 6 mg alle sechs Stunden verabreicht. In klinischen Studien wurde festgestellt, dass bei therapierefraktärer Symptomatik eine weitere Dosissteigerung bis zu 100 mg pro Tag

doch noch eine Verbesserung erzielen kann. Glukokortikosteroide haben ein großes Nebenwirkungsprofil und gerade in hohen Dosen treten diese bereits nach kurzer Zeit auf. Deshalb sollte man die Tagesdosis so schnell wie möglich wieder reduzieren.<sup>122; 151; 152</sup>

Bei fokalen oder generalisierten Krampfanfällen ist eine antikonvulsive Therapie erforderlich. Bei akuter Symptomatik kann als Notfalltherapie mit Benzodiazepinen (z.B. Lorazepam) schnell eine Verbesserung des Krankheitsbildes erzielt werden. Langfristig kann Valproinsäure, Carbamazepin und Phenytoin oral verabreicht werden.<sup>120</sup>

Die prophylaktische Gabe von Antikonvulsiva bei Hirnmetastasen allgemein wird kontrovers diskutiert. Sie sollen das Cytochrom P450-System induzieren und so Interaktionen mit Chemotherapeutika, Glukokortikosteroiden und anderen Medikamenten aufweisen, wobei gerade das häufig verwendete Phenytoin am ehesten zu Interaktionen mit Chemotherapeutika neigt<sup>120</sup>. Zu einer schweren Komplikation, dem Steven-Johnson-Syndrom, soll besonders die Kombination von Phenytoin oder Carbamazepin mit Ganzhirnbestrahlung und Glukokortikosteroidgabe prädisponieren.<sup>39</sup>

Neuere Antikonvulsiva scheinen im Rahmen der Therapie von Hirnmetastasen besser verträglich zu sein, sodass nun Gabapentin, Levetiracetam und Lamotrigin immer häufiger eingesetzt werden.<sup>153</sup>

Da das maligne Melanom allerdings eine Neigung zu kortikalen Metastasen hat und bei zerebralen Melanometastasen die Krampfneigung im Allgemeinen erhöht sein soll, wird die prophylaktische Gabe gerade bei Melanompatienten verstärkt diskutiert und von einigen Autoren empfohlen.<sup>6; 119; 154</sup>

## 1.9 Ziel der Arbeit

Gegenstand dieser Arbeit ist die epidemiologische Aufarbeitung von Patientendaten der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf von Patienten mit einem malignen Melanom, bei denen in der Zeit vom 01.01.1990 bis zum 31.12.2007 Hirnmetastasen diagnostiziert wurden.

Insbesondere sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

- a) Welche Parameter haben einen entscheidenden Einfluss auf den Zeitraum zwischen der primären Diagnosestellung und der Hirnmetastasierung?
- b) Welche Parameter haben einen entscheidenden Einfluss auf den Zeitraum zwischen der Erstdiagnose und dem letalen Ausgang der Melanomerkrankung?
- c) Welche Parameter haben einen entscheidenden Einfluss auf den Zeitraum zwischen der Hirnmetastasierung und dem letalen Ausgang der Melanomerkrankung?

Von großem Interesse ist hierbei, ob die Überlebenszeit von der Primärdiagnose bis zum Exitus letalis und die Überlebenszeit von der Diagnose der Hirnmetastasen überhaupt durch die Therapie der Hirnmetastasierung beeinflusst wird.

Nicht zuletzt soll auch die Frage beantwortet werden, ob sich im Hinblick auf die Überlebenszeit ein geschlechtsspezifischer Unterschied finden lässt.

Dafür wurden alle, in der Fachliteratur als relevant beschriebenen, prognostischen Parameter und andere Variablen auf ihre Bedeutung für den klinischen Verlauf von Melanompatienten mit Hirnmetastasen im Einzugsbereich der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf geprüft, wie zum Beispiel Alter und Geschlecht der Patienten, Lokalisation des Primärtumors, Tumordicke nach Breslow, Clark Level, Anzahl der Hirn-metastasen, Symptomatik und Therapiemodalitäten.

Die Arbeit soll zum besseren Verständnis des klinischen Verlaufs von Melanompatienten mit Hirnmetastasen führen, um die Früherkennung, Nachsorge und Therapie zu optimieren.

## 2 Material und Methoden

Die folgende Arbeit basiert auf einem Datensatz von 95 Melanom-Patienten, bei denen im Zeitraum vom 01.01.1990 bis zum 31.12.2007 Hirnmetastasen eines malignen Melanoms diagnostiziert und in der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf behandelt wurden.

Das Patientengut bestand größten Teils aus Patienten, deren Primärdiagnose schon in der Hautklinik des UKD gestellt wurde und die sich in der ambulanten Nachsorge befanden (n = 52). Des Weiteren wurden Patienten eingeschlossen, die im Stadium IV der Melanomerkrankung aus anderen Kliniken, einschließlich anderer Fachkliniken des UKD (n = 22, einschließlich der 8 Patienten, die primär mit Hirnmetastasen auffielen) oder von niedergelassenen Dermatologen überwiesen wurden, um nach Metastasierung die Therapie an der hiesigen Universitätshautklinik zu erhalten (n = 21). Außerdem wurden, wie oben erwähnt, Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, die durch die Hirnmetastasierung auffielen, woraufhin dann die Diagnose des malignen Melanoms gestellt wurde (n = 8).

In der Universitätshautklinik Düsseldorf findet die Melanom-Nachsorge, gemäß der Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, in drei bis sechsmonatigen Abständen statt. Auf der Basis dieser regelmäßig ambulant erhobenen Anamnese und den körperlichen, radiologischen und laborchemischen Untersuchungen, konnte retrospektiv der Datensatz aus den Patientenakten der Universitätshautklinik gewonnen werden.

Bei unvollständigem Datensatz oder vorzeitigem Therapieabbruch wurden die Hausärzte (n = 17) und niedergelassenen Dermatologen (n = 11) der Patienten kontaktiert und die zuständigen Meldebehörden (n = 12) angeschrieben, um die fehlenden Daten zu vervollständigen. Dank der guten Kooperation der beteiligten Partner und der großen Zahl von Antworten, konnte die Datenlage nochmals verbessert werden.

Die Datenerfassung sowie weiterführende Auswertungen und Berechnungen (deskriptive Statistik) wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms „Office Excel 2003“ (Version 11.0) der Microsoft Corporation durchgeführt. Die Überlebensanalysen (univariate Analyse bzw. Log-Rang-Test, multivariate Analyse bzw. Cox-Regression) wurden mit der Statistik-Software „SPSS 15.0“ der SPSS Inc. (Chicago, IL, USA) für Windows erstellt.

## 2.1 Statistische Analyse

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die relevanten Parameter zunächst zusammengefasst und graphisch dargestellt.

Daraufhin wurden für die prognostisch entscheidenden Variablen univariate Analysen nach Kaplan-Meier für Überlebenskurven durchgeführt.

Insgesamt wurde der Einfluss von 22 Co-Variablen auf die verschiedenen Phasen des klinischen Verlaufs der Melanomerkrankung untersucht. Epidemiologischen Co-Variablen, wie Geschlecht und Alter gingen in die Analyse ein sowie die Lokalisation des Primärtumors, das Clark-Level, die Tumordicke nach Breslow, eine vor der Diagnose der Hirnmetastasen durchgeführte Chemo-/Immuntherapie, die Anzahl der HM bei Diagnosestellung, die Symptomatik der HM, das Vorhandensein von Fernmetastasen in anderen Organen, die primäre Therapie der Hirnmetastasen, das Ansprechen der HM auf die primäre Therapie, die Zweitlinientherapie und auch das Ansprechen der HM auf Diese.

Hierbei wurde

- Erstens der Zeitraum von der primären Diagnosestellung bis zur Diagnose der Hirnmetastasierung,
- Zweitens der Zeitraum zwischen der Diagnose der Hirnmetastasierung und dem Todesdatum untersucht.
- Drittens wurde der Zeitraum zwischen primärer Diagnosestellung und dem Versterben des Patienten analysiert.

Anschließend wurde mittels des nicht-parametrischen Verfahrens für Gruppenvergleiche zur Überlebenszeitanalyse, dem Log-Rang-Test, die Signifikanz jedes einzelnen potentiellen Risikofaktors in Bezug auf diese vier Überlebenskurven nach Kaplan-Meier getestet. Diese Ergebnisse wurden mittels einer multivariablen Cox-Regression auf ihre unabhängige prognostische Relevanz überprüft. Als Signifikanzgrenze für den Einschluss in die multivariate Analyse wurde  $p \leq 0,05$  im Log-Rang-Test festgelegt. Als Maß für die Stärke des Zusammenhangs wurde das Hazard Ratio mit einem 95 % Konfidenzintervall berechnet.

### 3 Ergebnisse

Die folgenden Ergebnisse basieren auf den retrospektiv gewonnenen Datensätzen der Patienten der Universitätshautklinik Düsseldorf, die im Zeitraum vom 01.01.1990 bis zum 31.12.2007 Hirnmetastasen eines malignen Melanoms entwickelten. Insgesamt wurden 95 Patienten in diese Analyse einbezogen.

Der erste Teil dieses Kapitels bezieht sich auf die epidemiologischen Variablen, der zweite bezieht sich auf den Zeitraum zwischen der primären Diagnosestellung und der Diagnose der Hirnmetastasierung. Im dritten Teil dieses Kapitels sind die Variablen aufgeführt, die vermutlich einen entscheidenden prognostischen Einfluss auf den Zeitraum zwischen der Diagnose der Hirnmetastasierung und dem Exitus letalis des Patienten haben.

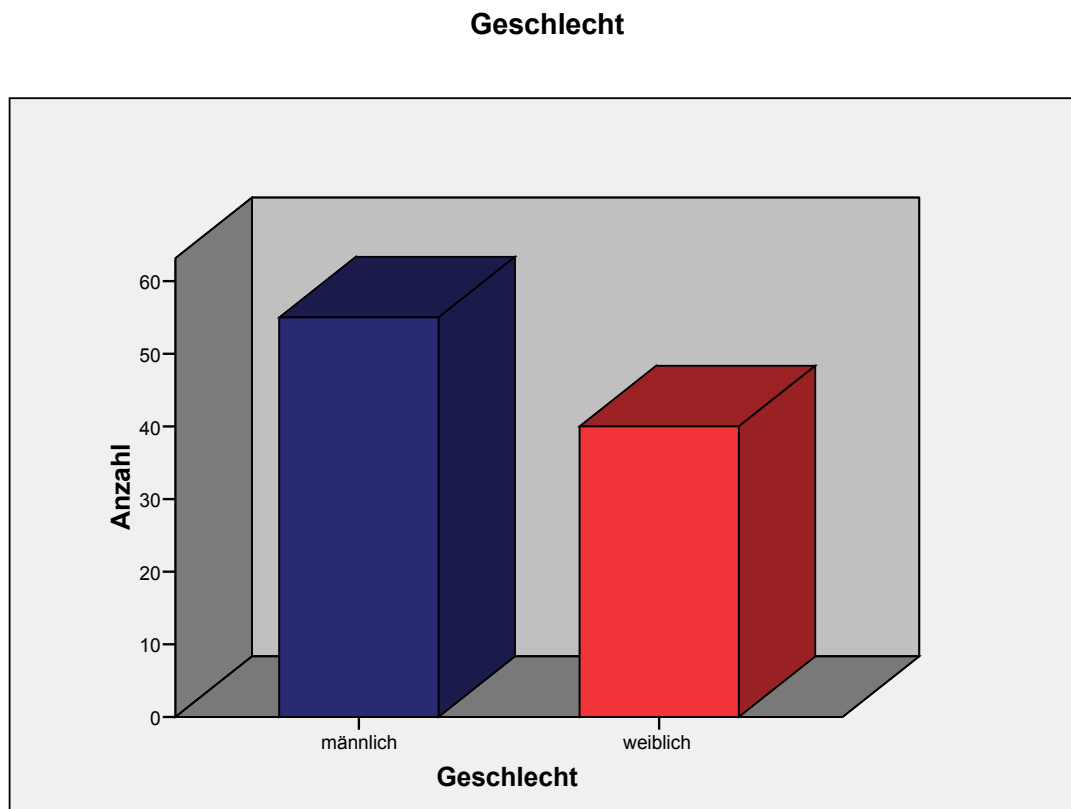
#### 3.1 Epidemiologische Variablen

<b>Epidemiologische Variablen</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Geschlecht</i>		
männlich	55	57,9
weiblich	40	42,1
<i>Alter bei primärer Tumordiagnose in Gruppen</i>		
< 40J	22	23,2
40 – 59J	43	45,3
≥60J	30	31,6
<i>Alter bei Diagnose Hirnmetastasen in Gruppen</i>		
< 40J	16	16,8
40 – 59J	40	42,1
≥60J	39	41,1

*Tabelle 5: Epidemiologische Variablen*

### 3.1.1 Geschlechtsverteilung

Das Patientenkollektiv wies ein Geschlechterverhältnis (Männer: Frauen) von ca. 6:4 auf (Abb. 1).



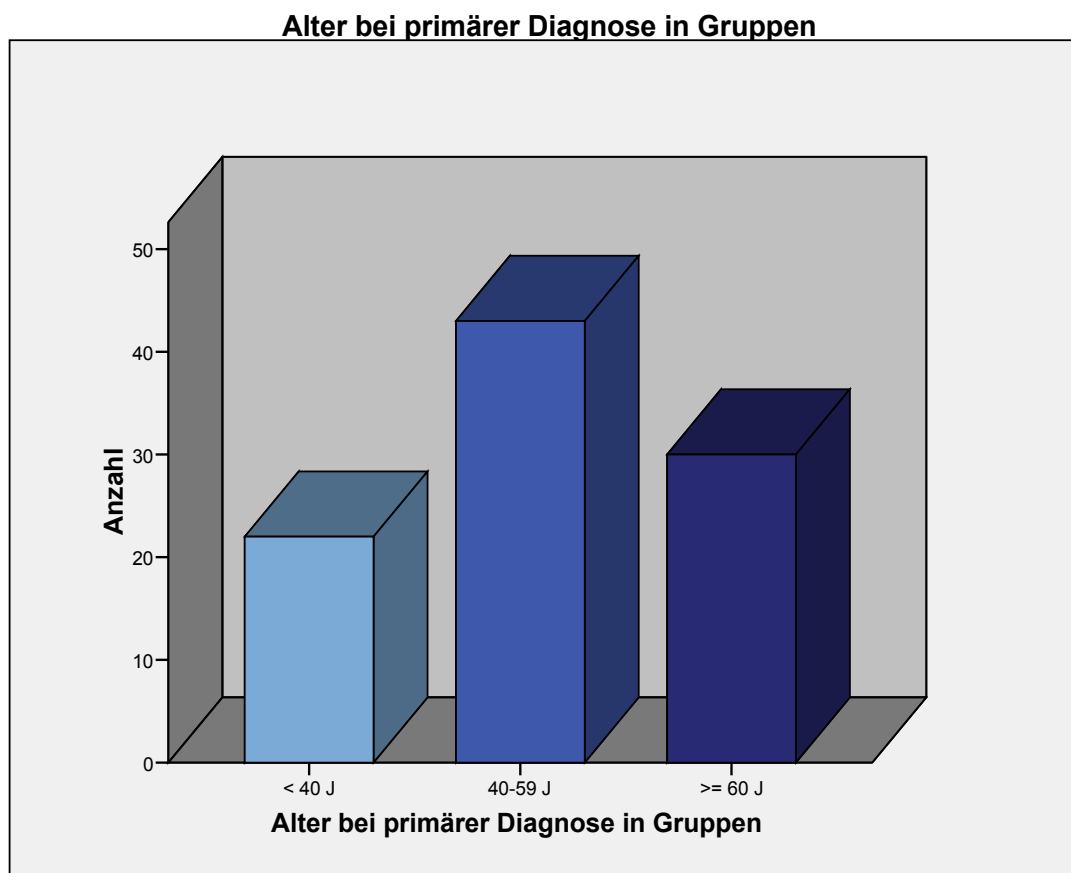
*Abbildung 1: Geschlechtsverteilung*

Abbildung 1 zeigt die Anzahl der Männer und Frauen des Patientenkollektivs. Der prozentuale Anteil der Männer lag bei 57,9% und der, der Frauen bei 42,1%.



### 3.1.2 Altersverteilung

Das mediane Alter bei der primären Diagnosestellung des malignen Melanoms lag bei 51,0 Jahren.



*Abbildung 2: Häufigkeiten: Alter bei Diagnose der Hirnmetastasierung in den Gruppen <40J, 40 – 59J, ≥60J)*

Wie in Abbildung 2 dargestellt, erkrankten 23% ( $n = 22$ ) der Patienten in einem Alter von unter 40 Jahren, wobei die jüngste Patientin 24 Jahre alt war. 45,3% ( $n = 43$ ) erkrankten zwischen dem 40. und dem 59. Lebensjahr und 31,6% ( $n = 30$ ) erkrankten im oder nach dem 60. Lebensjahr. Das höchste Erkrankungsalter lag bei 82 Jahren.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Hirnmetastasierung lag das mediane Alter bei 55 Jahren mit einer Spannweite von 59 (24 – 82 Jahren). Unter 40 Jahre alt waren 16,8% des Patientenkollektivs, bei 42,1% wurden die Hirnmetastasen zwischen dem 40. und 59. Lebensjahr diagnostiziert und 41,1% waren 60 Jahre und älter.

### 3.1.3 Altersverteilung bei Diagnose Hirnmetastasen im Geschlechtervergleich

Die folgende Abbildung 3 zeigt die Geschlechtsverteilung der Altersgruppierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Hirnmetastasierung.

#### Altersverteilung bei Diagnose Hirnmetastasen bei Frauen und Männern im Vergleich

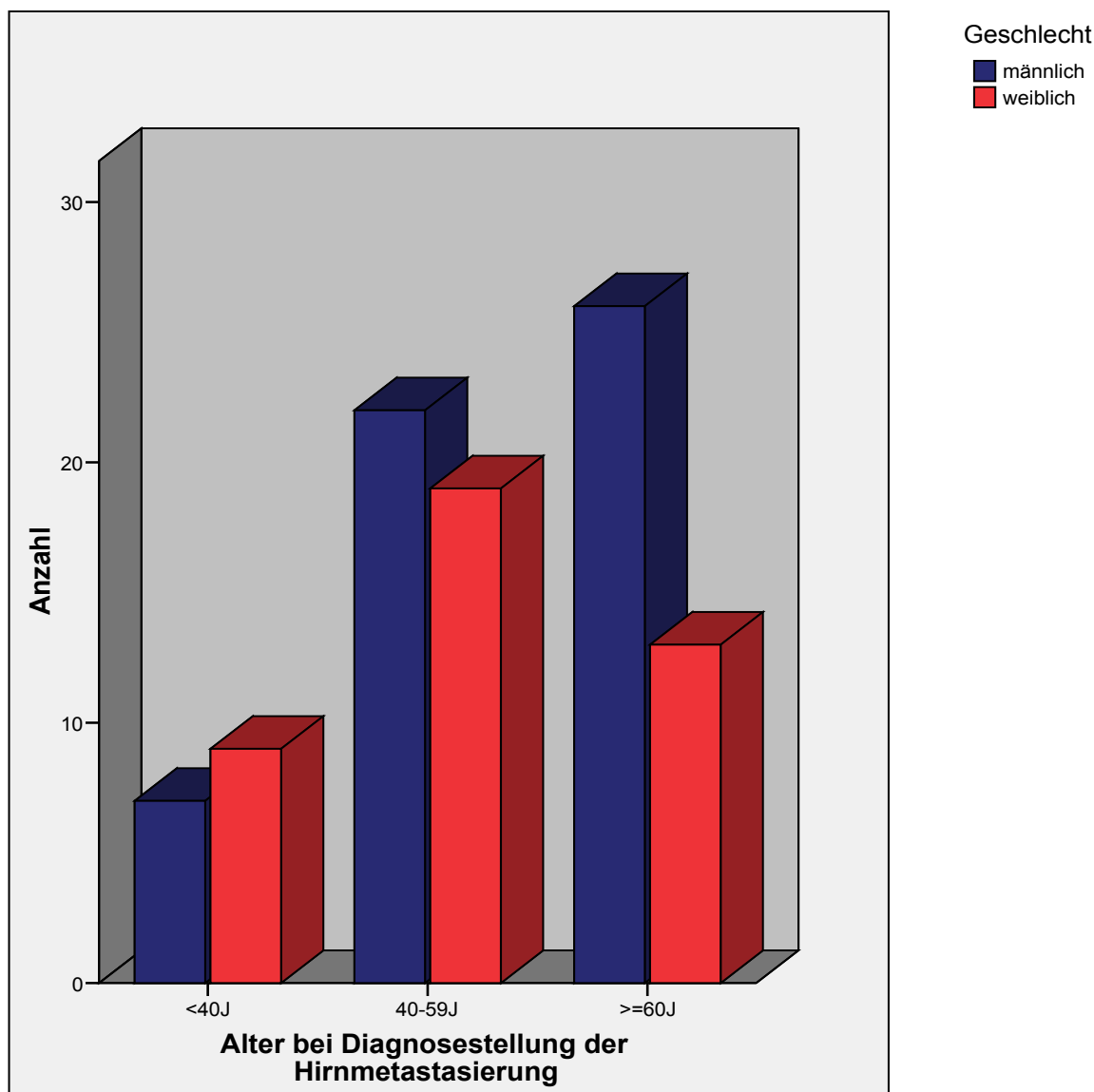


Abbildung 3: Geschlechtsverteilung der Altersgruppierung <40J, 40 – 59J und >=60J bei Diagnosestellung der Hirnmetastasierung

Wie in Abbildung 3 dargestellt, zeigten sich geringfügige Unterschiede in der Altersverteilung bei der Diagnosestellung der Hirnmetastasierung zwischen Männern und Frauen. Männer

erkrankten in diesem Patientenkollektiv in einem Lebensalter von 32 bis maximal 83 Jahren. Der Median lag in dieser Gruppe bei 59 Jahren. In der Gruppe der Frauen wurde die Diagnose der Hirnmetastasierung bei der jüngsten Patientin in einem Alter von 24 Jahren und bei der ältesten Patientin in einem Alter von 78 Jahren gestellt. Der Median lag in dieser Gruppe bei 52 Jahren.

### 3.2 Zeitraum von der primären Diagnose bis zur Hirnmetastasierung

Der Einfluss von 22 Co-Variablen auf den Zeitraum der Melanomerkrankung von der primären Diagnosestellung bis zur Diagnose der Hirnmetastasierung wurde in diesem Teil der Arbeit untersucht.

#### 3.2.1 Deskriptive Statistik

Von allen Patienten mit Hirnmetastasen wurden bei 6,3% (n = 8) die Hirnmetastasen als Erstmanifestation des malignen Melanoms festgestellt (0 Monate).

Der Zeitraum von der primären Diagnosestellung bis zur Diagnose der Hirnmetastasierung zeigte eine große Spannbreite von null Monaten bis zu 16,1 Jahren. Der Median lag bei 2,36 Jahren.

<b>Zeitraum primäre Diagnose bis Hirnmetastasierung (Jahre) in Gruppen</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
≤ 1J	22	23,2
1,1 – 5J	54	56,8
> 5J	18	18,9
Fehlender Wert	1	1,1

*Tabelle 6: Zeitraum primäre Diagnose bis Hirnmetastasierung (Jahre) in Gruppen*

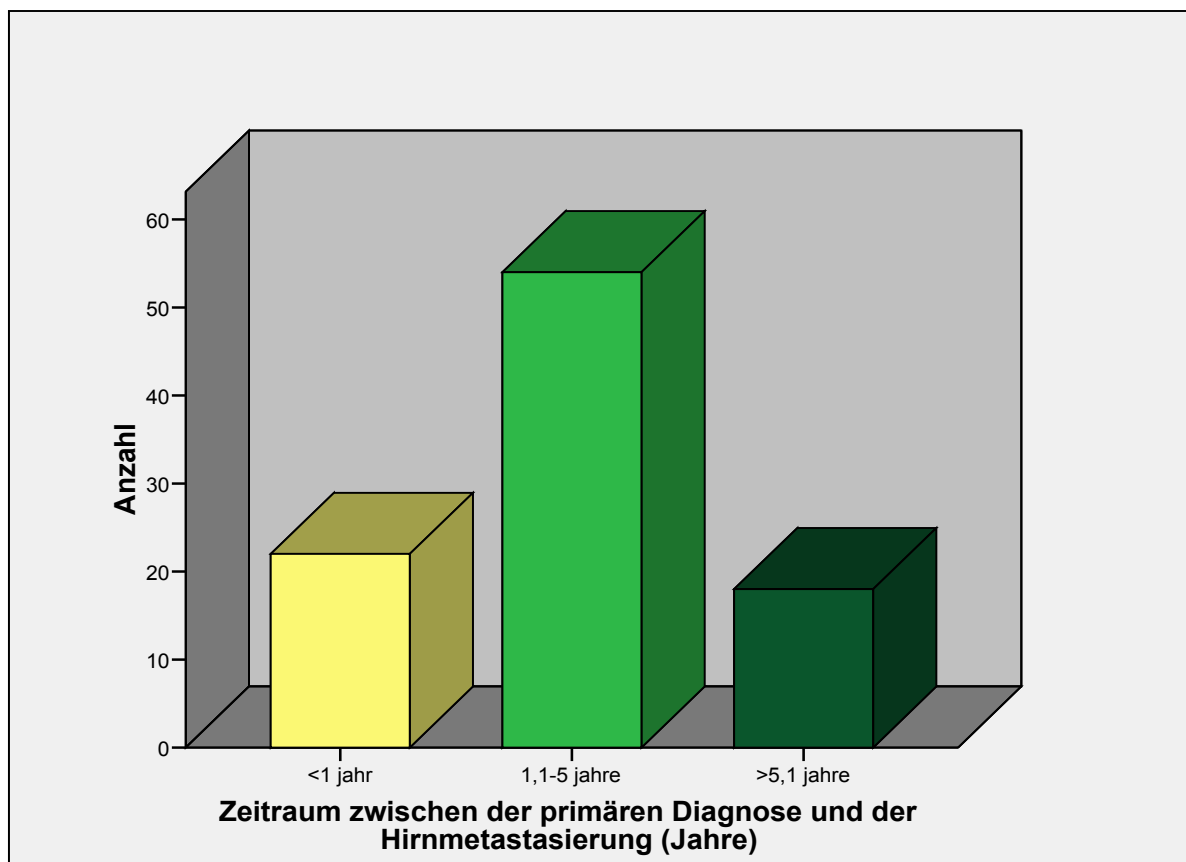
**Zeitraum zwischen der primären Diagnose und der Hirnmetastasierung (Jahre)**

Abbildung 4: Häufigkeiten: Zeitraum zwischen der primären Diagnose und der Hirnmetastasierung (Jahre)

In Abbildung 4 ist die Häufigkeitsverteilung der Zeiträume von der primären Diagnose des malignen Melanoms bis zur Hirnmetastasierung dargestellt. Bei den meisten Patienten (56,8%) wurde zwischen dem 1. und 5. Jahr nach Diagnosestellung des Primärtumors eine Hirnmetastasierung diagnostiziert. Innerhalb des ersten Jahres zeigten nur 23,2% und nach dem 5. Jahr wurden nur noch bei 18,9% Hirnmetastasen festgestellt. Bei 35,8% war der primäre Ort der Fernmetastasierung das Hirn oder es wurden gleichzeitig Hirnmetastasen und Fernmetastasen anderer Lokalisation diagnostiziert. Der längste Zeitraum zwischen der Entwicklung von Fernmetastasen einer anderen Lokalisation (64,2%), wie zum Beispiel der Lymphknoten, der Haut, der Lunge, der Leber, den Knochen oder seltene andere Lokalisationen und der Erstdiagnose von Hirnmetastasen lag bei 87,2 Monaten.

<b>Zeitraum von primärer Diagnose bis zur Hirnmetastasierung</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Alter bei primärer Diagnose in Gruppen</i>		
<40J	22	23,2
40 – 59J	43	45,3
≥60J	30	31,6
<i>Lokalisation des Primärtumors in Gruppen</i>		
Nicht bestimmbar	15	15,8
Kopf oder Hals	10	10,5
Stamm	35	36,8
Extremitäten	34	35,8
Fehlender Wert	1	1,1
<i>Clark-Level in Gruppen</i>		
Nicht bestimmbar	18	18,9
Clark-Level III	19	20
Clark-Level IV oder V	51	53,7
Fehlender Wert	7	7,4
<i>Tumordicke nach Breslow in Gruppen</i>		
Nicht bestimmbar	18	18,9
≤1mm	15	15,8
1,01 – 2mm	17	17,9
2,01 – 4mm	27	28,4
>4mm	13	13,7
Fehlender Wert	5	5,3
<i>Chemo- und/oder Immuntherapie vor der Diagnose der Hirnmetastasen</i>		
Ja	55	57,9
Nein	40	42,1

*Tabelle 7: Deskriptive Statistik: relevante Co-Variablen im Zeitraum zwischen primärer Diagnosestellung und Diagnose der Hirnmetastasierung*

In Tabelle 7 sind die Häufigkeitsverteilungen relevanter Variablen, die den Zeitraum zwischen der primären Diagnosestellung und der Diagnose der Hirnmetastasierung beeinflussen, dargestellt.

### **3.2.1.1 Lokalisation des Primärtumors in Gruppen**

Um den eventuellen Einfluss der Lokalisation des Primärtumors auf den Zeitraum zwischen der primären Diagnosestellung und der Hirnmetastasierung zu untersuchen, wurden die

Lokalisationen des primären malignen Melanoms in vier disjunkte Gruppen zusammengefasst (siehe Tab.7). In die erste Gruppe „Nicht bestimmbar“ wurden Patienten mit Melanommetastasen, aber unbekanntem Primarius eingeschlossen (n = 14). Inbegriffen in die Gruppe „Kopf oder Hals“ war ein Uveamelanom (n = 1) sowie ein Schleimhautmelanom der Tonsille und in der Gruppe „Stamm“ eines der Rektumschleimhaut (n = 2). Ein Patient, bei dem einige Jahre zuvor ein Naevus, der sich verändert hatte, mit einem Laser behandelt worden war, aber der im Verlauf Melanommetastasen entwickelt hatte, befand sich auch in der Gruppe „Nicht bestimmbar“, da keine histologische Sicherung des Primärtumors vorlag (n = 1). Ein primäres Hypophysenmelanom wurde aus der Gruppeneinteilung ausgeschlossen (ein fehlender Wert).

### 3.2.1.2 Clark-Level in Gruppen

Der US-amerikanische Dermatologe Wallace H. Clark jr. veröffentlichte 1969 ein Beurteilungsschema für maligne Melanome. Der, nach ihm benannte, Clark-Level definiert den histologischen Invasionslevel der Tumorzellen in die Haut.<sup>155</sup>

Level I	Tumorzellen nur in der Epidermis
Level II	Tumorzellen bis in das Stratum papillare
Level III	Tumorzellen im gesamten Stratum papillare
Level IV	Tumorzellen bis in das Stratum reticulare
Level V	Tumorzellen bis in das subkutane Fettgewebe

*Tabelle 8: Invasionslevel nach Clark<sup>155</sup>*

Unter den Patienten mit Hirnmetastasierung befand sich kein malignes Melanom in Clark-Level I oder II (siehe Tabelle 7).

In die Gruppe „nicht bestimmbar“ wurden Patienten mit Melanommetastasen, aber unbekanntem Primarius (n = 14), Uveamelanome (n = 1), Schleimhautmelanome der Tonsille und der Rektumschleimhaut (n = 2) sowie ein Patient, dessen Melanom zuvor mit Lasertherapie behandelt worden war (n = 1), eingeteilt.

Level IV und V wurden zusammengefasst. Fehlende Werte (MV = missing Value) kamen beispielsweise durch tangential geschnittene Biopsien oder lang zurückliegende externe Diagnosestellungen, deren histologischen Ergebnisse nicht mehr in Erfahrung zu bringen waren, zustande.

### ***Tumordickenklassifizierung nach Breslow***

1970 veröffentlichte der US-amerikanische Pathologe Alexander Breslow erstmalig die nach ihm benannte Tumordickenklassifizierung. Die Tumordicke nach Breslow beruht auf die, von der Basalmembran der Haut an, in Millimetern gemessene Dicke des Melanoms.<sup>156</sup> Die Tumorklassifikation wurde dann durch Balch et al. überarbeitet und findet sich in den aktuellen Leitlinien für maligne Melanome wieder.<sup>33</sup>

<b>Tumordicke nach Breslow</b>	
pT1	≤ 1,0 mm
pT2	1,01-2,0 mm
pT3	2,01-4,0 mm
pT4	> 4,0 mm

*Tabelle 9: Ausschnitt aus der T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom<sup>33</sup>*

156

Die mediane Tumordicke (TD) der Primärtumoren bei Patienten mit Hirnmetastasierung betrug 2,5 mm, wobei die geringste TD bei 0,45 mm und die höchste Tumordicke bei 20 mm lag.

Wie bei der histopathologischen Bestimmung des Clark-Levels wurden hier die gleichen 18 Patienten der Gruppe „Nicht bestimmbar“ zugeordnet. „Fehlende Werte“ kamen hier aus gleichen Gründen zustande, wie bereits vorher bei der Klassifikation nach Clark beschrieben.

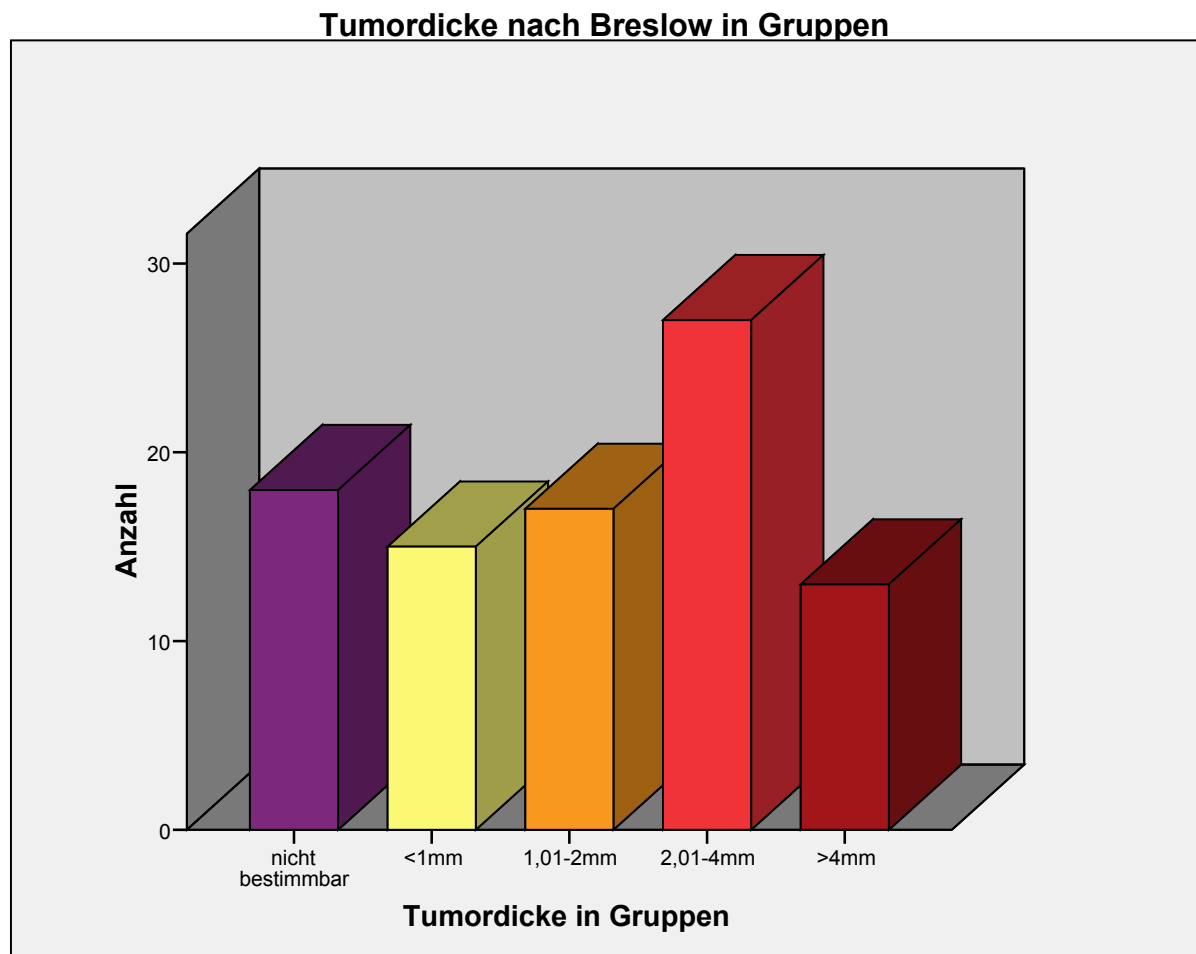


Abbildung 5: Häufigkeiten: Tumordicke nach Breslow

Die zahlenmäßige Verteilung der verschiedenen Tumordicken in Gruppen im Patientenkollektiv ist nochmals in Abbildung 5 in Balkenform dargestellt.

### 3.2.2 Überlebensanalyse

In der folgenden Tabelle 10 sind die relevanten Variablen der univariaten und multivariaten Überlebensanalyse im Zeitraum von der primären Diagnose des malignen Melanoms bis zur Hirnmetastasierung dargestellt.



Parameter	Univariate Analyse (Log-Rang Test) P-Wert	Multivariate Analyse (Cox proportional-hazards Regression)		
		Hazard Ratio	95% KI für HR	P-Wert
<i>Alter bei primärer Diagnose</i>	0,001			
<40J				
40 – 59J				
≥60J				
<i>Lokalisation des Primärtumors in Gruppen</i>	< 0,001			
Nicht bestimmbar				
Kopf oder Hals				
Stamm				
Extremitäten				
<i>Clark-Level in Gruppen</i>	< 0,001			
Nicht bestimmbar				
Clark-Level III				
Clark-Level IV oder V				
<i>Tumordicke nach Breslow in Gruppen</i>	< 0,001			
Nicht bestimmbar		2,145	1,011 - 4,552	0,047
≤1mm		0,384	0,172 - 0,855	0,019
1,01 – 2mm		0,349	0,154 - 0,787	0,011
2,01 – 4mm		1,048	0,525 - 2,080	0,895
>4mm				

*Tabelle 10: Überlebensanalyse (Zeitraum von der primären Diagnose des malignen Melanoms bis zur Hirnmetastasierung - in Jahren)*

Wie in Tabelle 10 ersichtlich ergaben sich für den Zeitraum von der primären Diagnose bis zur Hirnmetastasierung in der univariaten Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier mit folgendem Log-Rang-Test das „Alter bei der primären Diagnose“, die „Lokalisation des Primärtumors in Gruppen“, den „Clark-Level in Gruppen“ und die „Tumordicke nach Breslow“ als signifikante Variablen. Diese sind im Folgenden als Kaplan-Meier Kurven dargestellt (siehe Abbildungen 6, 7, 8 und 9).

Getestet, aber nicht signifikant waren das Geschlecht der Patienten ( $p = 0,287$ ), sowie eine, vor der Hirnmetastasierung verabreichte, Chemo- und/oder Immuntherapie ( $p = 0,171$ ).

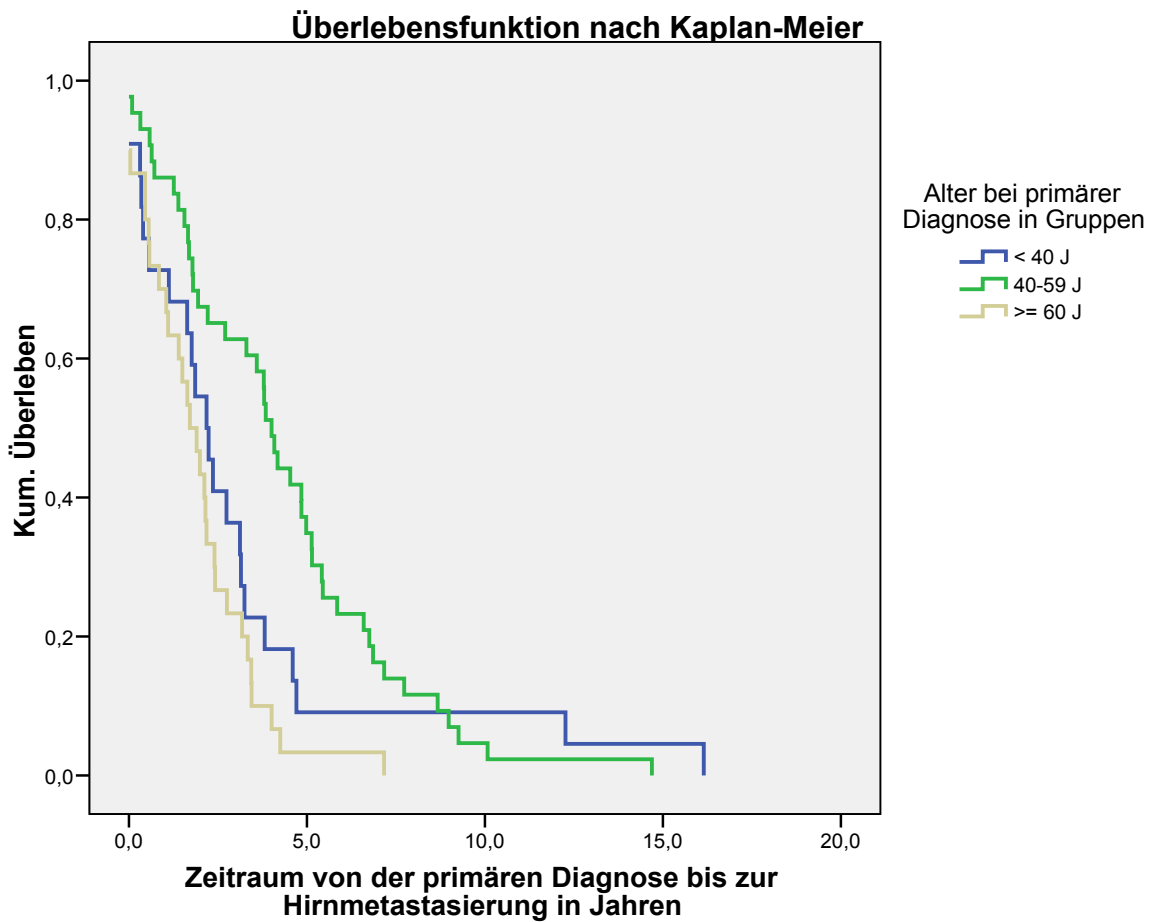


Abbildung 6: Zeitraum von der primären Tumordiagnose bis zur Hirnmetastasierung, bezogen auf das Alter bei primärer Diagnose, in Jahren.

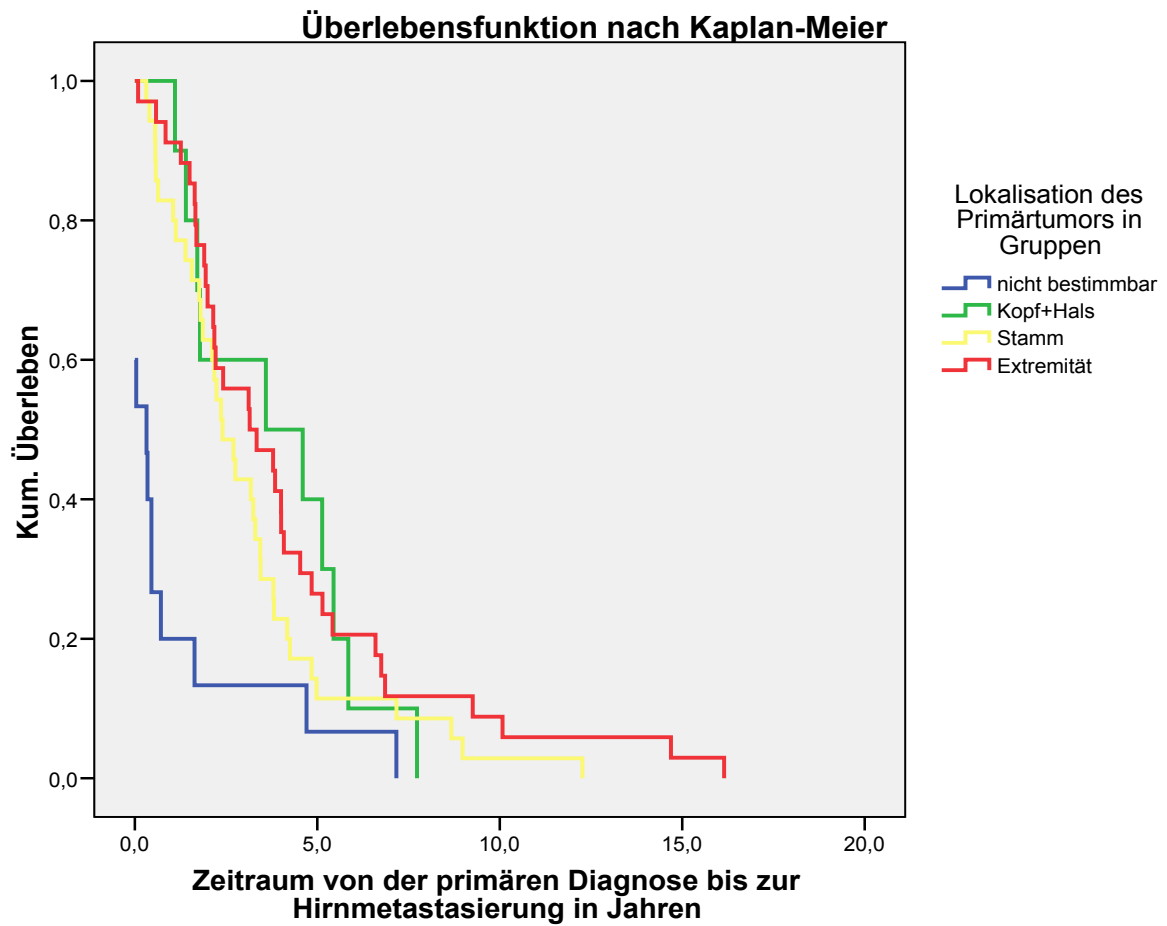


Abbildung 7: Zeitraum von der primären Tumordiagnose bis zur Hirnmetastasierung, bezogen auf die Lokalisation des Primärtumors, in Jahren.

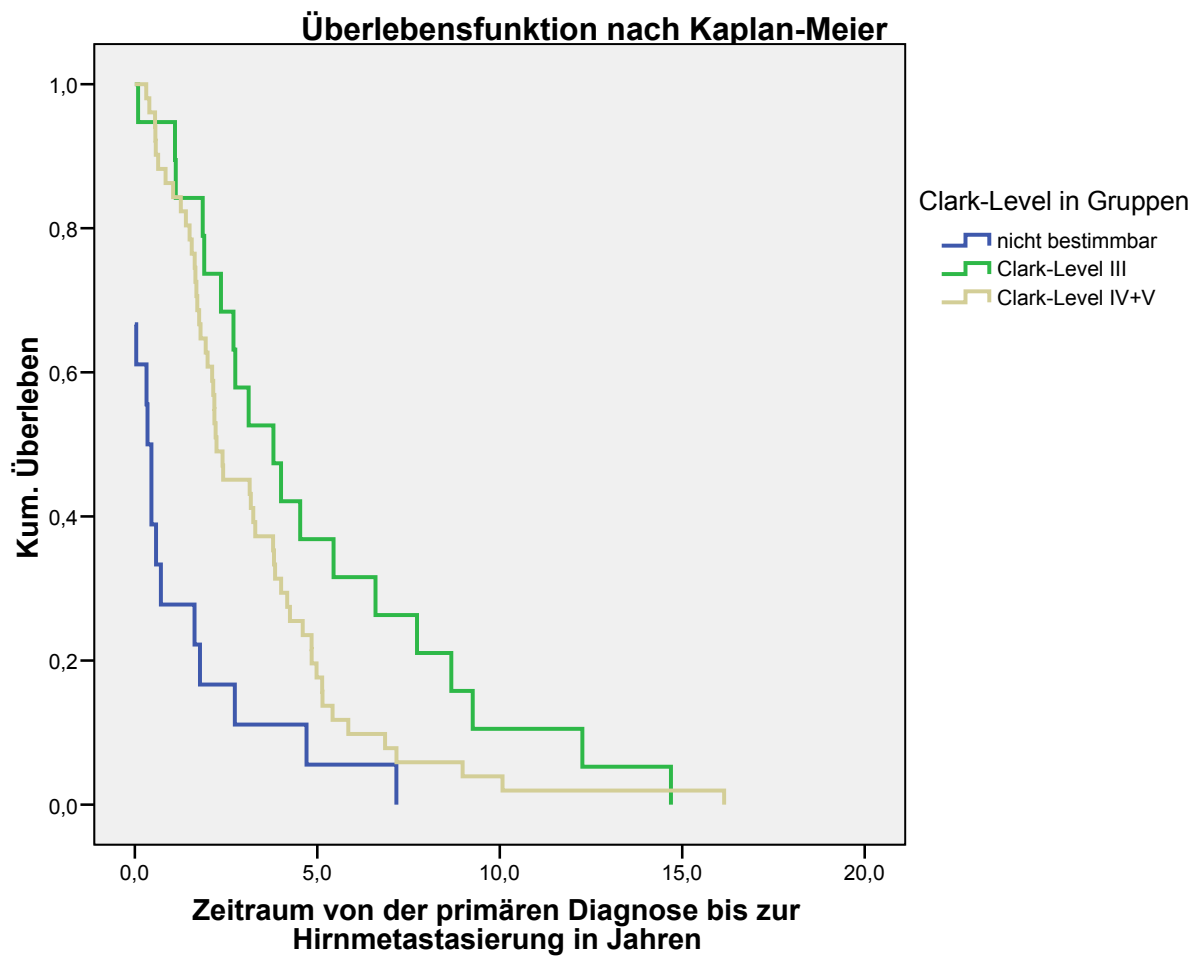


Abbildung 8: Zeitraum von der primären Tumordiagnose bis zur Hirnmetastasierung bezogen auf den Clark-Level.

Mit der durchgeführten multivariablen Cox-Regression (siehe Tab. 10) zeigt sich die Tumordicke nach Breslow (in Abbildung 9 dargestellt) als einziger signifikanter unabhängiger Risikofaktor für die Zeit zwischen primärer Tumordiagnose und der Diagnose von Hirnmetastasen.

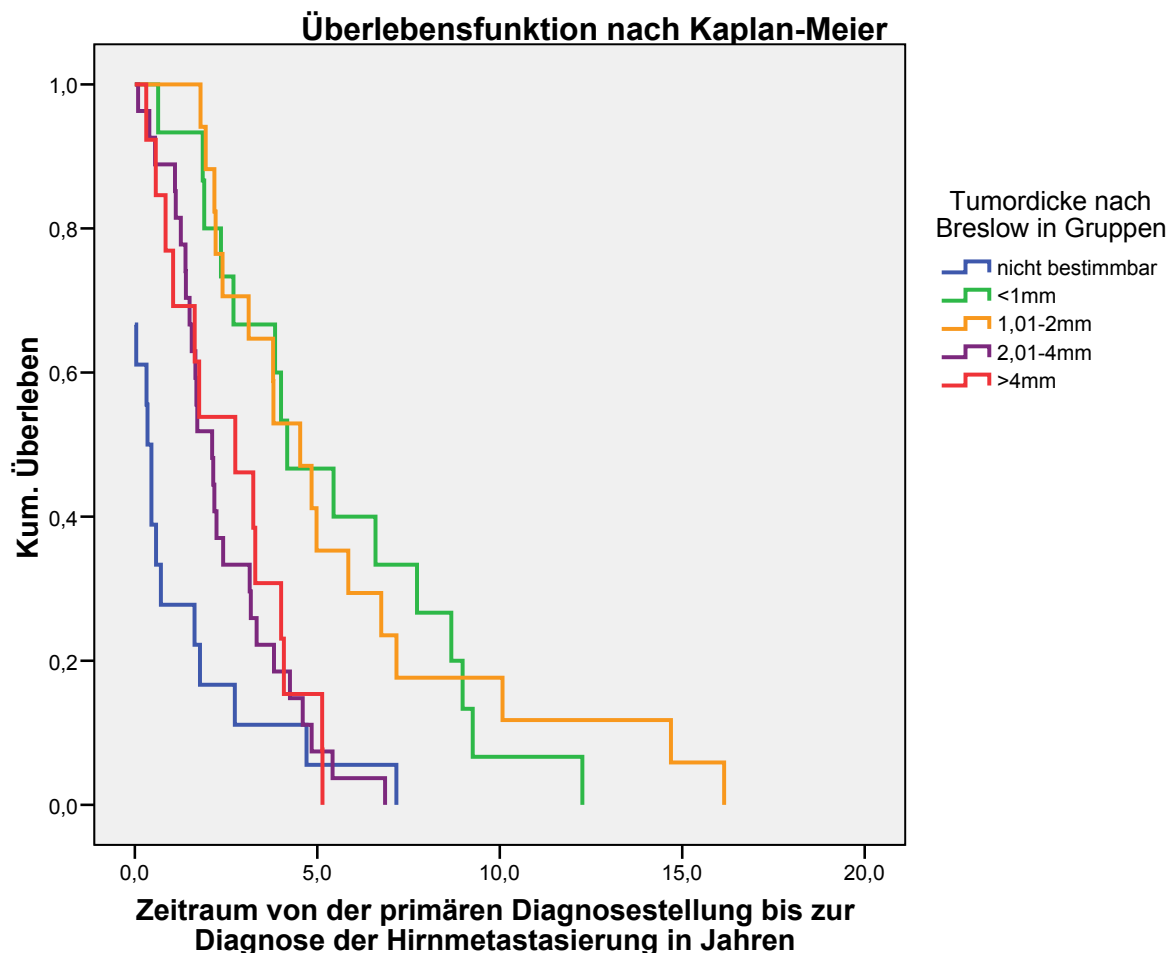


Abbildung 9: Zeitraum von der primären Tumordiagnose bis zur Hirnmetastasierung bezogen auf die Tumordicke nach Breslow.

In Abbildung 9 ist die Hirnmetastasierungswahrscheinlichkeit nach primärer Tumordiagnose bezogen auf die Tumordicke nach Breslow in Jahren dargestellt.

Patienten mit nicht bestimmbarer Tumordicke (blau) hatten ein mehr als doppelt so hohes Risiko pro Zeiteinheit Hirnmetastasen zu entwickeln als Patienten mit der höchsten Tumordickenklasse von > 4 mm (rot).

Patienten mit den gelb und grün dargestellten Tumordickenklassen 1 (0,384-faches Risiko) und 2 (0,349-faches Risiko) wiesen eine in etwa gleich starke Risikoreduktion im Vergleich zu Klasse 4 auf.

Die Gruppe mit Tumordicken von 2,01 bis 4 mm (HR 1,048) zeigte, wie in der Abbildung 9 zu sehen, in etwa das gleiche Risiko wie die Vergleichsgruppe (Klasse 4), sodass sich kein signifikanter Unterschied ergab.

### 3.3 Zeitraum zwischen der Diagnosestellung der Hirnmetastasierung und dem Exitus letalis

In diesem Kapitel werden relevante Co-Variablen auf den Zeitraum zwischen der Diagnosestellung der Hirnmetastasierung und dem Exitus letalis untersucht.

#### 3.3.1 Deskriptive Statistik

Die mediane Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Diagnose der Hirnmetastasierung betrug 3,8 Monate. Ein Patient verstarb bereits am Tag der Diagnosestellung (null Monate). Die maximale Zeit von der Diagnose der Hirnmetastasierung bis zum Tode des Patienten betrug 35,1 Monate.

---

<b>Zeitraum von der Diagnose Hirnmetastasierung bis zum Exitus letalis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
≤6 Monate	52	54,7
>6 Monate	43	45,3

---

*Tabelle 11: Zeitraum primäre Diagnose bis Hirnmetastasierung (Jahre) in Gruppen*

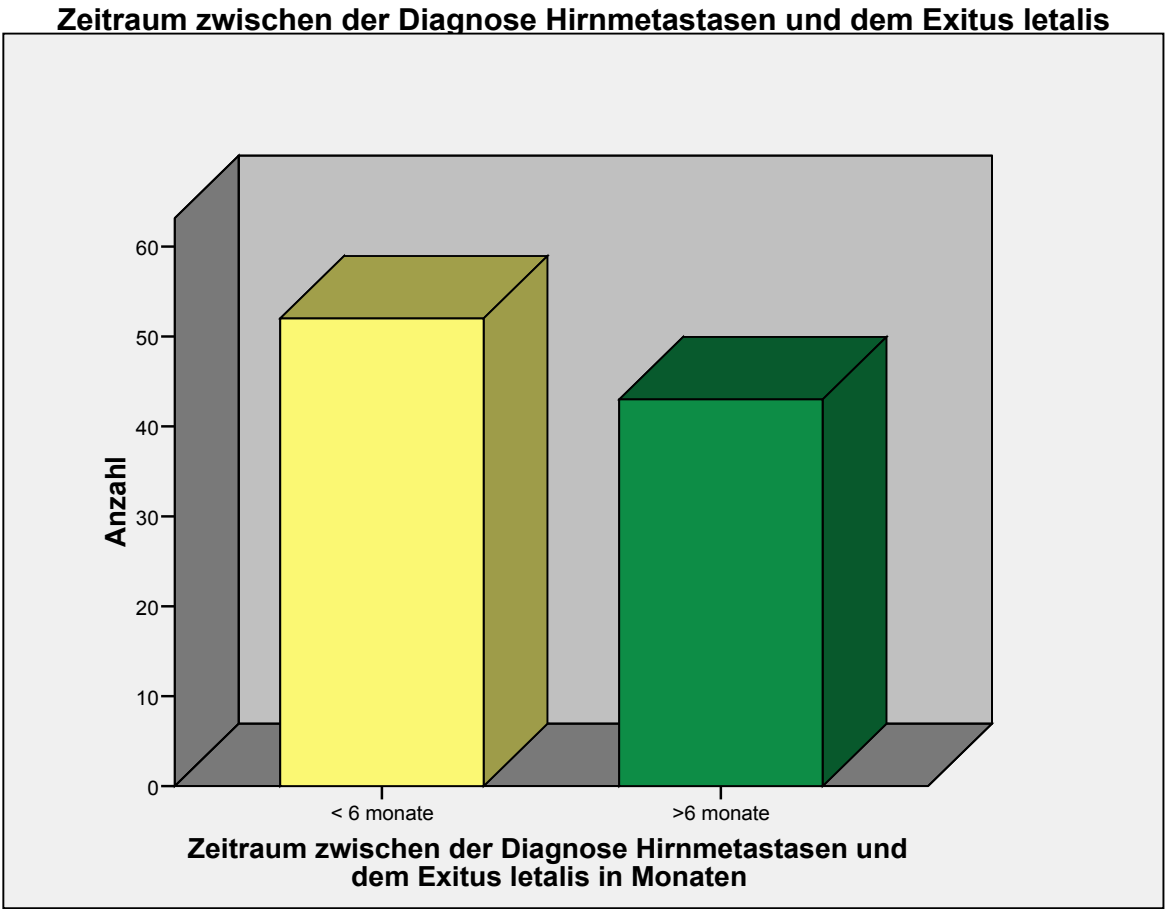


Abbildung 10: Häufigkeiten: Zeitraum zwischen der Diagnose der Hirnmetastasierung und dem Tode des Patienten in Monaten

Die Co-Variablen, die sich für diesen Zeitraum in der univariaten Analyse als relevant darstellten, sind folgend in Tabelle 12 dargestellt.

<b>Zeitraum zwischen der Diagnose Hirnmetastasierung bis zum Exitus</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Patienten</i>	95	100
<i>Geschlecht</i>		
männlich	55	58
weiblich	40	42
<i>Anzahl der Hirnmetastasen bei Diagnosestellung</i>		
1 Metastase	35	37
> 1 Metastase	49	52
Fehlender Wert	11	12
<i>Symptomatik der Hirnmetastasierung bei Diagnosestellung</i>		
asymptomatisch	31	33
symptomatisch	59	62
Fehlender Wert	5	5,3
<i>Fernmetastasen anderer Organe</i>		
Nein	10	11
Ja	84	88
Fehlender Wert	1	1,1
<i>Primäre Therapie: Keine / nur GKS</i>		
Nein (Therapie)	74	78
Ja (keine Therapie oder nur GKS)	19	20
Fehlender Wert	2	2,1
<i>Primäre Therapie: Nur Ganzhirnbestrahlung</i>		
Nein	44	46
Ja	17	18
GhB und andere Therapie	32	34
Fehlender Wert	2	2,1
<i>Primäre Therapie: operative Metastasektomie oder stereotaktische</i>		
Nein	61	64
Ja	32	34
Fehlender Wert	2	2,1
<i>Primäre Therapie: Chemotherapie und / oder Immuntherapie</i>		
Nein	45	47
Ja	48	51
Fehlender Wert	2	2,1



---

<i>Ansprechen der Hirnmetastasen auf die primäre Therapie</i>		
Keine Therapie erhalten / nur GKS	19	19
Ansprechen der auf die Therapie	36	36
Progrediente Erkrankung	34	34
Fehlender Wert	6	6,1
 <i>Zweitlinientherapie: keine Therapie / nur GKS</i>		
Nein (Therapie)	33	35
Ja (keine Therapie oder nur GKS)	48	51
Fehlender Wert	14	15
 <i>Ansprechen der Hirnmetastasen auf die Zweitlinientherapie</i>		
Keine Therapie erhalten / nur GKS	46	48
Ansprechen auf die Therapie	9	9,5
Progrediente Erkrankung	24	25
Fehlender Wert	16	17

---

*Tabelle 12: Deskriptive Statistik der relevanten Co-Variablen im Zeitraum von der Diagnose Hirnmetastasierung bis zum Tode*

### **3.3.1.1 Anzahl der Hirnmetastasen**

Fehlende Werte (MV) im Zeitraum zwischen der Diagnosestellung der Hirnmetastasierung und dem Exitus letalis (Tabelle 11) erklären sich wie folgt:

Elf Patienten mussten aus der Häufigkeitsanalyse „Anzahl der Hirnmetastasen bei Diagnosestellung“ ausgeschlossen werden, da die Anzahl der Metastasen nicht mehr nachvollzogen werden konnte.

### **3.3.1.2 Symptomatik der Hirnmetastasen**

Bei 5,3% des Patientenkollektivs konnte keine Angabe zur Symptomatik der Hirnmetastasen bei Diagnosestellung eruiert werden.

### **3.3.1.3 Primäre Therapie der Hirnmetastasierung**

Hier wurden die Variablen „Keine Therapie oder nur Glukokortikosteroide“, „Nur Ganzhirnbestrahlung“, „operative Metastasektomie oder stereotaktische Bestrahlung“, „Chemotherapie und/oder Immuntherapie“ und das „Ansprechen der Hirnmetastasen auf die primäre Therapie“ auf ihre Signifikanz in Bezug auf den Zeitraum von der Diagnose der Hirnmetastasierung bis zum Exitus letalis untersucht. (Tab. 13).

Die Patienten, die keine primäre Therapie erhielten wurden mit den Patienten, die nur eine symptomatische Therapie (Glukokortikosteroide) erhielten, in eine Gruppe zusammengefasst. Bei 78% der Patienten (n = 74) wurde primär eine der kurativen Therapieoptionen eingeleitet.

Zwei Patienten wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen, weil keine Informationen über die primäre Therapie der Hirnmetastasen gefunden werden konnten.

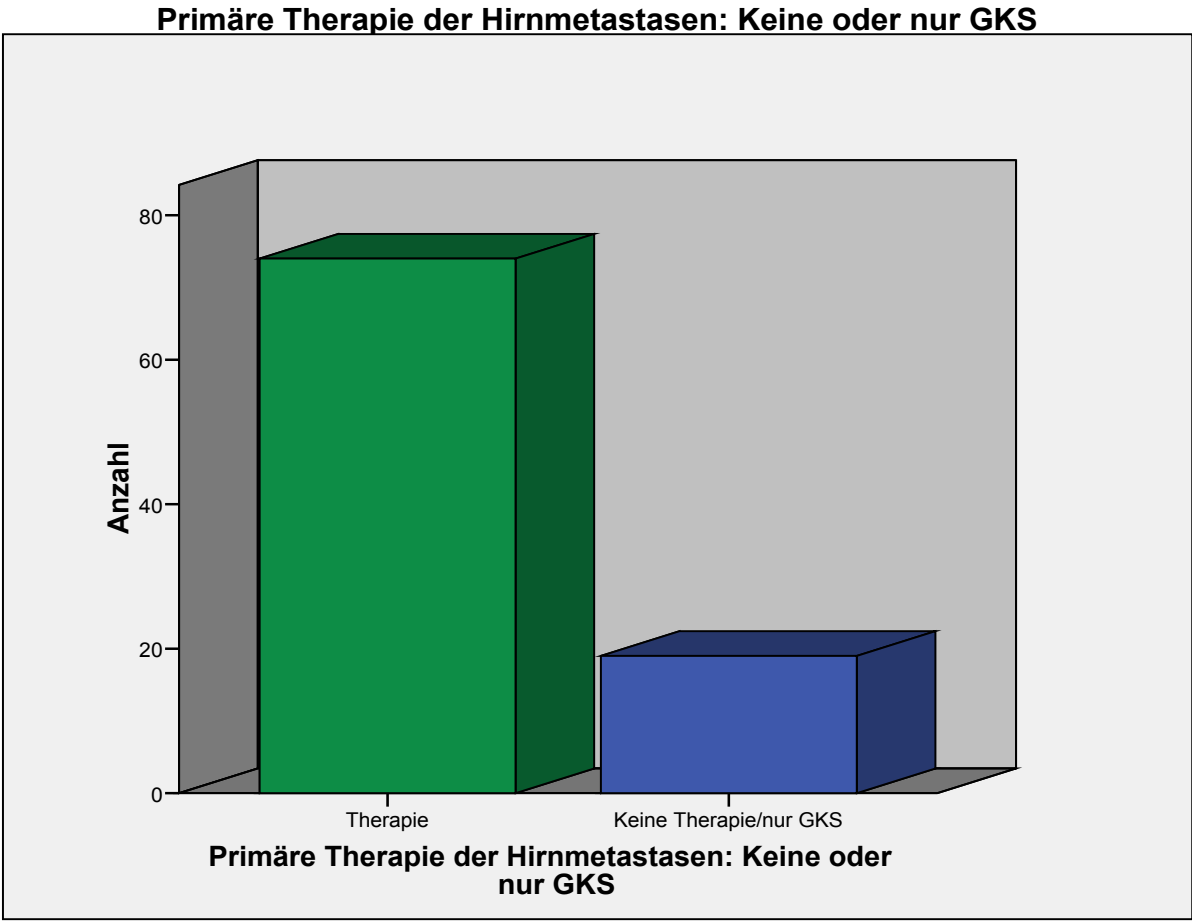


Abbildung 11: Häufigkeiten: „Primäre Therapie der Hirnmetastasen: Keine oder nur Glukokortikosteroide“ als Balkendiagramm.

Abbildung 12 zeigt, wie viele Patienten auf die erhaltene Therapie der Hirnmetastasen ansprachen. Fehlende Werte (7,4%, n = 7) kamen zustande, wenn keine Angaben über den Therapieerfolg vorlagen oder Patienten schon vor der Evaluierungsphase des Therapieerfolges verstorben waren.

Das „Ansprechen auf die primäre Therapie“ (in Abb. 12 grün dargestellt) wurde definiert als in den radiologischen Befunden (MRT, cCT) beschriebene Stabilisierung, partielle Remission, komplette Remission oder keine Anzeichen der Erkrankung (no evidence of disease) während irgendeines Zeitpunktes nach Therapiebeginn.

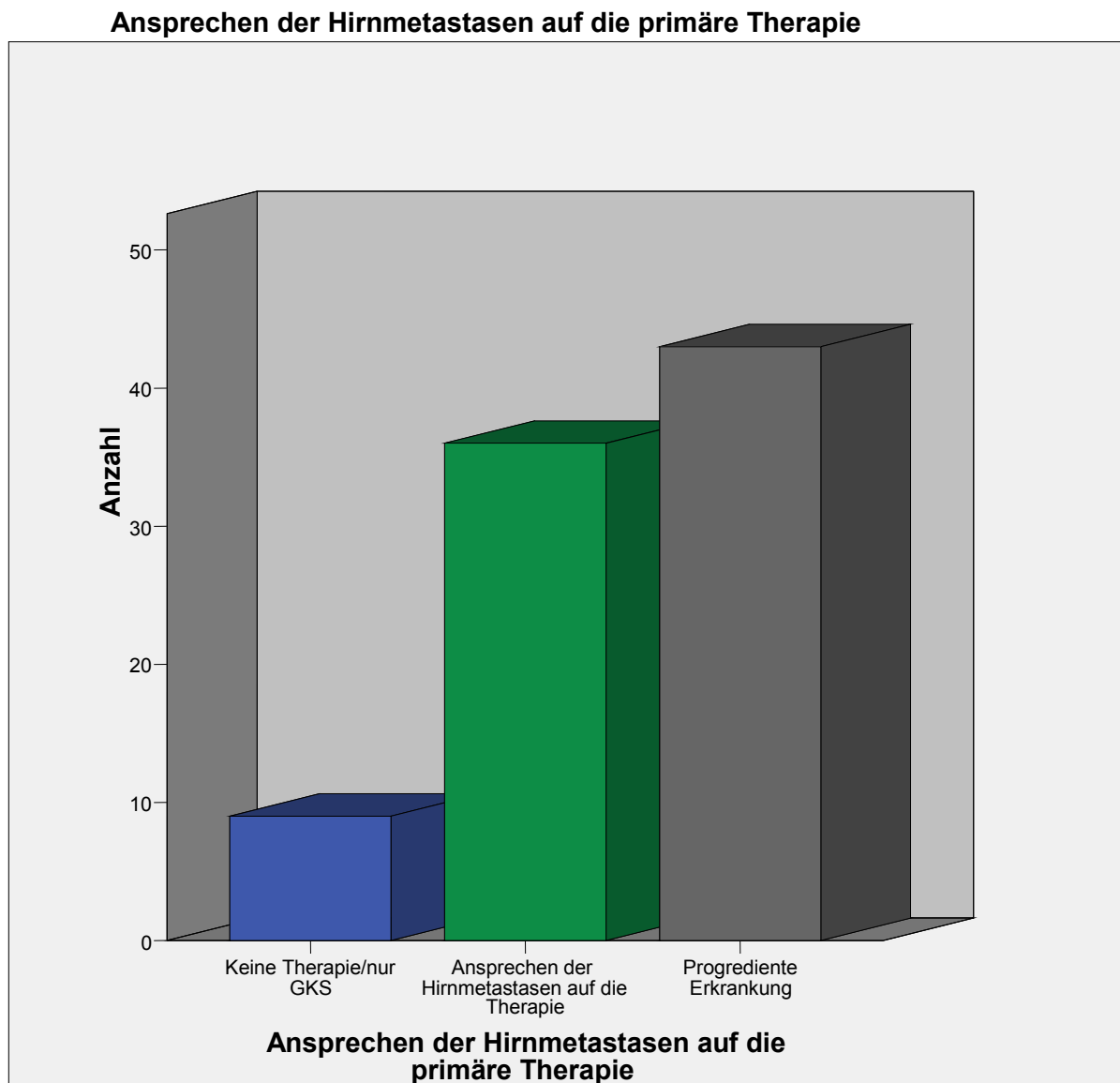
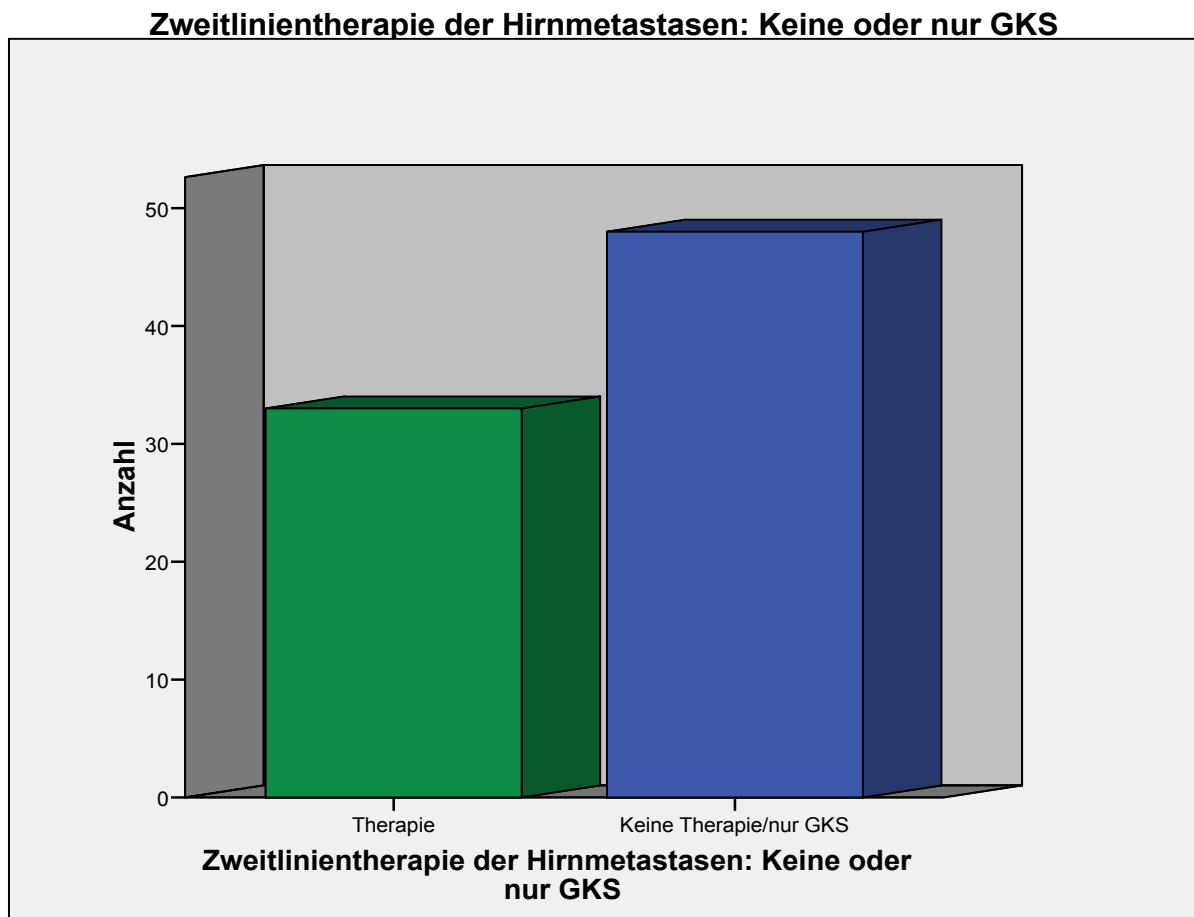


Abbildung 12: Ansprechen der Hirnmetastasen auf die primäre Therapie

#### 3.3.1.4 Zweitlinientherapie

Eine Zweitlinientherapie erhielten 34,7% des Patientenkollektivs ( $n = 33$ ), wobei 9,5% ( $n = 9$ ) des Gesamtkollektivs auf die Zweitlinientherapie ansprachen. Die unterschiedlichen Werte bei den Variablen „Keine Zweitlinientherapie erhalten“ ( $MV = 14$ ) und „Ansprechen auf die Zweitlinientherapie“ ( $MV = 16$ ) ergaben sich daraus, dass mehrere Patienten während der Zweitlinientherapie verstarben. Teilweise war hier nicht zu evaluieren, ob diese Patienten an einem Progress der Hirnmetastasen oder aus anderem Grund verstorben sind ( $n = 16$ ). Vor

allen bei den Patienten, die im Hospiz oder Zuhause verstarben, konnten häufig keine zuverlässigen Angaben gemacht werden. Die vorhandenen Werte sind in den folgenden Abbildungen 13 und 14 als Balkendiagramm dargestellt.



*Abbildung 13: Häufigkeiten: Zweitlinientherapie der Hirnmetastasen „Keine oder nur Glukokortikosteroide“ als Balkendiagramm.*

**Ansprechen der Hirnmetastasen auf die Zweitlinientherapie**

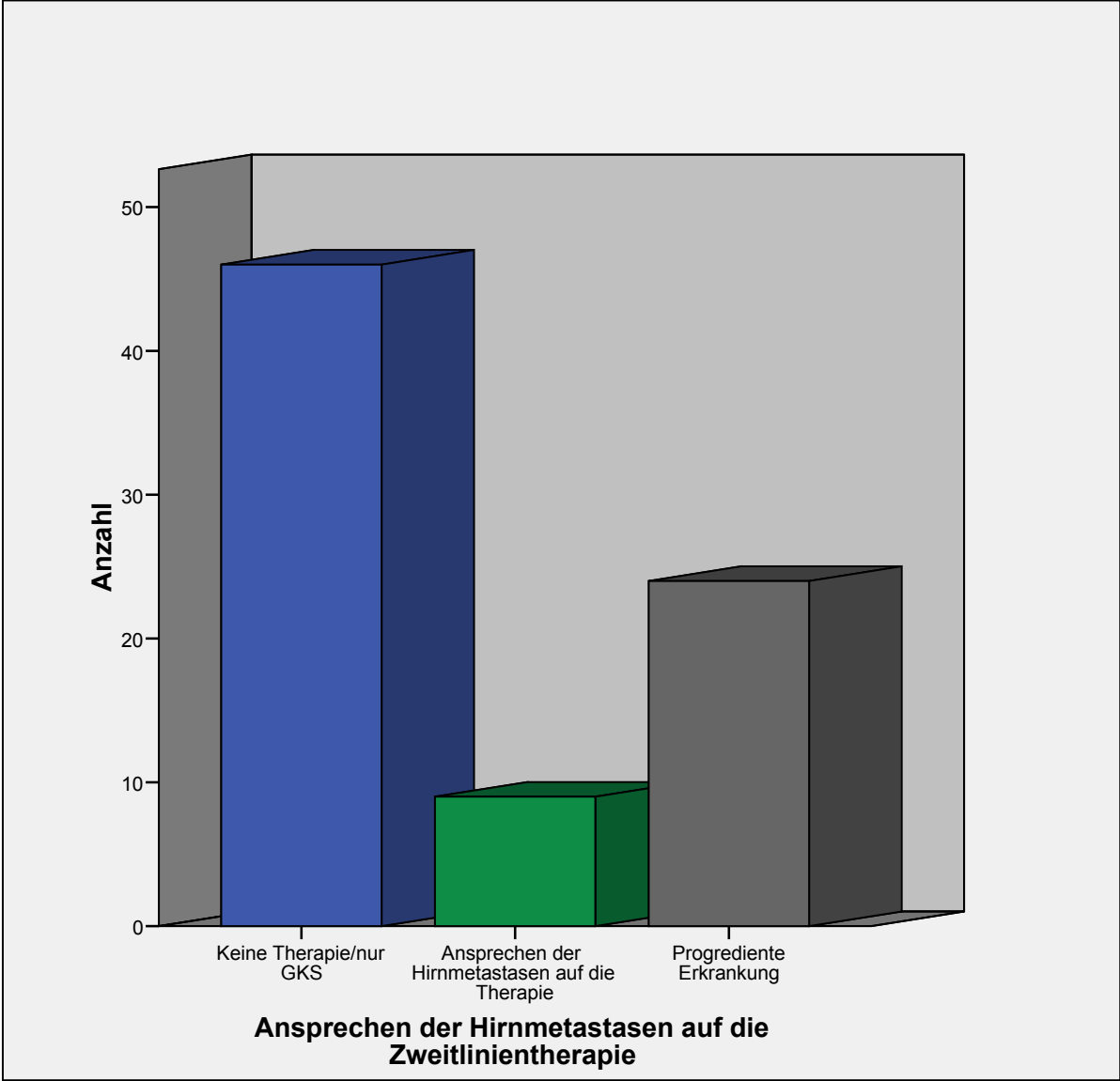


Abbildung. 14: Häufigkeiten: Ansprechen der Hirnmetastasen auf die Zweitlinientherapie

### 3.3.2 Überlebenszeitanalyse

Im der folgenden Tabelle 13 sind die Ergebnisse der univariaten sowie der multivariaten Analyse des Zeitraums von der Diagnose der Hirnmetastasierung bis zum Tumortod dargestellt.

Keine Signifikanz ergab sich für folgende Variablen: Alter bei primärer Diagnose ( $p = 0,282$ ), Lokalisation des Primärtumors ( $p = 0,450$ ), Clark-Level ( $p = 0,444$ ), Tumordicke nach Breslow ( $p = 0,127$ ), das Vorhandensein anderer Fernmetastasen ( $p = 0,120$ ), Alter bei der Diagnose Hirnmetastasierung ( $p = 0,243$ ), Symptomatik der Hirnmetastasierung ( $p = 0,742$ ) und eine vorangegangene Chemo- und/oder Immuntherapie ( $p = 0,292$ ).



Parameter	Univariate Analyse (Log-Rang Test) P-Wert	Multivariate Analyse (Cox proportional-hazards Regression)		
		Hazard Ratio	95% KI für HR	P-Wert
<i>Geschlecht</i> männlich weiblich	0,003	2,012	1,163 - 3,483	0,02
<i>Anzahl der Hirnmetastasen bei Diagnosestellung</i> 1 Metastase >1 Metastase	0,005			
<i>Primäre Therapie: Keine oder Kortikosteroide</i> Nein (Therapie) Ja (keine Therapie oder nur Kortikosteroide)	< 0,001	0,167	0,075 - 0,372	<0,001
<i>Primäre Therapie: Nur Ganzhirnbestrahlung</i> Nein Ja GhB und andere Therapie	0,024			
<i>Primäre Therapie: operative Metastasektomie oder stereotaktische Bestrahlung</i> Nein Ja	< 0,001			
<i>Primäre Therapie: Chemotherapie und/oder Immuntherapie</i> Nein Ja	<0,001			
<i>Ansprechen der Hirnmetastasen auf die primäre Therapie</i> Keine Therapie/nur GKS erhalten Ansprechen der auf die Therapie Progrediente Erkrankung	0,001			
<i>Zweitlinientherapie: keine Therapie/nur GKS</i> Nein (= Therapie) Ja (= keine Therapie / nur GKS)	< 0,001	0,287	0,168– 0,492	<0,001
<i>Ansprechen der Hirnmetastasen auf die Zweitlinientherapie</i> Keine Therapie/nur GKS erhalten Ansprechen auf die Therapie Progrediente Erkrankung	< 0,001			

Tabelle 13. Risikofaktoren (Zeitraum von der Diagnose Hirnmetastasierung bis zum Tumortod – in Monaten)

Wie in Tabelle 13 ersichtlich ergab sich für die Anzahl der Hirnmetastasen eine Signifikanz mit einem P-Value von 0,005.

„Primäre Therapie: keine oder nur GKS“, „Primäre Therapie: operative Metastasektomie oder stereotaktische Bestrahlung“, „Primäre Therapie: Chemotherapie und/oder Immuntherapie“, „Zweitlinientherapie: keine oder GKS“ und Ansprechen der Hirnmetastasen auf die Zweitlinientherapie waren mit Werten  $p \leq 0,001$  als signifikant zu betrachten sowie das „Ansprechen der Hirnmetastasen auf die primäre Therapie“ mit  $p = 0,001$ .

Auch die Ganzhirnbestrahlung war in der univariaten Analyse mit einem P-Value von 0,024 als signifikant anzusehen.

Im Folgenden sind die Überlebenskurven der signifikanten Variablen nach Kaplan-Meier aufgeführt (Abb. 15-20).

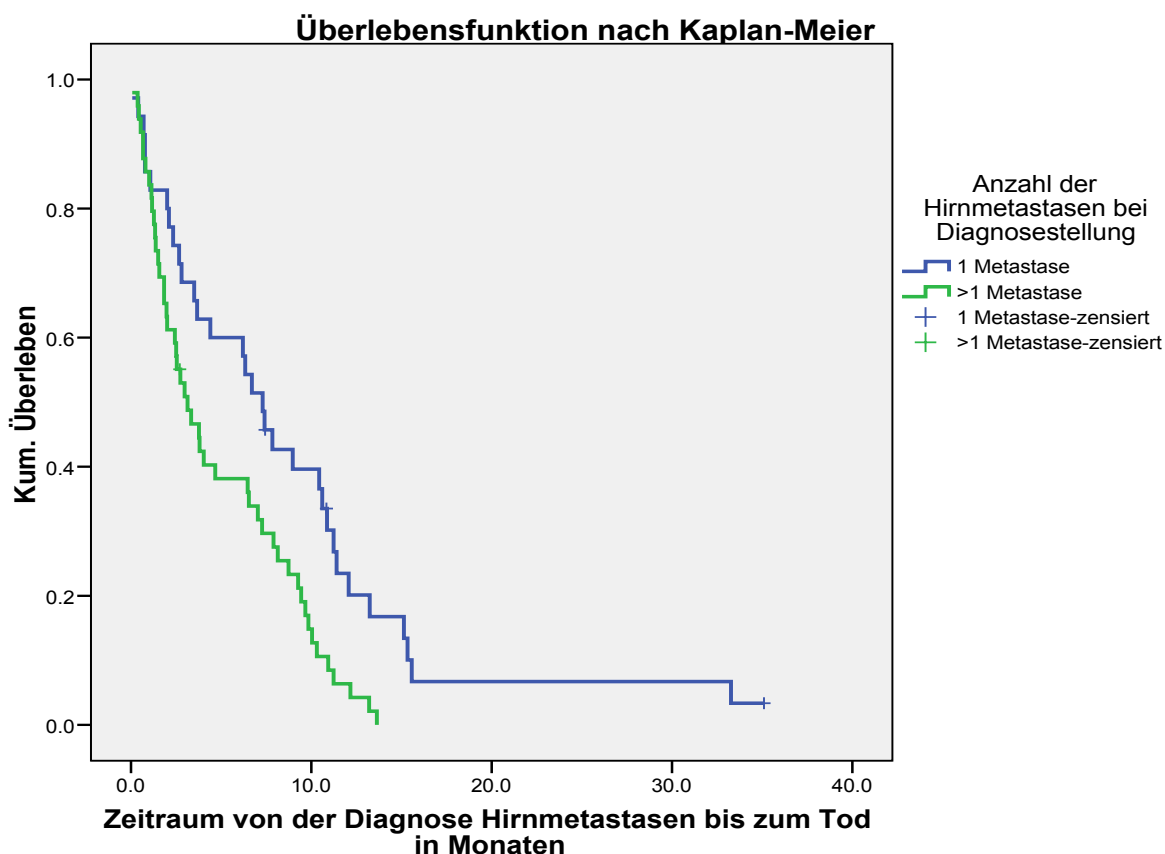


Abbildung 15: Überlebenszeitanalyse in Bezug auf die Variable „Anzahl der Hirnmetastasen bei Diagnosestellung“ in Monaten.

### Überlebensfunktionen

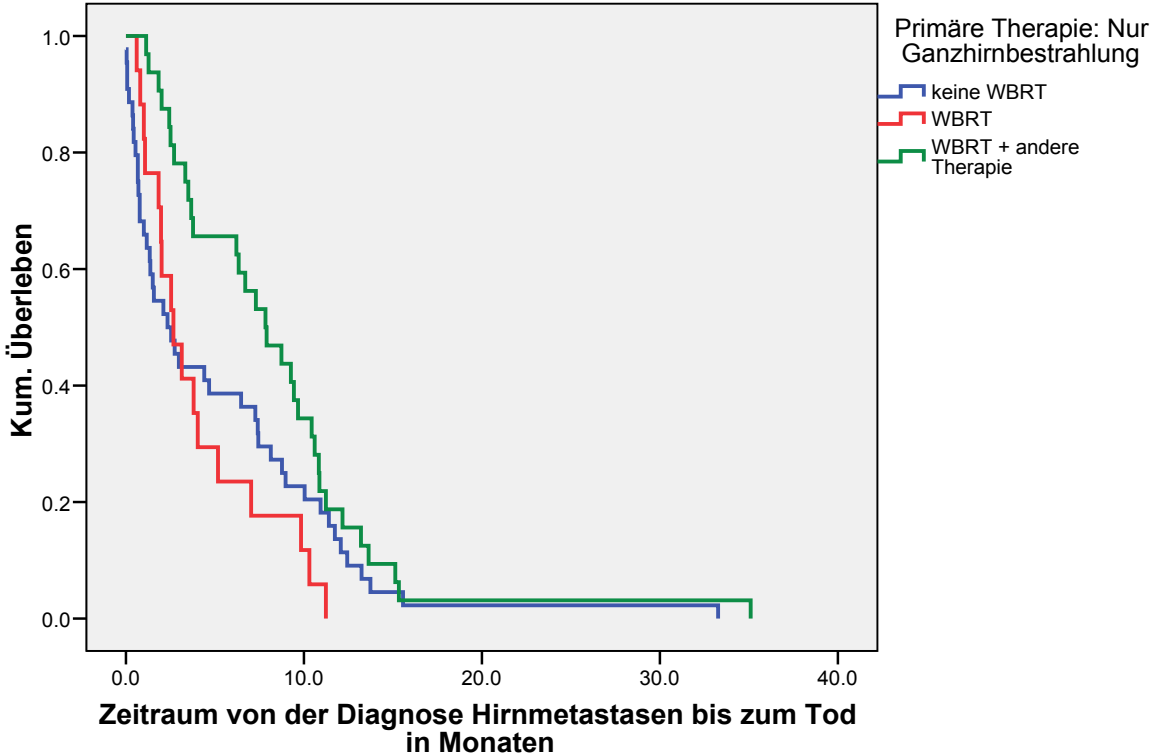


Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse in Bezug auf die Variable „Primäre Therapie: Ganzhirnbestrahlung“ in Monaten.

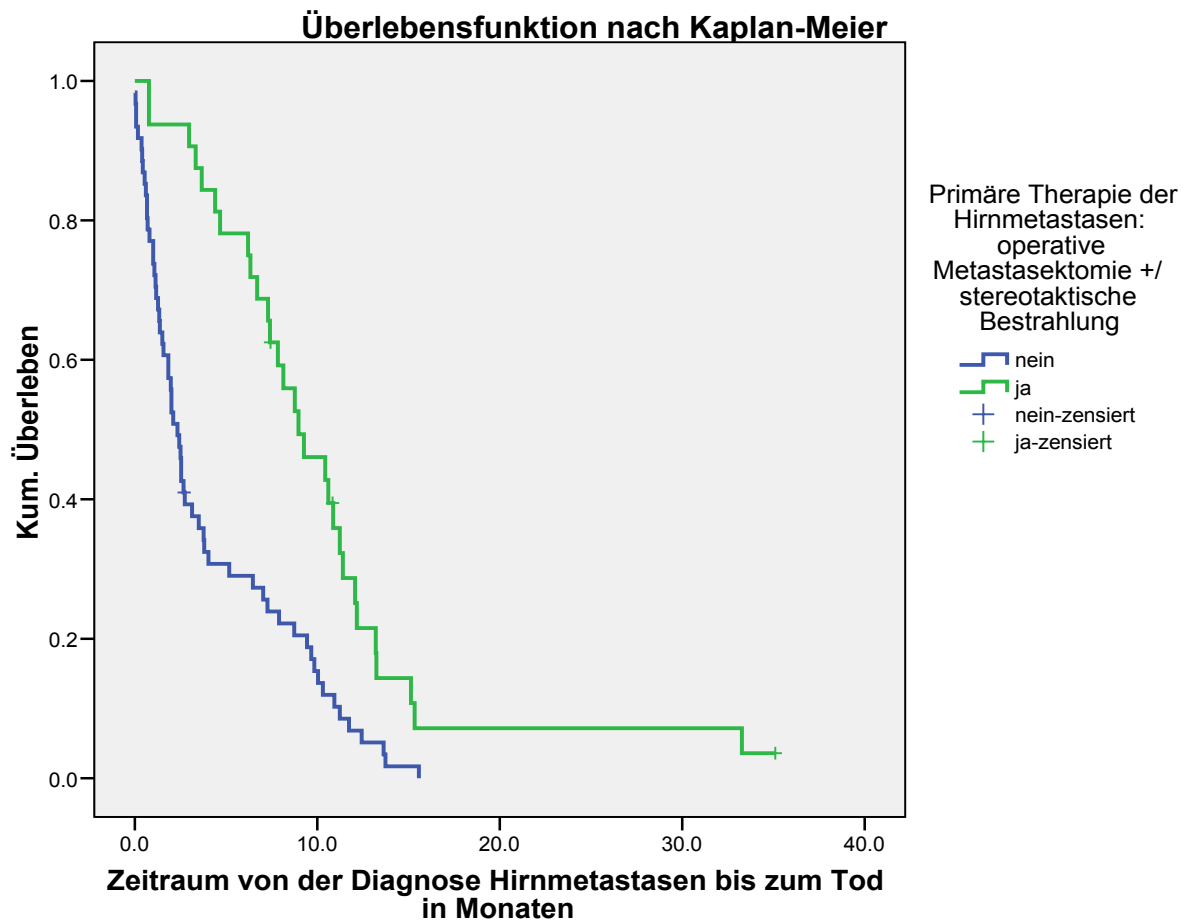


Abbildung 17: Überlebenszeitanalyse in Bezug auf die Variable „Primäre Therapie der Hirnmetastasen: Operative Metastasektomie oder stereotaktische Bestrahlung“ in Monaten.

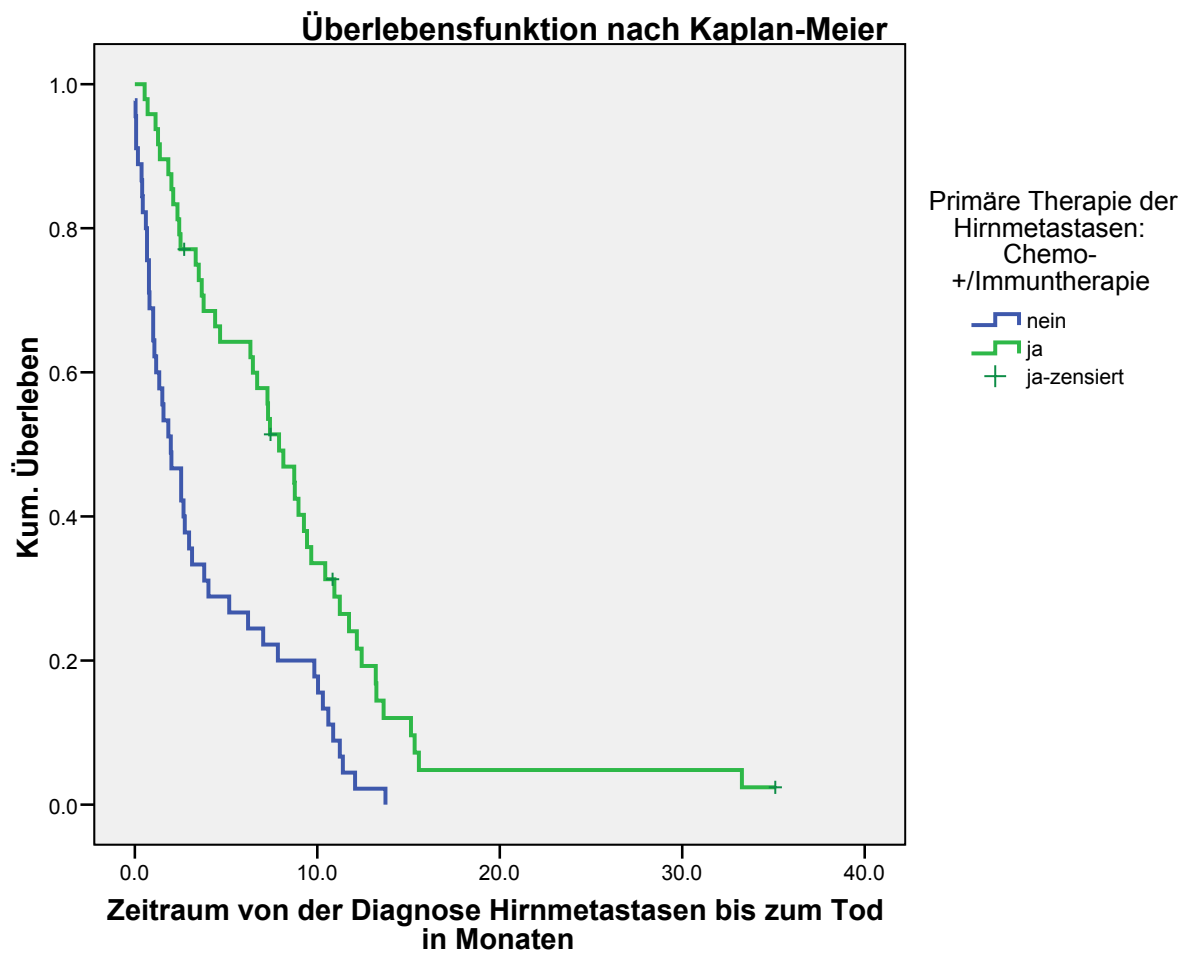


Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Bezug auf die Variable „Primäre Therapie: Chemo- und/oder Immuntherapie“.

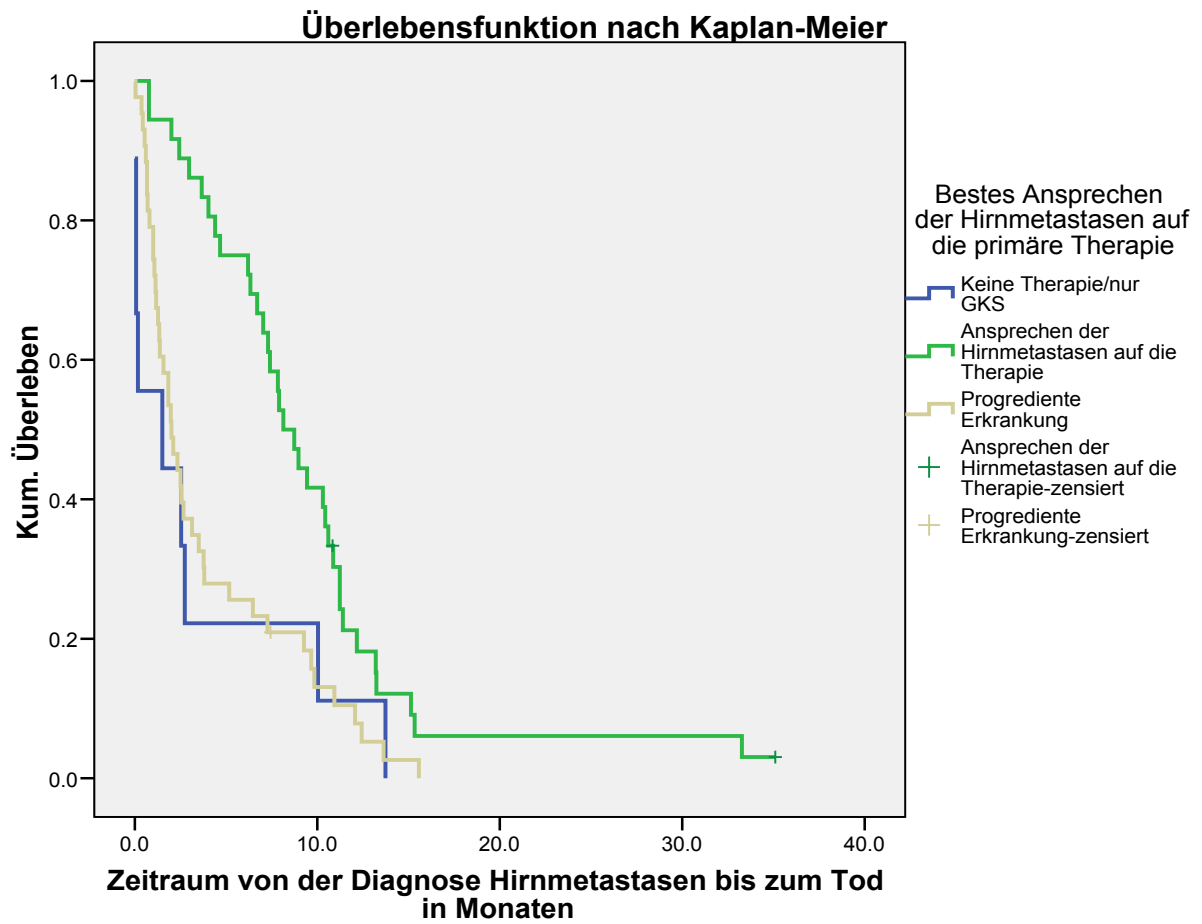


Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Bezug auf die Variable „Ansprechen der Hirnmetastasen auf die primäre Therapie“.

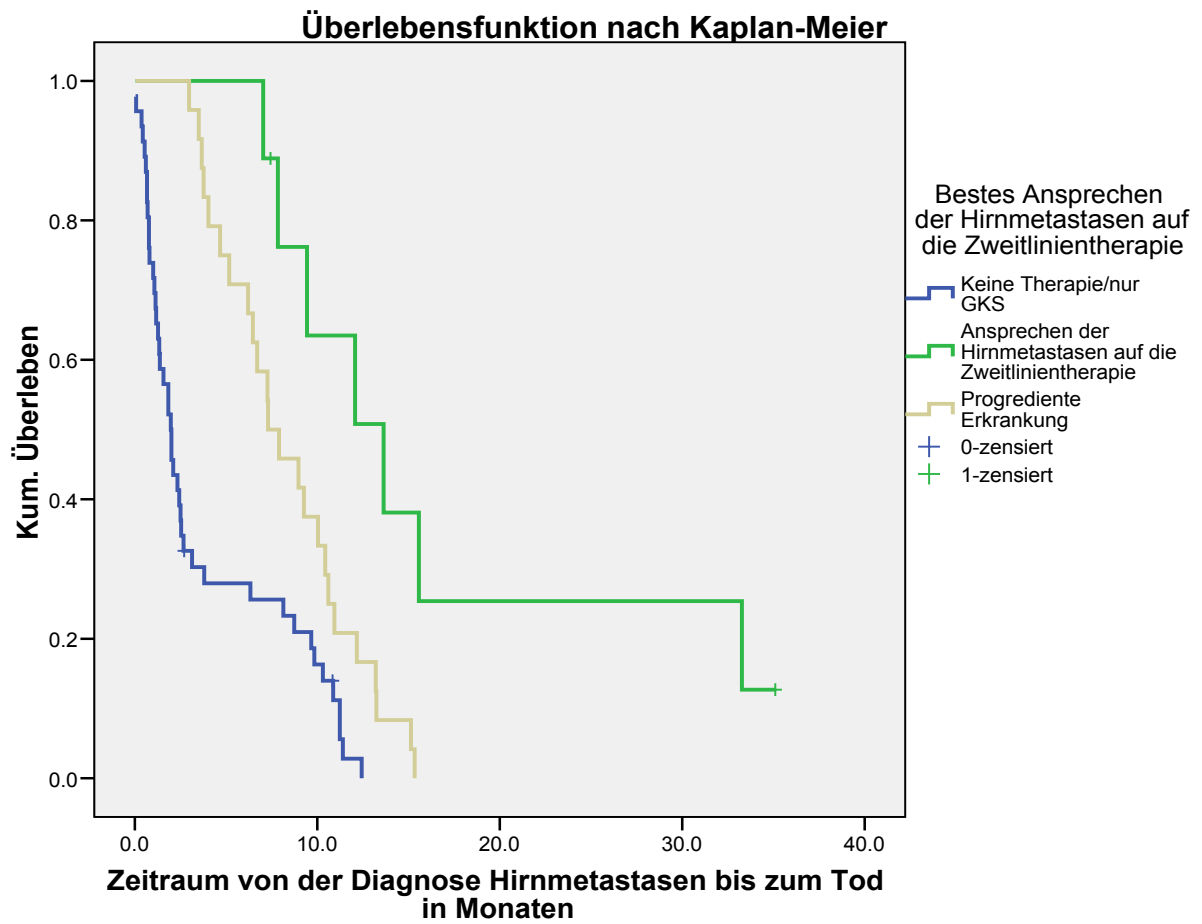


Abbildung 20: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Bezug auf die Variable „Ansprechen der Hirnmetastasen auf die Zweitlinientherapie“.

Mit einer Signifikanz von  $p = 0,003$  präsentierte sich das Geschlecht in der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier mit folgendem Log-Rang-Test.

Die in der Cox-Regression mit Hazard Funktion berechnete Signifikanz für das Geschlecht lag bei  $p = 0,02$ . Das männliche Geschlecht (HR: 2,012) zeigte ein mehr als doppelt so hohes Risiko pro Zeiteinheit nach der Diagnose der Hirnmetastasen zu sterben als das weibliche Geschlecht. Männliche Patienten verstarben im Mittel nach 3,1 Monaten. Bei den Frauen lag die mediane Überlebenszeit bei 7,8 Monaten (siehe Abb. 21).

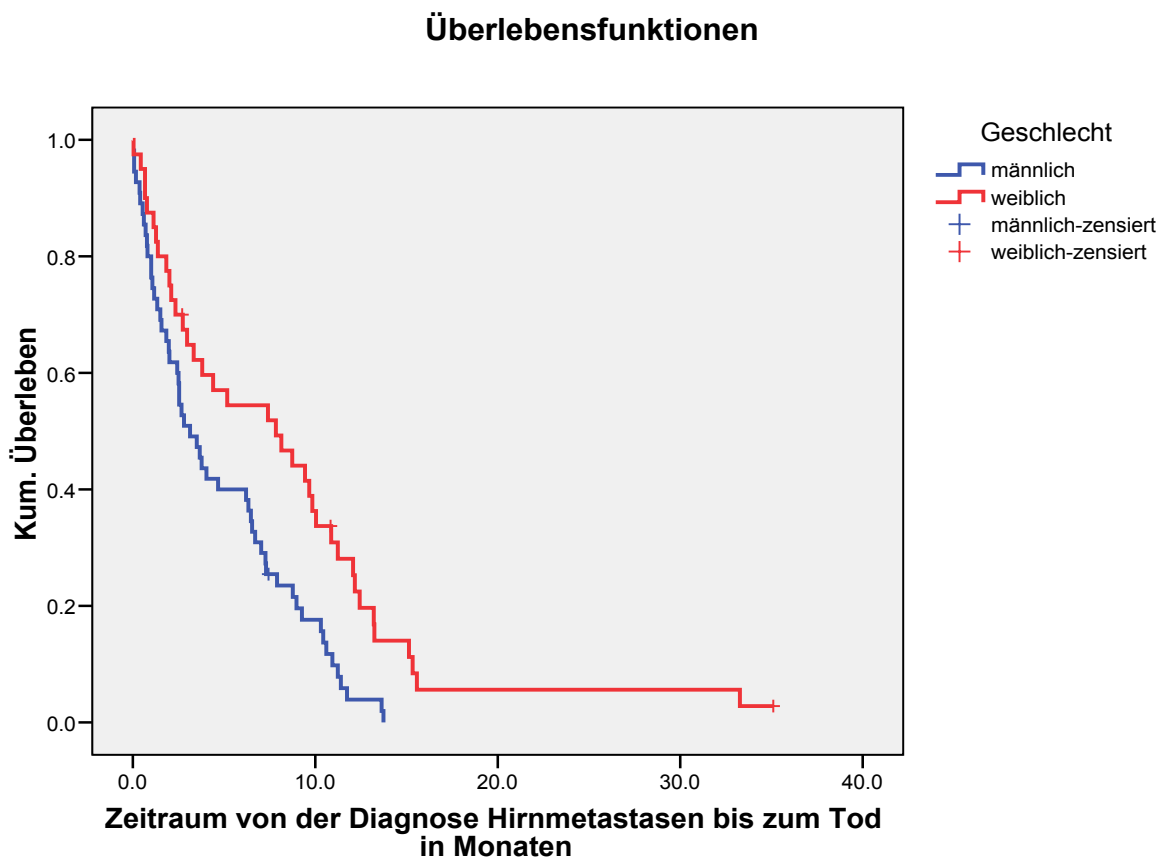


Abbildung 21: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Bezug auf das Geschlecht



Auch bei der Variable „Keine primäre Therapie oder nur Kortikosteroide“ zeigte sich mit einer unabhängigen Signifikanz von  $p < 0,001$  ein stark niedrigeres Risiko für Patienten, die eine kausale Therapie erhielten, pro Zeiteinheit zu versterben (HR: 0,167) als Patienten, denen keine Therapie verabreicht wurde (siehe Abb. 22).

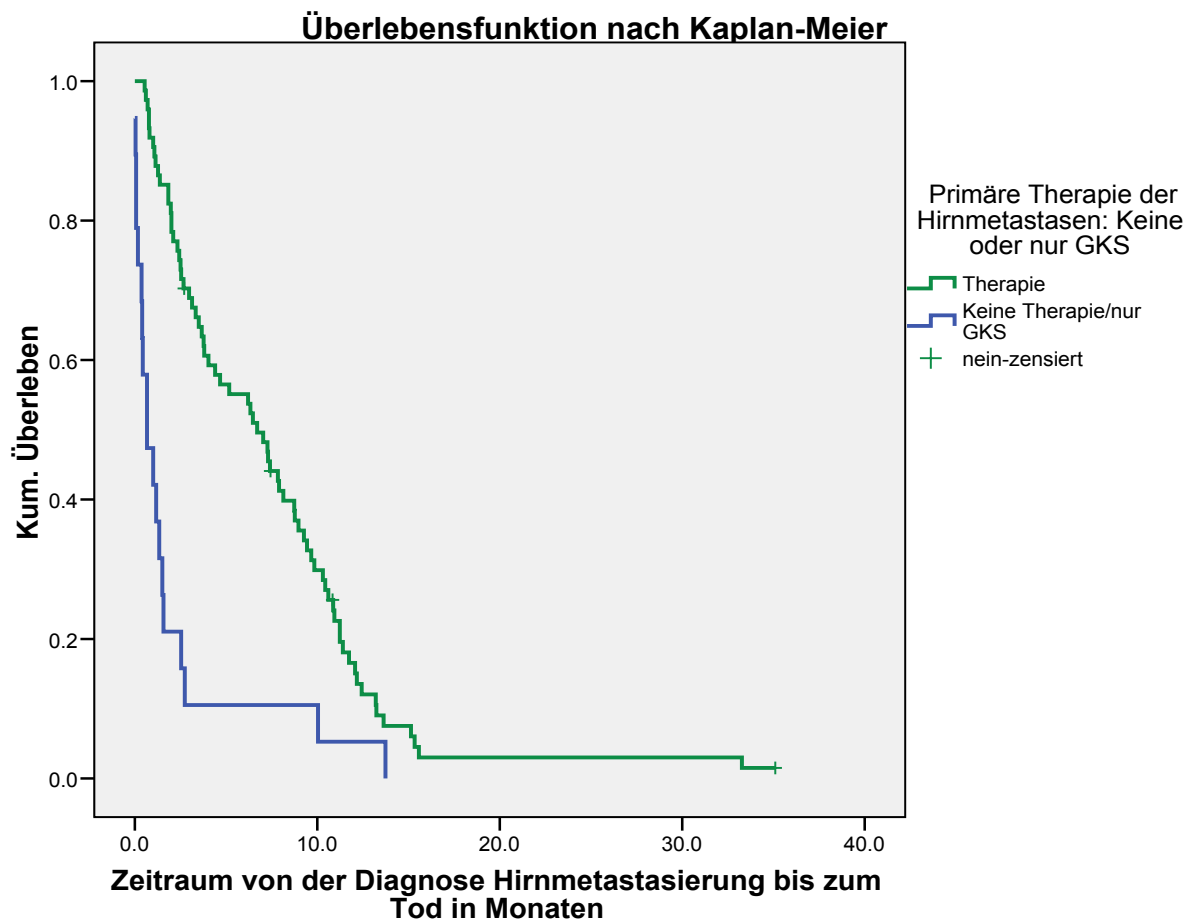


Abbildung 22: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Bezug auf die „primäre Therapie: Keine primäre Therapie oder nur Glukokortikosteroide“

Auch für die Zweitlinientherapie ergab sich ein signifikant niedrigeres unabhängiges Risiko für Patienten, die eine Therapie in der zweiten Linie erhielten, pro Zeiteinheit zu versterben ( $p < 0,001$  HR: 0,287) als Patienten, denen keine kausale Therapie verabreicht wurde (siehe Abb. 23).

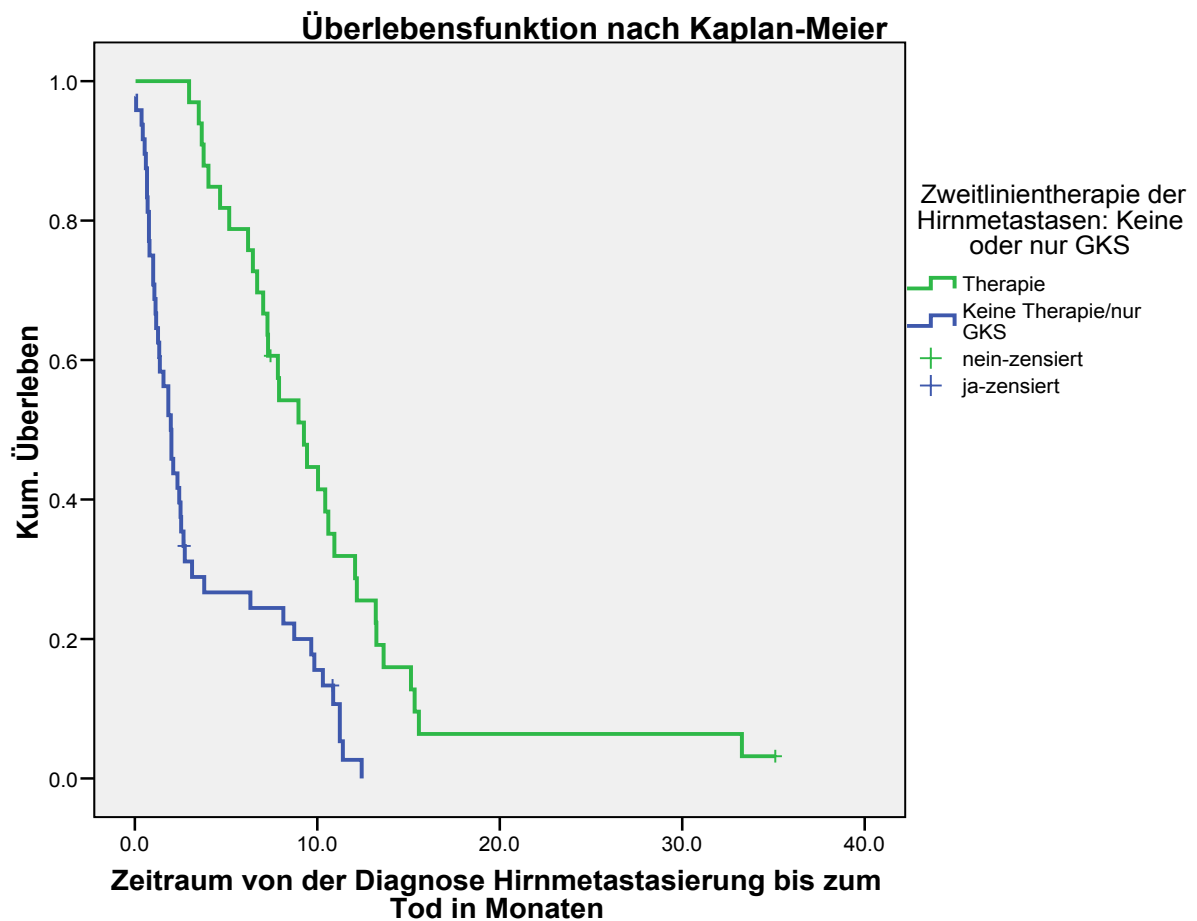


Abbildung 23: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Bezug auf die Zweitlinientherapie („Keine Zweitlinientherapie oder nur Glukokortikosteroide“)

### 3.4 Zeitraum von primärer Diagnose bis zum Tumortod

Im letzten Kapitel des Ergebnisteils wurde Einfluss der in Tabelle 15 aufgeführten Co-Variablen auf den gesamten Zeitraum der Melanomerkrankung, das heißt von der Diagnosestellung des Primärmelanoms bis zum Tumortod untersucht.

#### 3.4.1 Deskriptive Statistik

Der gesamte Zeitraum von der primären Diagnose bis zum Exitus letalis der Patienten betrug im Mittel 3,1 Jahre. Unterster Wert war 0,3 Jahre, der oberste Wert lag bei 17,2 Jahren.

<b>Zeitraum von der primären Diagnose bis zum Exitus letalis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
≤5 Jahre	72	75,8
>5 Jahre	21	22,1
Fehlender Wert	2	2,1

*Tabelle 14: Zeitraum von der primären Diagnose bis zum Exitus letalis*

Der Zeitraum von der primären Diagnose bis zum Tode ist folgend als Balkendiagramm dargestellt (Abb. 24).

### Zeitraum von der primären Diagnose bis zum Exitus letalis

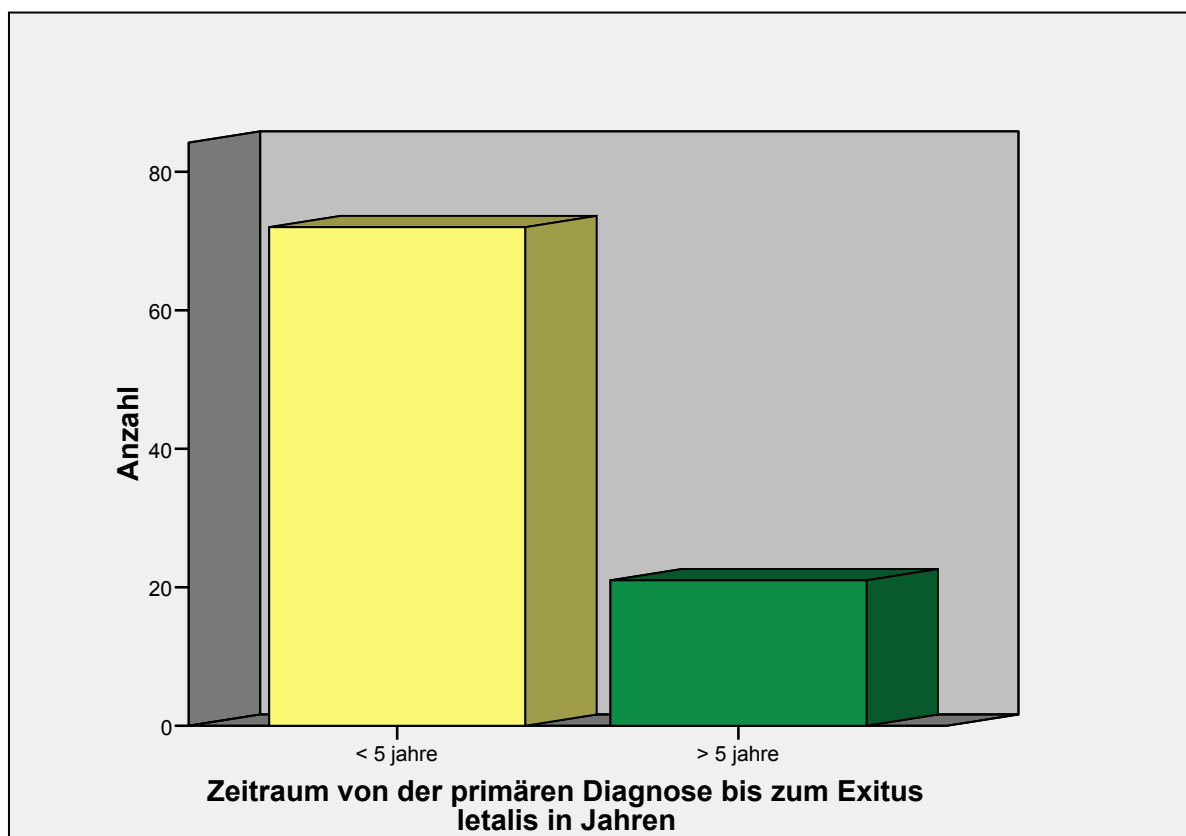


Abbildung 24: Häufigkeiten: Zeitraum zwischen der primären Diagnose und dem Exitus letalis in Monaten

In der folgenden Tabelle (Tab. 15) sind die Häufigkeitsverteilungen relevanter Variablen, die den Zeitraum zwischen der primären Tumordiagnose und dem Tumortod beeinflussen dargestellt.

<b>Relevante Variablen von der primären Diagnose bis zum Exitus letalis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Patienten</i>	95	100
<i>Alter bei primärer Diagnose</i>		
<40J	22	23,2
40 – 59J	43	45,3
≥60J	30	31,6
<i>Lokalisation des Primärtumors in Gruppen</i>		
Nicht bestimmbar	15	15,8
Kopf oder Hals	10	10,5
Stamm	35	36,8
Extremitäten	34	35,8
Fehlender Wert	1	1,1
<i>Clark-Level in Gruppen</i>		
Nicht bestimmbar	18	18,9
Clark-Level III	19	20
Clark-Level IV oder V	51	53,7
Fehlender Wert	7	7,4
<i>Tumordicke nach Breslow in Gruppen</i>		
Nicht bestimmbar	18	18,9
≤1mm	15	15,8
1,01 – 2mm	17	17,9
2,01 – 4mm	27	28,4
>4mm	13	13,7
Fehlender Wert	5	5,3
<i>Alter bei Diagnose Hirnmetastasen in Gruppen</i>		
<40J	16	16,8
40 – 59J	40	42,1
≥60J	39	41,1

*Tabelle 15: Häufigkeiten (Zeitraum von der primären Diagnose bis Exitus letalis)*

### 3.4.2 Überlebenszeitanalyse

In der univariaten Analyse nach Kaplan-Meier mit folgendem Log-Rang-Test zeigte sich eine Signifikanz der Variablen „Alter bei primärer Diagnose“, „Lokalisation des Primärtumors“, „Clark-Level in Gruppen“, „Tumordicke nach Breslow in Gruppen“ und „Alter bei der Diagnose HM“ (siehe Tab. 16).

Parameter	Univariate Analyse (Log-Rang Test) P-Wert	Multivariate Analyse (Cox proportional-hazards Regression)		
		Hazard Ratio	95% KI für HR	P-Wert
<i>Alter bei primärer Diagnose</i>	< 0,001			
<40J				
40 – 59J				
≥60J				
<i>Lokalisation des Primärtumors in Gruppen</i>	0,003			
Nicht bestimmbar				
Kopf oder Hals				
Stamm				
Extremitäten				
<i>Clark-Level in Gruppen</i>	< 0,001			
Nicht bestimmbar				
Clark-Level III				
Clark-Level IV oder V				
Fehlender Wert				
<i>Tumordicke nach Breslow in Gruppen</i>	< 0,001			
Nicht bestimmbar		1,698	0,797- 3,617	0,170
≤1mm		0,368	0,166- 0,818	0,014
1,01 – 2mm		0,324	0,144- 0,732	0,007
2,01 – 4mm		0,891	0,447- 1,776	0,743
≥4mm				
<i>Alter bei Diagnose Hirnmetastasen in Gruppen</i>	0,004			
<40J				
40 – 59J				
≥60J				

Tabelle 16: Risikofaktoren (Zeitraum von der primären Diagnose bis zum Tumortod – in Jahren)

Keine Signifikanz ergab sich für die Variablen „Geschlecht“ ( $p = 0,085$ ), „Fernmetastasen anderer Organe“ ( $p = 0,654$ ), „Symptomatik der Hirnmetastasen“ ( $p = 0,652$ ), „Chemo-/Immuntherapie vor Diagnose der HM“ ( $p = 0,197$ ), „Primäre Therapie der HM“ ( $p = 0,984$ ), „Ansprechen der HM auf die primäre Therapie“ ( $p = 0,962$ ), „Zweitlinientherapie“ ( $p = 0,099$ ) und „Ansprechen der HM auf die Zweitlinientherapie“ ( $p = 0,132$ ).

Die Überlebensfunktionen der signifikanten Variablen sind in den folgenden Abbildungen (Abb. 25-29) nach Kaplan-Meier dargestellt.

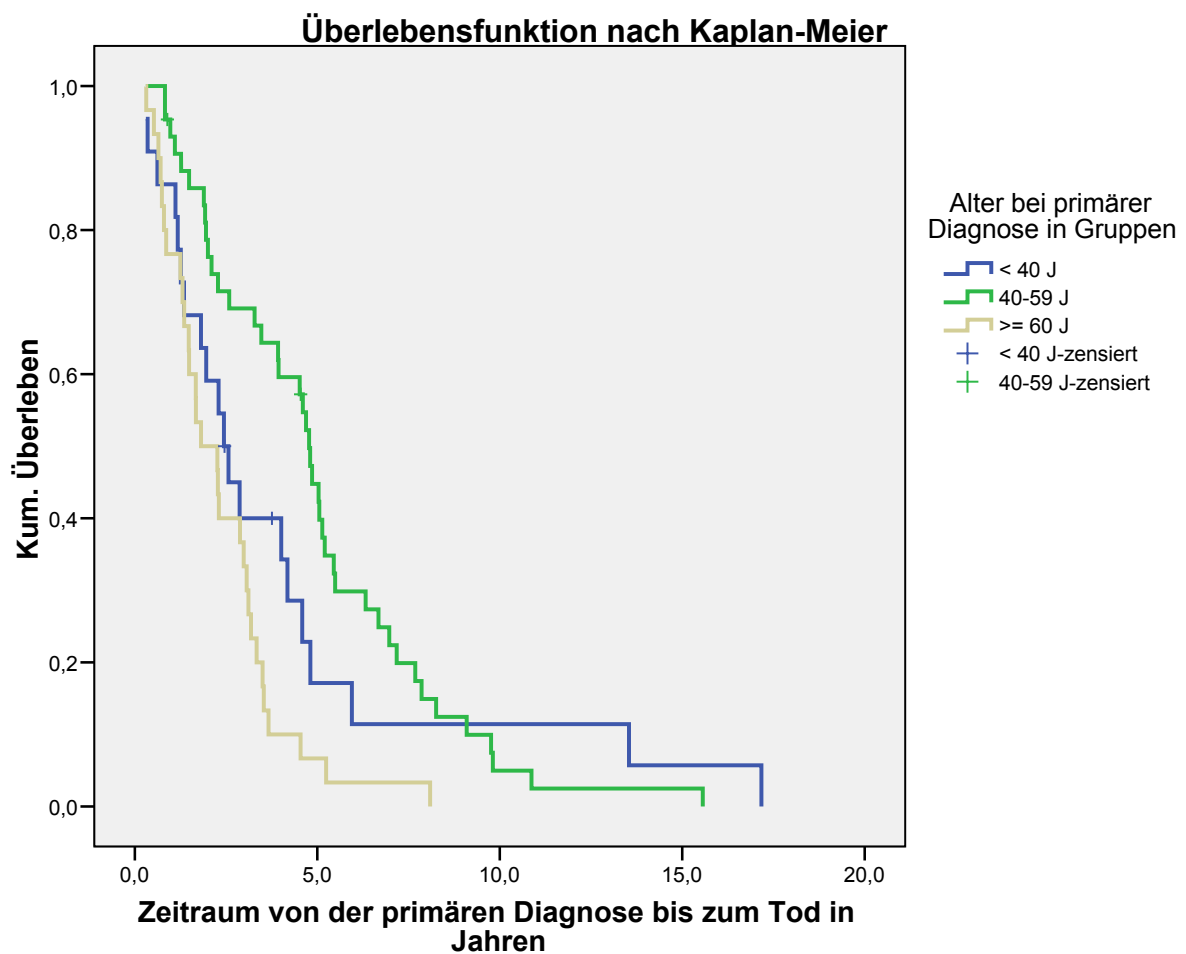


Abbildung 25: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Bezug auf das Alter bei der primären Diagnose in Gruppen

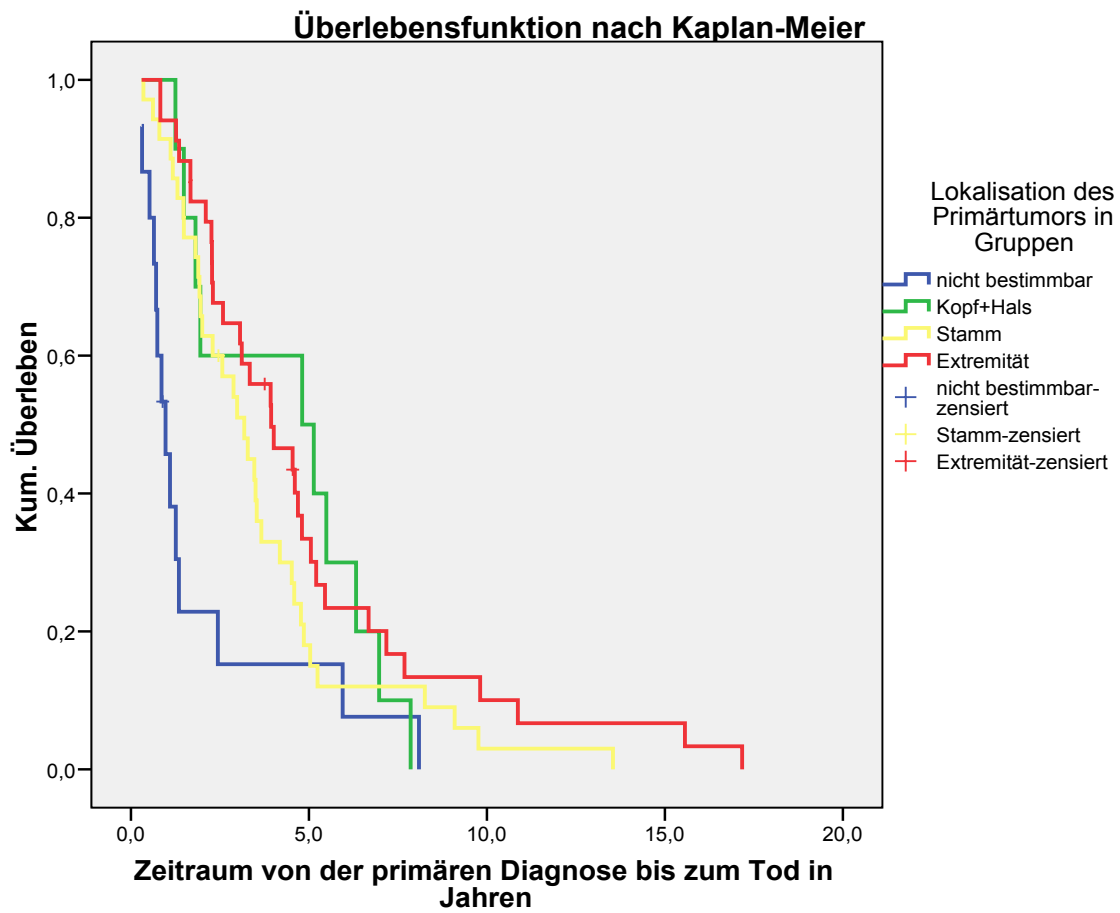


Abbildung 26: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Bezug auf die Lokalisation des Primärtumors in Gruppen



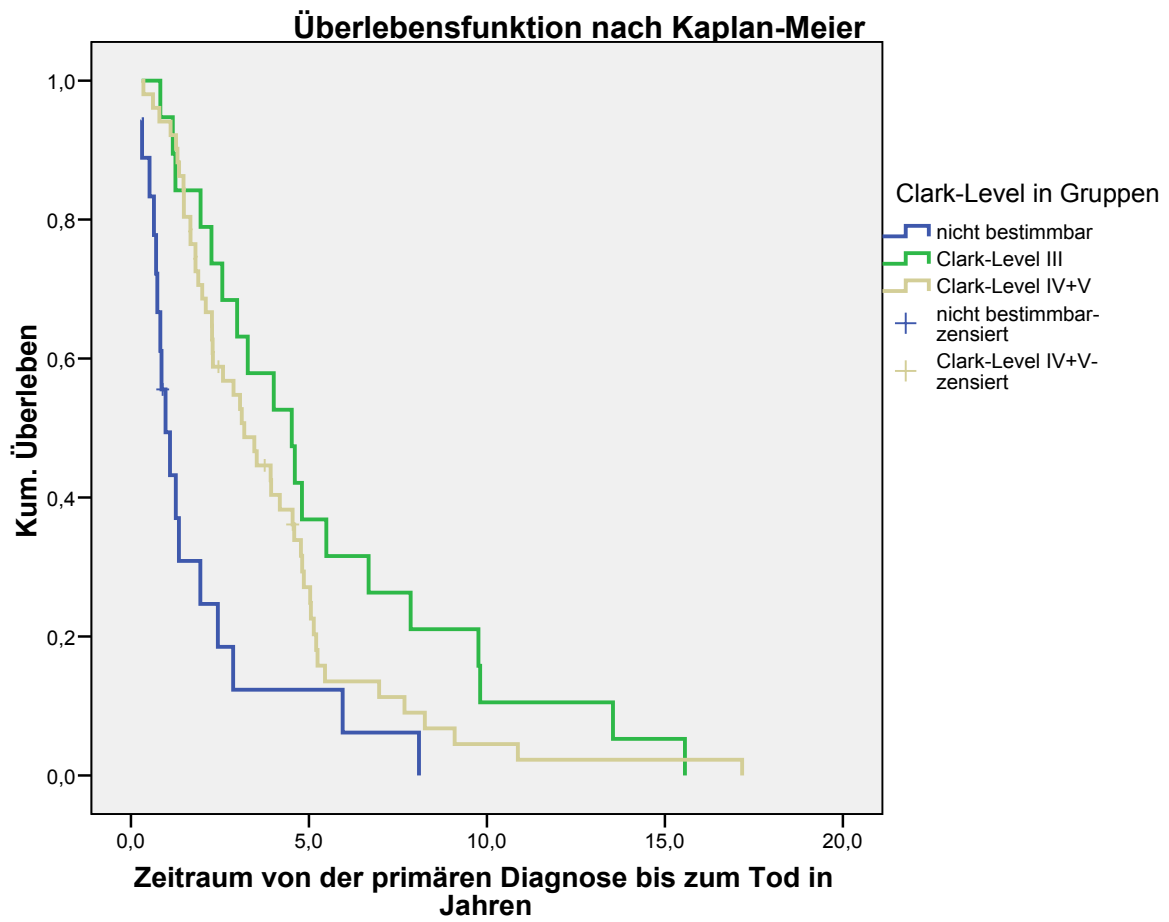


Abbildung 27: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Bezug auf den Clark-Level in Gruppen

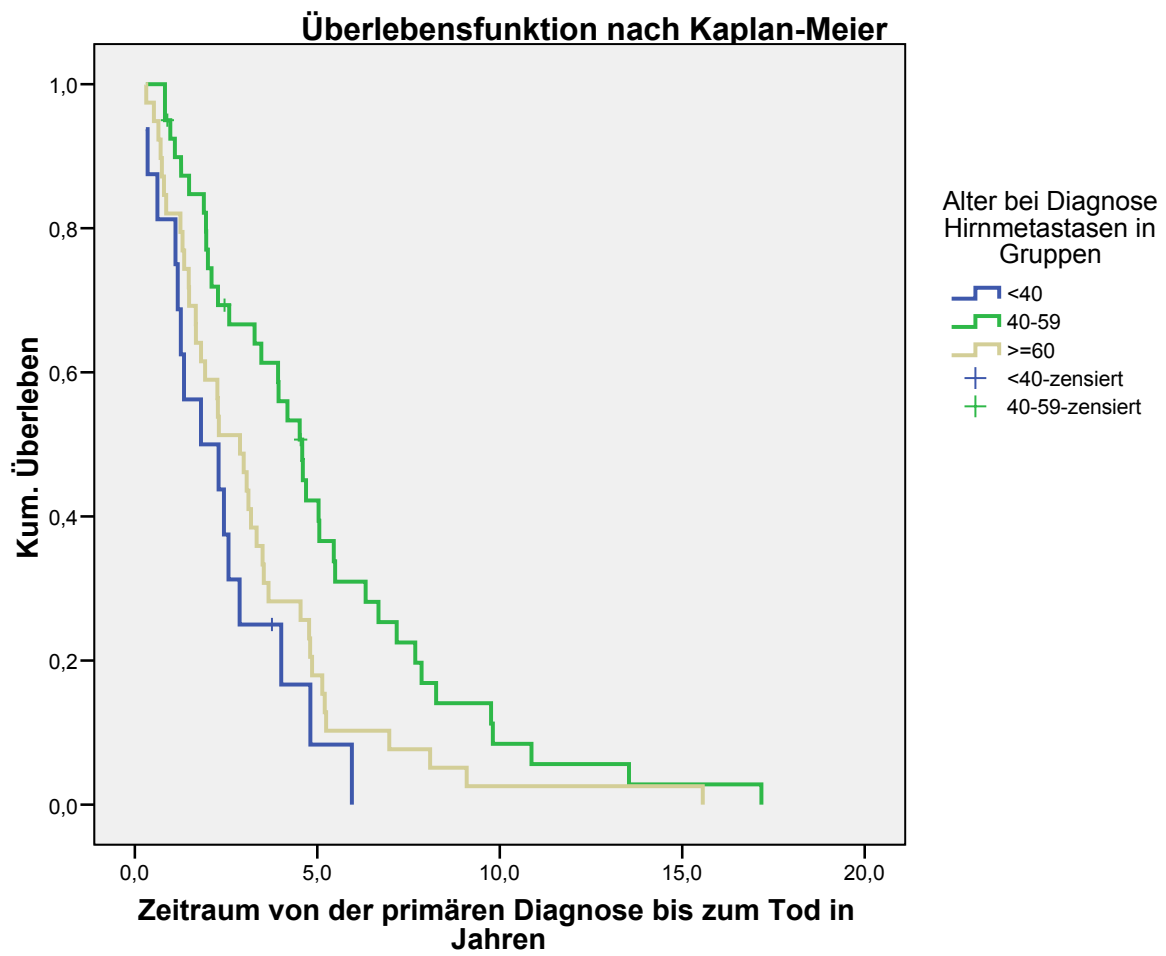


Abbildung 28: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Bezug auf das Alter bei der Diagnose der Hirnmetastasierung in Gruppen

In der multivariaten Analyse ergab sich allein für die Tumordicke nach Breslow eine unabhängige Signifikanz in Bezug auf die Überlebenszeit ausgehend von der primären Diagnose (siehe Tab. 16).

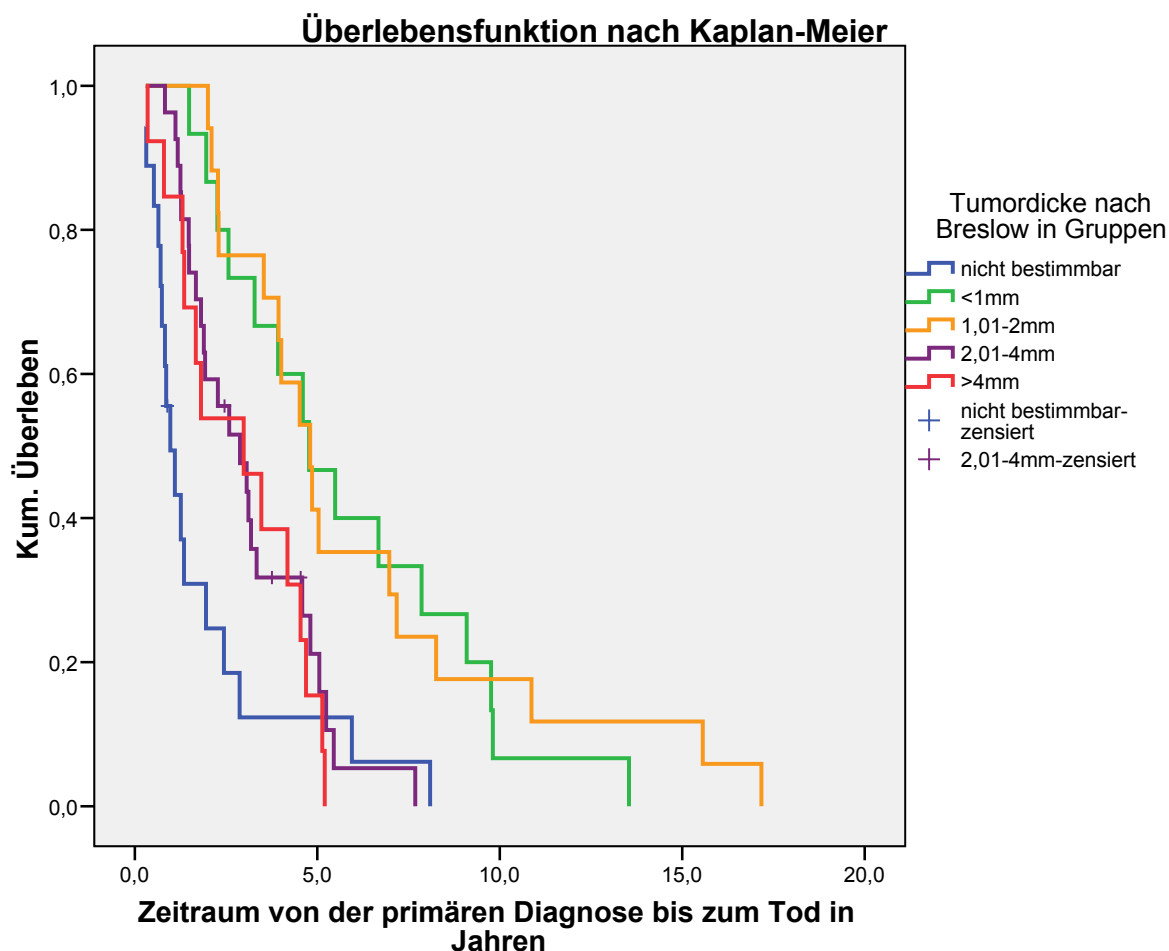


Abbildung 29: Überlebenszeit in Jahren nach Kaplan-Meier bezogen auf die Tumordicke nach Breslow.

Patienten mit nicht bestimmbarer Tumordicke (blau) hatten ein signifikant erhöhtes relatives Risiko (HR: 1,698) pro Zeiteinheit Hirnmetastasen zu entwickeln als Patienten mit der höchsten Tumordickenklasse >4 mm (rot).

Patienten mit den gelb und grün dargestellten Tumordickenklassen 1 (0,368-faches Risiko) und 2 (0,324-faches Risiko) hatten beide ein etwa gleich niedriges Risiko im Verhältnis zu Klasse 4.

Die Gruppe mit einer Tumordicke von 2,01 bis 4 mm (HR 0,891) zeigte, wie in der Abbildung 29 zu sehen, ein nur leicht vermindertes Risiko im Vergleich zur Gruppe mit Tumordicken >4 mm (siehe Abb. 29).

## 4 Diskussion

Im ersten Teil der Diskussion werden die relevanten epidemiologischen Variablen diskutiert. In den folgenden Teilen sollen insbesondere folgende Fragestellungen untersucht werden:

- a) Welche Parameter haben einen entscheidenden Einfluss auf den Zeitraum zwischen der primären Diagnosestellung und der Hirnmetastasierung?
- b) Welche Parameter haben einen entscheidenden Einfluss auf den Zeitraum zwischen der Erstdiagnose und dem letalen Ausgang der Melanomerkrankung?
- c) Welche Parameter haben einen entscheidenden Einfluss auf den Zeitraum zwischen der Hirnmetastasierung und dem letalen Ausgang der Melanomerkrankung?

Von großem Interesse ist hierbei, ob die Überlebenszeit von der Primärdiagnose und der Diagnose der Hirnmetastasen bis zum Exitus letalis überhaupt durch die Therapie der Hirnmetastasierung beeinflusst werden kann.

Nicht zuletzt soll auch die Frage beantwortet werden, ob sich im Hinblick auf die Überlebenszeit ein geschlechtsspezifischer Unterschied, aufgrund des Datenmaterials der Hautklinik der Universitätsklinik Düsseldorf, finden lässt.

Um diese Fragen zu klären, wurden alle, in der Fachliteratur als relevant beschriebenen, prognostischen Parameter und andere Variablen, auf ihre Bedeutung für den klinischen Verlauf von Melanompatienten mit Hirnmetastasen im Einzugsbereich der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf geprüft und werden nun mit der einschlägigen Fachliteratur verglichen und diskutiert.

Auf diesem Wege können Erklärungsmodelle für epidemiologische und prognostische Tendenzen der Erkrankung eines hirnmetastasierten malignen Melanoms erstellt werden, um das betroffene Patientenkollektiv einer noch sorgfältiger auserwählten Diagnose-, Nachsorge- und Therapiestrategie zu unterziehen und ihre Behandlung und Begleitung während der Erkrankung optimal zu gestalten.

## 4.1 Epidemiologische Variablen

Im ersten Teil der Diskussion werden die relevanten epidemiologischen Variablen, wie das Geschlecht und das Alter der Patienten mit der aktuellen Literatur verglichen.

### 4.1.1 Geschlechtsverteilung

Im untersuchten Patientenkollektiv lag der prozentuale Anteil der Männer bei 57,9% und der der Frauen bei 42,1% (Männer: Frauen 1,5: 1).

In Auswertungen des „Epidemiologischen Krebsregisters NRW“ von 1986 - 2005 zeigten die Mittelwerte der Jahre 2000 – 2003 im Regierungsbezirk Münster ein Geschlechterverhältnis (Männer: Frauen) von 1: 1,3 im Gesamtkollektiv der Melanompatienten und somit häufigere Erkrankungsraten bei der Frau. Bei der Stadienverteilung ließ sich allerdings eine deutlich erhöhte Prävalenz der Melanomerkrankung in Stadium III und IV bei männlichen Patienten (23,3% und 9,2 %) im Gegensatz zu weiblichen Patienten mit nur 21,9% und 5,4 % feststellen. Nur in den Stadien I und II der Melanomerkrankung verhielt sich die Verteilung gegensätzlich. Frauen waren mit 32,4% und 40,4% deutlich häufiger in diesem Stadium der Erkrankung als Männer mit 31,4% und 36,1%.<sup>2</sup> Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede der stadienabhängigen Häufigkeitsverteilung erklärt den höheren Anteil von Männern in unserem Patientenkollektiv, welches nur Melanompatienten einbezieht, die im Verlauf ihrer Erkrankung eine Metastasierung entwickeln und somit dann das Stadium IV der Melanomerkrankung erreichen. Dass sich die Geschlechterverteilung im Stadium III und IV der Erkrankung zu Gunsten der männlichen Patienten ändert, könnte auf eine höhere Metastasierungswahrscheinlichkeit und damit auch eine höhere Hirnmetastasierungswahrscheinlichkeit beim Mann hinweisen oder mit den schlechteren Ausgangswerten (Tumordicke nach Breslow, Clark-Level) bei der primären Tumordiagnose zusammenhängen.

Auch in der epidemiologischen Arbeit von E. Roller, die an der hiesigen Hautklinik durchgeführt wurde und 202 metastasierte Melanompatienten, in dem Zeitraum vom 01.01.1990 bis zum 31.12.1998, einbezog, zeigte sich im Gesamtkollektiv der Patienten ein nahezu ausgewogenes Verhältnis von Männern und Frauen. Diese Angleichung der

Prävalenz, bei stattgehabter Metastasierung, legt die Vermutung nahe, dass eine höhere Anfälligkeit der Männer zur Metastasierung besteht.<sup>4</sup>

In multiplen früheren Studien wurde bereits die bessere Prognose der weiblichen Patienten im Gesamtkollektiv der Melanompatienten bewiesen.<sup>19; 157; 158</sup> Es existieren sogar mehrere Studien, in denen das männliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor gewertet wird.<sup>32; 36; 159; 160</sup> Shaw et al. konnten schon 1980 in einer Studie an 780 Melanompatienten beweisen, dass das männliche Geschlecht, unabhängig von der Tumordicke, einen signifikanten Risikofaktor im Verlauf der Melanomerkrankung darstellt.<sup>159</sup>

Auch in den aktuellen Leitlinien für maligne Melanome wird das männliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor für eine ungünstige Prognose im Rahmen der Melanomerkrankung angesehen.<sup>3; 36</sup>

Männer sind daher als eine wichtige Zielgruppe für Präventivmaßnahmen anzusehen und sollten bei der Planung von Programmen zur primären und sekundären Prävention in einem höheren Maße berücksichtigt werden.

Ob, neben den epidemiologischen Unterschieden zwischen Männern und Frauen mit hirnmetastasiertem malignem Melanom, das Geschlecht auch eine prognostische Relevanz im Verlauf der Erkrankung besitzt, wird in Kapitel 4.3.1 dieser Dissertation diskutiert.

#### **4.1.2 Altersverteilung**

Das mediane Alter unseres Patientenkollektivs bei der primären Diagnosestellung des malignen Melanoms lag bei 51,0 Jahren. Die 1998 beendete, epidemiologische Aufarbeitung von 925 Melanompatienten der Hautklinik des UKD von P. Rief, errechnete ein Durchschnittsalter von 52,6 Jahren.<sup>158</sup> In einer der größten epidemiologischen Studien, in der P.G. Buettner et al. den Verlauf von Patienten mit malignem Melanom über 25 Jahre analysierte, zeigte sich ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 53,5 Jahren bei den untersuchten 45.483 Patienten.<sup>19</sup> Der Häufigkeitsgipfel im mittleren Lebensalter unseres Patientenkollektivs korreliert mit den Ergebnissen der Weltliteratur, wobei eine Tendenz zu einem jüngeren Erkrankungsalter zu beobachten ist.

Dieser Häufigkeitsgipfel um das 50. Lebensjahr sollte vor allem bei den Screeninguntersuchungen berücksichtigt werden und Vorsorgeuntersuchungen sollten Patienten im mittleren Lebensalter verstärkt nahegelegt werden.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Hirnmetastasierung lag das mediane Alter in unserem Patientenkollektiv bei 55 Jahren (Spannweite: 24 – 82 Jahre).

In einer Studie von Meier et al, die 2004 veröffentlicht wurde, zeigte sich ein durchschnittliches Alter bei Hirnmetastasierung des malignen Melanoms von nur 48,7 Jahren.<sup>161</sup> Die schon 1978 von Amer et al. veröffentlichten Studie an 56 Melanompatienten ergab ein medianes Erkrankungsalter von 50 Jahren (Spannweite: 17 – 88 Jahre).<sup>12</sup>

Diese leichte Varianz kann durch die relativ kleinen Patientenkollektive der epidemiologischen Analysen erklärt werden. Das spätere Auftreten von Hirnmetastasen trotz eher früherer Primärdiagnose des malignen Melanoms insgesamt, könnte allerdings auch auf eine längere Latenz der Metastasierung hinweisen und somit auf die Wirksamkeit der verbesserten tertiären Prävention mittels konsequenter Nachsorge und gegebenenfalls auch frühzeitigerer Chemo- und oder Immuntherapie zurückzuführen sein. Die statistische Relevanz der Chemo- und oder Immuntherapie vor Auftreten von Hirnmetastasen wird im folgenden Kapitel diskutiert.

Bei den von uns untersuchten Patienten zeigten sich Unterschiede in der Altersverteilung bei der Diagnosestellung der Hirnmetastasierung zwischen Männern und Frauen. Männer erkrankten in diesem Patientenkollektiv im Median mit 59 Jahren. In der Gruppe der Frauen lag der Median bei 52 Jahren. Bislang ist dieser Unterschied in Studien nicht untersucht. Nur im Gesamtkollektiv der Patienten in Stadium IV der Melanomerkrankung konnte E. Roller einen leichten geschlechtsspezifischen Altersunterschied bei Erstmetastasierung feststellen. Das Durchschnittsalter bei Erstmetastasierung der Frauen lag bei 57 Jahren und der Männer bei 58 Jahren.<sup>4</sup>

Dieser Altersunterschied bei Diagnose der Hirnmetastasierung könnte gegebenenfalls ein Grund für die bessere Prognose der weiblichen Patienten sein und wird in folgenden Kapiteln auf seine Signifikanz in Bezug auf die Prognose geprüft.



## 4.2 Zeitraum von der primären Tumordiagnose bis zur Hirnmetastasierung

Durch die ausführliche Untersuchung der Dauer des hirnmetastasenfreien Intervalls und die sie beeinflussenden Variablen soll die Gültigkeit der aktuellen Richtlinien zur Nachsorge bei malignem Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Bezug auf die Hirnmetastasierung hinterfragt werden und gegebenenfalls durch neue Aspekte in der Tertiärprävention ergänzt werden.

Unter allen malignen Tumorerkrankungen haben Melanompatienten und Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom das höchste Risiko im Verlauf ihrer Erkrankung Gehirnmetastasen zu entwickeln (45%).<sup>6; 120</sup>

In früheren Studien lag die mediane Latenz von primärer Diagnosestellung des malignen Melanoms bis zur Feststellung der Hirnmetastasen, ähnlich wie in unserem Patientenkollektiv, zwischen 2 und maximal 3,8 Jahren.<sup>6; 37; 161</sup> Nach einer 1998 veröffentlichten epidemiologischen Studie von J. H. Sampson et al. lag das durchschnittliche hirnmetastasenfreie Intervall bei 3,7 Jahren.<sup>9</sup> 2004 veröffentlichten S. Meier et al. eine retrospektive Studie, basierend auf den Akten von 100 Melanompatienten aus Zürich. Das mediane Intervall zwischen primärer Diagnose und Hirnmetastasen lag hier bei 2,8 Jahren.<sup>161</sup>

Der Zeitraum von der primären Diagnosestellung bis zur Diagnose der Hirnmetastasierung unseres Patientenkollektivs zeigte eine große Spannweite von null Monaten bis zu 16,1 Jahren. Der Median lag hier bei 2,36 Jahren. Mehr als 50% der Patienten entwickelten also zwischen dem 1. und 5. Jahr nach Diagnosestellung Hirnmetastasen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch E. Roller, die sich mit der Metastasierung des Melanoms im Allgemeinen beschäftigte. Hier zeigte sich eine mittlere Latenz von 2,33 Jahre von der Primärdiagnose bis zur Entstehung von Metastasen.<sup>4</sup> Vor allem jüngere Patienten und Patienten mit niedrigen Tumordicken nach Breslow wiesen ein längeres metastasenfreies Intervall auf. Auch zeigte sich die Lokalisation des Primärtumors als eine signifikante Variable. Das längste metastasenfreie Intervall hatten Patienten mit Tumoren an der oberen Extremität (3,6 Jahre) und Patienten mit Melanomen sonstiger Lokalisationen, wie Auge und Schleimhäute, hatten das kürzeste erscheinungsfreie Intervall mit 0,7 Jahren. E. Roller zufolge, scheint die Länge des metastasenfreien Intervalls mit der nachfolgenden Art der Metastasierung in Zusammenhang zu stehen. Fernmetastasen (2,7 Jahre) hatten

durchschnittlich eine erheblich längere Latenz als zum Beispiel regionale kutane Metastasen (1,9 Jahre).<sup>4</sup>

In der bereits mehrmals erwähnten Studie vom Sampson et al. ergaben sich signifikante Häufigkeitsunterschiede bei der Entwicklung von Hirnmetastasen für das männliche Geschlecht (64,3% vs. keine HM 52,7%), Primärlokalisationen an Stamm (43,9% vs. 37,6%), Kopf und Hals (18,2% vs. 15,8%). Außerdem waren eine höhere Tumordicke (>4,0 mm: 18,1% vs. 10,7%) mit einer häufigeren ZNS-Beteiligung assoziiert.<sup>9</sup>

In einer aktuellen Studie von Zakrzewski et al. (Nov. 2010) an 89 Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms zeigte sich eine mediane Latenz von Primärdiagnose bis zur Entwicklung von Hirnmetastasen von 2,1 Jahren. In der multivariaten Analyse waren die Ulzeration des Primärtumors (48% vs. 17%;  $p < .0001$ ) und die Lokalisation des Primärtumors im Kopf-Hals-Bereich (29% vs. 15%;  $p = .002$ ) als signifikante Risikofaktoren zu werten.<sup>162</sup>

In den folgenden Kapiteln (4.2.1. – 4.2.5) werden die signifikanten Variablen, die den Zeitraum zwischen der primären Diagnosestellung und der Diagnose der Hirnmetastasierung unseres Patientenkollektivs beeinflussen, diskutiert. Vor allem soll die Frage geklärt werden, ob eine Chemo- und/oder Immuntherapie diesen Zeitraum signifikant beeinflussen kann.

#### **4.2.1 Alter bei primärer Diagnose**

Das Alter der Patienten bei der Primärdiagnose scheint prognostische Relevanz in Bezug auf den Metastasierungszeitpunkt im Allgemeinen zu haben. In der epidemiologischen Aufarbeitung der Daten von 622 Melanompatienten aus Düsseldorf, ergab sich, dass ein mittleres Lebensalter (40 – 59 Jahre) bei primärer Tumordiagnose mit einer signifikant besseren Prognose einherging. Die schlechteste Prognose hatten hier Patienten, die vor dem 40. Lebensjahr erkrankt waren.<sup>18</sup>

Auch in der hier vorliegenden Dissertation hatte die Gruppe, die im mittleren Lebensalter erkrankte, das längste hirnmetastasenfreie Intervall (4,0 Jahre). Für die jüngste Patientengruppe ergab sich eine schlechtere Prognose. Das hirnmetastasenfreie Intervall lag bei den unter 40-jährigen Patienten bei nur 2,2 Jahren. Die Patienten, die nach dem 60. Lebensjahr erkrankt waren, hatten die schlechteste Prognose und zeigten ein medianes hirnmetastasenfreies Überleben von nur 1,7 Jahren.

Diese Ergebnisse der univariaten Analyse konnten allerdings in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden. Das Alter bei primärer Diagnose gilt somit nicht als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Hirnmetastasen. Nichtsdestotrotz sollten diese Tendenzen bei der Nachsorge im Hinterkopf behalten werden. Zumindest können diese Ergebnisse als eine Entscheidungshilfe in grenzwertigen Fällen bei der Auswahl der diagnostischen Maßnahmen in der Nachsorge dienen.

#### 4.2.2 Lokalisation des Primärtumors in Gruppen

Um den eventuellen Einfluss der Lokalisation des Primärtumors auf den Zeitraum zwischen der primären Diagnosestellung und der Hirnmetastasierung zu untersuchen, wurden die Lokalisationen des primären malignen Melanoms in vier disjunkte Gruppen zusammengefasst. In die erste Gruppe „Nicht bestimmbar“ (n = 15) wurden auch Patienten mit Melanommetastasen, aber unbekanntem Primarius eingeschlossen (n = 14; 15%). Ähnlich wie in unserer Untersuchung, fallen 10 – 20% aller Hirnmetastasen auf, ohne dass vorher ein Primärtumor bekannt ist.<sup>6; 120</sup> Diagnostisches Mittel der Wahl bei diesen Patienten ist die Biopsie oder die vollständige Exzision der Metastase, um histopathologisch Rückschlüsse auf den Primärtumor ziehen zu können.<sup>6; 120</sup> Auf diesem Wege wurde auch die Diagnose der eingeschlossenen Patienten mit unbekanntem Primarius der vorliegenden Dissertation gesichert.

10,5% der Primärtumoren waren an Kopf oder Hals, 36,8% an Stamm und 35,8% an den Extremitäten lokalisiert. Auch in früheren Studien zeigten sich sehr ähnliche Ergebnisse in der deskriptiven Statistik. In der 2004 veröffentlichten epidemiologischen Studie von Meier et al. war die Verteilung des Primärtumors (Kopf oder Hals 11%, Stamm 38%, Extremitäten 41%) von Patienten, die im Verlauf Hirnmetastasen entwickelten, fast identisch.<sup>161</sup>

Die Tumorlokalisation soll, früheren Studien zufolge, einen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Melanomerkrankung und auch der Hirnmetastasierungswahrscheinlichkeit haben. Sampson et al. zeigten, dass Primärtumorlokalisationen an Stamm (43,9% (HM) vs. 37,6% (keine HM)) und im Kopf-Hals-Bereich (18,2% (HM) vs. 15,8% (keine HM)) mit einer signifikant höheren Hirnmetastasierungswahrscheinlichkeit einhergehen.<sup>9</sup>

In der bereits erwähnten aktuellen Studie von Zakrzewski et al. an 89 Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms zeigte sich, dass die Lokalisation des Primärtumors im Kopf-Hals-Bereich (29% vs. 15%;  $p = .002$ ) als signifikanter Risikofaktor für die Entstehung von Hirnmetastasen zu werten ist.<sup>162</sup>

Melanome im Bereich des oberen Stammes, der Oberarme, des Halses und des behaarten Kopfes sollen nach C. Garbe et al eine insgesamt ungünstigere Prognose besitzen.<sup>36</sup> In der bereits mehrmals erwähnten epidemiologischen Analyse von E. Roller imponierten signifikant unterschiedlichen Metastasierungsraten in Assoziation mit der anatomischen Lokalisation des Primarius. Auch hier zeigte sich eine ungünstigere Prognose für Melanome der Schleimhäute und des Auges, der Kopf-/Hals- und der Rumpf-Region.<sup>4</sup>

Auch in unserem Patientenkollektiv erwies sich in der Kaplan-Meier Analyse eine Signifikanz für die Lokalisation des Primärtumors. Anders als in den oben genannten Untersuchungen, zeigte sich hier, dass Primärlokalisationen an Kopf- oder Hals (3,6 Jahre) das größte Intervall aufwiesen. Mit einem hirnmetastasenfreien Intervall von 3,1 Jahren folgte die Gruppe mit Primärtumor an den Extremitäten und, mit nur 2,4 Jahren, die Gruppe der Melanome am Stamm. Die Patienten, bei denen kein Primärtumor zu finden war ( $n = 15$ ), hatten, mit einem hirnmetastasenfreien Intervall von 0,3 Jahren, die schlechteste Prognose.

Die schlechte Prognose dieser Gruppe kann dadurch erklärt werden, dass die Diagnose hier meist erst durch das Auffinden von Metastasen gestellt wurde, sodass bereits ein Stadium IV vorlag und somit die Prognose bereits sehr viel schlechter war, als bei Patienten mit bekanntem Primarius. Dies entspricht somit dem Intervall von der Diagnose einer Fernmetastase bis zur Entstehung von Hirnmetastasen.

Bei der folgenden multivariaten Analyse ergab sich allerdings keine statistische Signifikanz für die Lokalisation des Primärtumors primäre Tumorlokalisierung bei der Entwicklung von Hirnmetastasen nicht als unabhängiger Risikofaktor gewertet werden kann.

Patienten mit unbekanntem Primarius stellen eine Ausnahme dar. Aufgrund der sehr schlechten Prognose sollte bei diesem Patientenkollektiv natürlich eine sehr engmaschige Nachsorge erfolgen. In Anbetracht der sehr hohen Hirnmetastasierungswahrscheinlichkeit sollte ständig auf eine neurologische Symptomatik geachtet werden und bildgebende Diagnostik nicht zu zögerlich eingesetzt werden.

### 4.2.3 Clark-Level in Gruppen

Bereits 1969 veröffentlichte der US-amerikanische Dermatologe Wallace H. Clark jr. ein Beurteilungsschema für maligne Melanome. Der nach ihm benannte Clark-Level definiert den histologischen Invasionslevel der Tumorzellen in die definierten Hautschichten.<sup>35</sup>

Unter den Patienten mit Hirnmetastasierung befand sich kein malignes Melanom des Levels I, da der Clark-Level I In-situ-Melanome beschreibt, sodass definitionsgemäß keine Metastasierung auftreten kann. Sollten solche Fälle auftauchen, muss die Histologie des Primärtumors erneut überprüft werden.<sup>155</sup>

Patienten mit Clark-Level II fanden sich in dem untersuchten Kollektiv ebenso nicht (siehe Tab. 7). 19 Patienten mit dem CL III entwickelten im Verlauf Hirnmetastasen. Unter den Melanompatienten, die im Verlauf Hirnmetastasen entwickelten, fanden sich die meisten Patienten mit den CL IV und V (n = 51).

In die Gruppe „nicht bestimmbar“ wurden Patienten mit Melanommetastasen, aber unbekanntem Primarius (n = 14), Uveamelanome (n = 1), Schleimhautmelanome der Tonsille und der Rektumschleimhaut (n = 2) sowie ein Patient, dessen Melanom zuvor mit Lasertherapie behandelt worden war (n = 1), eingeteilt.

Level IV und V wurden zusammengefasst. Fehlende Werte (MV = missing Value) kamen beispielsweise durch tangential geschnittene Biopsien oder lang zurückliegende externe Diagnosestellungen, deren histologischen Ergebnisse nicht mehr in Erfahrung zu bringen waren, zustande.

In früheren Studien ergaben sich ähnliche Ergebnisse. In der bereits mehrmals erwähnten Untersuchung von Meier et al. an 100 Melanompatienten, die Hirnmetastasen entwickelten, erreichte der Primärtumor bei 48 Patienten einen Clark-Level von IV-V. Nur 19 Patienten zeigten einen Level zwischen I und III, wobei diese drei Level in der Studie zusammengefasst wurden und nicht klar ist, ob Patienten mit Clark-Level I und II in der Gruppe enthalten waren.<sup>161</sup>

Der Invasionslevel nach Clark ist ein bekannter Prognoseparameter des Melanoms, allerdings wird die, im Folgenden beschriebene, vertikale Tumordicke nach Breslow als genauer und prognostisch relevanter angesehen.<sup>3; 32; 34; 36</sup> Auch bei uns zeigte sich zwar in der univariaten Überlebensanalyse eine statistische Signifikanz mit deutlich schlechterer Prognose für

Melanome mit unbekanntem Clark-Level (0,3 Jahre) und Level IV und V (2,2 Jahre vs. 3,8 Jahre bei CL III), aber in der multivariaten Analyse blieb nur die Tumordicke als Prognoseparameter für den Zeitraum von der primären Diagnose bis hin zur Hirnmetastasierung signifikant.

Für die Nachsorge ergibt sich daraus, dass diese sich, wie in den Leitlinien empfohlen, vor allem nach der Tumordicke richten sollte. Der Clark-Level sollte bei grenzwertigen Tumordicken in die Planung der Nachsorge mit einbezogen werden. Entscheidend kann der Clark-Level bei der Wahl der bildgebenden Maßnahmen, vor allem bei der Entscheidung, ob eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie des Schädels im Rahmen der Nachsorge ein sinnvolles Diagnostikum ist. Bei Patienten mit einem Clark-Level von I und II ohne neurologische Symptome kann also ohne Bedenken auf diese Untersuchungen verzichtet werden.

#### 4.2.4 Tumordickenklassifizierung nach Breslow

Die Tumordicke nach Breslow beruht auf der, von der Basalmembran der Haut an, in Millimetern gemessene vertikale Eindringtiefe des Melanoms.<sup>156</sup> Sie ist der wichtigste Prognoseparameter bei der Melanomerkkrankung und erwies sich auch in unserer Untersuchung als der einzige unabhängig signifikante Prognoseparameter für die Entstehung von Hirnmetastasen.<sup>34</sup> Das hirnmetastasenfreie Intervall zwischen Primärdiagnose des Melanoms und der Diagnose der Hirnmetastasen zeigte eine deutliche Abhängigkeit von der vertikalen Tumordicke.

Die mediane Tumordicke der Primärtumoren bei Patienten mit Hirnmetastasierung betrug 2,5 mm, wobei die geringste TD bei 0,45 mm und die höchste Tumordicke bei 20 mm lag. Auch diese Werte sind vergleichbar mit den Werten der aktuellen Literatur. In dem 2007 von Hofmann et al. veröffentlichten Artikel lag die geringste Tumordicke sogar bei 0,14 mm (mediane Tumordicke nach Breslow: 2,7 mm).<sup>14</sup>

Wie bei der histopathologischen Bestimmung des Clark-Levels wurden Patienten CUP (n = 14), Uveamelanomen (n = 1), Schleimhautmelanomen (n = 2) sowie ein Patient, dessen Melanom zuvor mit Lasertherapie behandelt worden war (n = 1) der Gruppe „Nicht bestimmbar“ zugeordnet (n = 18). Diese zuletzt aufgeführte Patientengruppe hatte in unserer

Studie eindeutig die schlechteste Prognose (medianes hirnmetastasenfreies Intervall: 0,3 Jahre) mit einer mehr als doppelt so hohen Hirnmetastasierungswahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit im Vergleich zu Patienten mit Hochrisikomelanomen der Tumordicken >4 mm (medianes hirnmetastasenfreies Intervall: 2,7 Jahre). In unserem Patientenkollektiv hatten Tumordicken  $\leq 1$  mm (4,2 Jahre) und 1,01 – 2 mm (4,5 Jahre) eine sehr ähnliche Prognose. Auch bei Patienten aus den Gruppen der Tumordicke 2,01 – 4 mm (2,1 Jahre) und >4 mm (2,7 Jahre) ergab sich eine nahezu gleich hohe Wahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit Hirnmetastasen zu entwickeln.

Auch bei der Melanomerkrankung im Allgemeinen besteht ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen Tumordicke und der Länge des metastasenfreien Intervalls. Je größer die Tumordicke, desto früher tritt eine Metastasierung ein.<sup>4</sup>

Die Nachsorge sollte sich also, wie in den Leitlinien empfohlen, nach der Tumordicke nach Breslow richten. Je Größer die Tumordicke, desto engmaschiger die Nachsorge.<sup>3</sup>

In unserem Patientenkollektiv fanden sich allerdings auch 15 Patienten mit einer sehr geringen Tumordicke von  $\leq 1$  mm und 17 Patienten mit einer Tumordicke von 1,01 – 2 mm. Dass selbst bei geringen Tumordicken wie 0,45 mm Hirnmetastasen auftreten können, zeigt, dass man diese Gruppe nicht komplett aus der Nachsorge entlassen sollte.

In dieser Studie zeigt sich eindeutig, dass gerade bei geringen Tumordicken eine intensive Nachsorge keinesfalls sinnlos ist und dass auch, bei als „low-risk-Melanomen“ angesehenen Primärtumoren und auftretender neurologischer Symptomatik immer an eine Hirnmetastasierung gedacht werden muss.

Den Leitlinien und der Weltliteratur zufolge, sind die beste Therapie und effektivste Tertiärprophylaxe die frühzeitige Diagnosestellung bei noch geringer Tumordicke mit folgender kompletter Exzision des Primärtumors.<sup>3; 32; 34</sup> Auch in dieser Studien bestätigt sich, dass die einzige und effektivste Maßnahme zur Vermeidung einer Hirnmetastasierung die Primärprävention ist.

In Anbetracht der stetig steigenden Kosten im Gesundheitswesen und der zunehmenden Inzidenz von Melanomen, sollte kritisch hinterfragt werden, ob es auf lange Sicht nicht sogar sinnvoller ist, Teile der finanziellen Ressourcen, die für die engmaschige Nachsorge von Melanompatienten genutzt werden, in Aufklärungskampagnen und Früherkennungsmaßnahmen durch Fachärzte zu investieren. Deshalb ist die Maßnahme, ab dem 35.

Lebensjahr eine geregelte Vorsorgeuntersuchung alle zwei Jahre durchzuführen, welche seit dem 01.07.2008 nun auch durch die Krankenkassen übernommen wird, aus unserer Sicht sehr sinnvoll.

#### 4.2.5 Zusammenfassung

Bei Melanompatienten besteht prinzipiell immer das Risiko Hirnmetastasen zu entwickeln. Auch wenn dies am häufigsten innerhalb der ersten fünf Jahre geschieht, muss auch nach über 15 Jahren noch mit Hirnmetastasen gerechnet werden.

Bei 35 % der Patienten war der primäre Ort der Metastasierung das Gehirn, sodass auch bei Nichtvorhandensein anderer Metastasen immer mit einer Hirnmetastasierung gerechnet werden muss.

Die Hirnmetastasierungswahrscheinlichkeit hängt nur von der Tumordicke nach Breslow ab. Daher sollte sich die Nachsorge eng an diesem Wert orientieren. Nichtsdestotrotz schützt eine sehr geringe Tumordicke im Einzelfall nicht vor der Entwicklung von Hirnmetastasen, sodass auch bei sogenannten „low-risk-Melanomen“ immer eine Hirnmetastasierung auftreten kann und bei der Nachsorge berücksichtigt werden muss.

Bei Patienten mit Clark-Level II sollte eine bildgebende Diagnostik des Schädels nur bei Verdacht auf eine Hirnmetastasierung, das heißt bei klinisch zerebraler Symptomatik, durchgeführt werden und ist im Rahmen der regulären Nachsorge nicht indiziert.

Patienten mit unbekanntem Primarius (CUP) und somit unbekannter Tumordicke, Lokalisation und Clark-Level sollten einer sehr engmaschigen und sorgfältigen Nachsorge unterzogen werden. Auch nach kürzester Zeit muss hier bereits mit einer Hirnmetastasierung gerechnet werden. Daher wird in der Leitlinie eine individuelle Nachsorge und Diagnostik empfohlen.<sup>3</sup>

Das Geschlecht hatte hier keinen signifikanten Einfluss auf das hirnmetastasenfreie Intervall. Nichts desto trotz wird das Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor angesehen. Männer mit einem malignen Melanom haben eine signifikant schlechtere Prognose als Frauen.<sup>36</sup> Ob das Geschlecht nach Auftreten von Hirnmetastasen prognostische Relevanz hat, wird im folgenden Kapitel diskutiert.



Die adjuvante Chemotherapie ist nach Leitlinien, auch bei Hochrisiko-Melanomen, nicht mehr indiziert. In multiplen Studien zeigte sich weder ein Überlebensvorteil noch eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens.<sup>3; 163-165</sup> In einer Studie von Hill et al. zeigte sich sogar eine schlechtere Prognose der behandelten im Vergleich zu den unbehandelten Patienten.<sup>163</sup> Auch die adjuvante Immuntherapie mit niedrigdosiertem Interferon-alpha (3 x 3 Mio. IE/Woche über 6-18 Monate) erzielte in multiplen Studien keinen signifikanten Überlebensvorteil, allerdings zeigte sich in einzelnen Studien, zum Beispiel von Grob et al. und Pehamberger et al. bei Patienten mit Melanomen mit einer Tumordicke >1,5 mm eine signifikante Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit.<sup>67; 166</sup> In unserem Patientenkollektiv wurden alle adjuvanten Therapien zusammengefasst (n = 55) und führten zu keinem signifikanten Vorteil für die behandelten Patienten.

Bislang ist Interferon-alpha die erste Substanz in der adjuvanten Immuntherapie, die einen signifikanten Vorteil für die Behandelten erbracht hat. Somit sollte Interferon-alpha, wie in den Leitlinien empfohlen, Patienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko (TD >1,5 mm) bei fehlenden Kontraindikationen angeboten werden, auch wenn diese, unserer Studie zufolge, das hirnmetastasenfreie Intervall nicht beeinflussen kann.<sup>3</sup>

Den Leitlinien zufolge sollen Melanompatienten, vor allem mit hohen Tumordicken nach Breslow, in den ersten fünf Jahren nach Diagnosestellung engmaschig kontrolliert werden. Die Nachsorge insgesamt soll über 10 Jahre fortgeführt werden, wobei dann die Abstände vergrößert und die diagnostischen Maßnahmen verringert werden können.<sup>3</sup> Insgesamt kann man diesen Richtlinien zustimmen. Allerdings traten bei über 20% der Patienten die Hirnmetastasen erst nach Ablauf der fünf Jahre auf, sodass bei der Nachsorge, auch nach Ablauf der ersten fünf Jahre, sogar in Einzelfällen noch nach über 10 Jahren, das Risiko einer Hirnmetastasierung nicht unterschätzt werden sollte. Sogar nach über 15 Jahren muss bei neurologischen Symptomen an eine Hirnmetastasierung, des dann lang zurückliegenden Primärtumors, gedacht werden und bildgebende diagnostische Maßnahmen sollten in die Wege geleitet werden.

### 4.3 Zeitraum zwischen der Diagnosestellung der Hirnmetastasierung und dem Exitus letalis

Wie bereits in der Einleitung erwähnt befassten sich 1972 erstmalig Jeffrey A. Gottlieb et al. mit der Prognose von Melanompatienten und zerebraler Metastasierung. Dafür untersuchten sie bei 41 Patienten den Erfolg einer Ganzhirnbestrahlung mit einer Chemotherapie, Kortikosteroidtherapie oder beidem in einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren. Die mediane Überlebenszeit aller Patienten lag damals bei 86,5 Tagen, wobei Patienten, die auf die Therapie ansprachen, eine signifikante Überlebenszeitverlängerung zeigten (n=16 / medianes Überleben: 131 Tage). Die 25 Patienten, die nicht auf die Therapie ansprachen überlebten hingegen im Mittel nur 17 Tage. Darüber hinaus wurde eher beiläufig erwähnt, dass Frauen längere mediane Überlebenszeiten aufwiesen als Männer, was sich allerdings nicht als signifikant herausstellte.<sup>11</sup>

Sechs Jahre darauf (1978) untersuchten Magid H. Amer et al. in einer epidemiologischen Studie 122 Melanompatienten. Bei 46% wurden in einem Beobachtungszeitraum von zwölf Jahren klinisch und bei 75% via Autopsie Hirnmetastasen diagnostiziert. Die besten Therapieerfolge zeigten sich bei operativer Metastasektomie (n = 4) solitärer Hirnmetastasen (mediane Überlebenszeit: 22 Monate). Eine Ganzhirnbestrahlung (n = 16) wurde in 37 % der Fälle als effektiv (stable disease oder Remission) gewertet (effektiv: 7,6 Monate vs. ineffektiv: 1,8 Monate). Insgesamt lag die mediane Überlebenszeit der mit Ganzhirnbestrahlung behandelten Patienten bei 4,0 Monaten.<sup>12</sup>

1988 wurde dann eine Studie mit 100 Melanompatienten von Spyros Retsas und Anthony R. Gershuny publiziert, die eine mediane Überlebensrate von nur 2,5 Monaten präsentierte. Hier zeigte sich, dass die mediane Überlebenszeit alleine vom Therapieerfolg abhing, nicht aber von der Therapieart.<sup>13</sup>

Folgend veröffentlichte John H. Sampson 1998 eine, hier bereits mehrmals erwähnte, große retrospektive Studie mit 6953 Melanompatienten aus North Carolina. Die mediane Gesamtüberlebenszeit, nach Diagnosestellung der Hirnmetastasen, lag bei den 10% der Patienten (n = 702), die im Verlauf Hirnmetastasen entwickelten, bei 113,2 Tagen. Die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung lag bei Patienten mit singulären, das heißt nur einer Hirnmetastase (n = 151) bei 216,4 Tage. Patienten mit zwei Hirnmetastasen (n = 51) überlebten im Mittel 127,2 Tage und Patienten mit >2 Metastasen (n = 183) lebten im Median nur 85,8 Tage. Patienten mit solitären Hirnmetastasen (n = 380) zeigte eine mediane

Überlebenszeit von 135,2 Tagen. Patienten mit zusätzlich aufgetretenen Lungenmetastasen (n = 191) überlebten 93,8 Tage und Patienten mit HM und mehr als einem zusätzlichen viszeralem Metastasierungsort (n = 77) 39 Tage. Die Patienten, die sich bei Erstdiagnose des Melanoms bereits eine Hirnmetastasierung aufwiesen (n = 32) zeigten eine bessere Prognose (mittlere Überlebenszeit: 204,5 Tage) als Patienten, die im Verlauf ihrer Melanomerkrankung HM entwickelten (mediane Überlebenszeit: 102,3 Tage). Nur Patienten mit einzelnen, operativ behandelten Hirnmetastasen ohne zusätzliche viszerale Metastasierung zeigten ein Langzeitüberleben von mehr als 3 Jahren (n = 17, mediane Überlebensrate: 6 Jahre). Ein Patient überlebte sogar 19,7 Jahre.<sup>9</sup>

2004 veröffentlichten S. Meier et al. eine retrospektive Studie, basierend auf den Akten von 100 Melanompatienten aus Zürich. In dieser Studie lag die mediane Überlebenszeit bei 4,8 Monaten. Hier ergab die multivariate Analyse einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten, die mit Radiotherapie (Teil- und Ganzhirnbestrahlung), Chemotherapie, aber vor allem mit operativer Metastasektomie und stereotaktischer Bestrahlung behandelt wurden.<sup>161</sup>

2007 wurde die Hypothese, dass weibliche Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms eine bessere Prognose als männliche aufweisen, von Hofmann et al. erneut untersucht.<sup>14</sup> Dies vermuteten bereits 1972, wie oben erwähnt, Gottlieb et al.<sup>11</sup> Diese Hofmann-Studie umfasste 133 hirnmetastasierte Melanompatienten (mediane Überlebenszeit: 24 Wochen) und zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für Frauen (36 Wochen) im Gegensatz zu männlichen Patienten (17 Wochen). Zusätzlich stellten sich die Anzahl der Hirnmetastasen (eine Hirnmetastase: 52 Wochen, 2 - 4 HM: 18 Wochen, > 4 HM: 12 Wochen) und die Therapie (operative Metastasektomie: 57 Wochen, keine Operation: 17 Wochen, Chemotherapie: 12 Wochen, Radiotherapie: 24 Wochen, Radiotherapie in Kombination mit Chemotherapie: 33 Wochen, Kortikosteroide: 17 Wochen, keine Kortikosteroide: 27 Wochen) als signifikant dar.<sup>14</sup>

In einer weiteren Studie untersuchten Raizer et al. 2008 355 Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms. Signifikant schlechtere mediane Überlebenszeiten zeigten sich hier bei Patienten, die älter als 65 Jahre waren und Patienten mit extrakranialen Metastasen, neurologischen Symptomen und vier oder mehr Hirnmetastasen.<sup>15</sup>

In einer 2009 von Sloan et al. veröffentlichten Literaturübersicht wurden singuläre und solitäre Hirnmetastasen als prognostisch günstig erachtet. Die operative Metastasektomie und stereotaktische Chirurgie wurde, wenn möglich, als Therapie der Wahl angesehen. Der

therapeutische Nutzen der Ganzhirnbestrahlung und Chemo- und Immuntherapie wurde in diesem Artikel kontrovers diskutiert.<sup>37</sup>

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf errechnete sich eine mediane Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Diagnose der Hirnmetastasierung von 3,8 Monaten. Dieser Wert entspricht der bislang angenommen durchschnittlichen Überlebenszeit nach Auftreten von Hirnmetastasen im Rahmen der Melanomerkrankung und beweist noch einmal die infauste Prognose von Patienten in diesem Stadium der Erkrankung. Die meisten Patienten verstarben, wie auch in früheren Studien innerhalb der ersten sechs Monate. Es wird deutlich, dass die aktuellen therapeutischen Strategien unbefriedigende Ergebnisse erzielen und dringend weitere Studien benötigt werden, um Patientengruppen zu identifizieren und so eine zielgerichtete und möglichst individualisierte Therapie („targeted therapy“) zu etablieren.

In unserem Patientenkollektiv befanden sich zwei Patienten mit einem Langzeitüberleben von mindestens 33,3 und 35,1 Monaten, sodass die Hoffnung berechtigt ist, dass die Erkrankung im Einzelfall effektiv kontrolliert werden kann.

Welche Parameter auf die Überlebenszeit Einfluss haben und wie versucht werden kann die Überlebenszeit zu verlängern und gegebenenfalls ein Langzeitüberleben erreicht werden kann, wird in den folgenden Kapiteln ausführlich diskutiert.

#### 4.3.1 Geschlecht

Wie auch in unserem Patientenkollektiv überwog die Anzahl der männlichen Patienten (58%) mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms in den meisten vorangegangenen Studien. In der Gottlieb-Studie lag der Männeranteil zwar nur bei 54%, allerdings war hier auch nur ein sehr kleines Patientenkollektiv mit 41 Patienten untersucht worden.<sup>11</sup> In der Hofmann-Studie waren 57% und in der Meier-Studie sogar 64% der Melanompatienten mit Hirnmetastasen männlichen Geschlechts.<sup>14; 161</sup>

In der multivariaten Analyse der vorliegenden Dissertation zeigte sich eine unabhängige prognostische Signifikanz für das Geschlecht. Das männliche Geschlecht zeigte ein >100% höheres Risiko pro Zeiteinheit nach der Diagnose der Hirnmetastasen zu sterben (Medianes Überleben: 3,1 Monate) als das weibliche Geschlecht (Medianes Überleben: 7,8 Monate).

Somit können wir die Vermutung von Gottlieb et al., sowie die Frage: „Better Prognosis for Women?“ von Hofmann et al. bestätigen.<sup>11; 14</sup> Das weibliche Geschlecht ist tatsächlich ein unabhängiger positiver Prognosefaktor in Bezug auf die Überlebenszeit bei Patienten mit einem hirnmetastasierten malignen Melanom.

Dieses Phänomen wurde für die Melanomerkrankung im Allgemeinen bereits mehrfach beschrieben.<sup>36; 167</sup> Auch in einer neuseeländischen Studie von Stidham et al. (1994) an einem großen Patientenkollektiv von 6383 Melanompatienten hatten Frauen eine 34% bessere Prognose als Männer.<sup>160</sup>

Ähnlich konnte bei Bronchialkarzinomen von Yawn et al. gezeigt werden, dass Männer eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit haben, im Verlauf der Erkrankung Hirnmetastasen zu entwickeln.<sup>168</sup>

Die Ursache dieser geschlechtsspezifischen prognostischen Unterschiede ist noch ungeklärt. Im Tiermodell konnten 2005 Unterschiede der Blut-Hirn-Schranke bei männlichen und weiblichen Säugetieren festgestellt werden.<sup>169</sup> Des Weiteren konnte in einer Studie von Barna et al. bei weiblichen Mäusen eine signifikante Reduktion der Virusausbreitung in das Gehirn mit beschleunigter Gesundung und erhöhter T-Zell-Infiltration nach Virusinfektionen gezeigt werden.<sup>170</sup> In einer Studie von Czlonkowska et al. (2005) konnten bei unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen, wie z.B. multipler Sklerose und Morbus Parkinson, geschlechtsspezifische Unterschiede festgestellt werden. Es wird angenommen, dass diese Unterschiede in Erkrankungsrisiko, Progression und Heilung durch die weiten Effekte von Östrogen auf das Säugetiergehirn begründet sind. Östrogen soll, vermutlich durch antientzündliche Effekte und Modulation der Zytokinexpression, neuroprotektiv wirken.<sup>171</sup>

Nishino et al. konnten 1998 beweisen, dass Östrogen eine protektive Wirkung nach chemisch induzierter Hypoxie auf das Gehirn hat, wohingegen Testosteron die Vulnerabilität des ZNS verstärken soll.<sup>172</sup>

In Tierexperimenten zeigte sich zusätzlich ein, wahrscheinlich Östrogen-unabhängiger, geschlechtsspezifischer Unterschied in der Zytokinproduktion selbst (z.B. IFN-gamma und IL-12 bei Multiple sklerose).<sup>171</sup>

Besonders interessant aber ist der Effekt von 17 $\beta$ -Östradiol. 2001 konnte durch Kanda et al. bewiesen werden, dass 17 $\beta$ -Östradiol durch Inhibition von IL-8, das Wachstum menschlicher Rezeptor-positiver Melanomzellen in vitro hemmen kann.<sup>173</sup>

Das aktuelle Verständnis dieser geschlechtsspezifischen Unterschiede und der genauen Wirkmechanismen von Östrogen bei neurologischen Erkrankungen ist noch sehr begrenzt. Es müssen dringend weitere Studien folgen, um neue Behandlungsstrategien z.B. auf hormoneller oder anti-inflammatorischer Ebene zu entwickeln und so die Therapie von Hirnmetastasen effektiver zu gestalten.

#### 4.3.2 Anzahl der Hirnmetastasen bei Diagnosestellung

Die meisten Hirnmetastasen treten multipel auf, wobei das maligne Melanom nach Patchell et al. die höchste Tendenz haben soll im Verlauf multiple Läsionen zu erzeugen (75% der Melanompatienten).<sup>6; 174</sup> In unserem Patientenkollektiv zeigten 37% der Patienten bei Diagnosestellung eine singuläre Metastase. Auch in der Studie von Meier et al. hatten 41 von 100 Patienten eine einzelne Filia.<sup>161</sup> In der im Dezember 2007 veröffentlichten Studie an 133 Melanompatienten von Hofmann et al. wurden, wie in unserem Patientenkollektiv, 38% nur mit einer Metastase bei Diagnosestellung auffällig.<sup>14</sup> Ob sich im Verlauf multiple Hirnmetastasen entwickelten, wurde in keiner dieser Studien untersucht. Auch in der Autopsiestudie von Amer et al. wird keine Aussage zur Anzahl der Hirnmetastasen getroffen.<sup>175</sup>

In multiplen vorherigen Studien konnte die Anzahl der Hirnmetastasen als unabhängiger Risikofaktor gewertet werden. Patienten mit einer singulären Metastase hatten eine signifikant bessere Prognose.<sup>9; 14; 15</sup>

Dieses konnte in der hier vorliegenden Studie nur teilweise bestätigt werden. Zwar zeigte sich in der univariaten Analyse eine signifikant bessere Überlebenszeiten für Patienten mit einer singulären Metastase, was sich jedoch in der multivariaten Analyse nicht bestätigte.

Nichtsdestotrotz ist die Anzahl der Metastasen ein entscheidender Faktor bei der Planung der Therapie der Hirnmetastasen. Von der Anzahl ist abhängig, ob operativ oder stereotaktisch behandelt werden kann. Nur bei diesen beiden Therapieoptionen wurde bislang ein Langzeitüberleben erreicht.<sup>85; 137; 176</sup> Auch in unserem Patientenkollektiv zeigten nur 2 Patienten ein Überleben von >33 Monaten. Die beiden Patienten wurden entweder mit stereotaktischer Bestrahlung und/oder operativer Metastasektomie behandelt. Beide Patienten hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nur eine singuläre Metastase ohne Anhalt für weitere Metastasen anderer Organe.

### 4.3.3 Therapie der Hirnmetastasierung

Es wurden und werden zwar multiple Studien zur Therapie von Hirnmetastasen im Allgemeinen sowie zur Therapie des malignen Melanoms an sich durchgeführt, allerdings existieren bislang nur sehr wenige randomisierte, kontrollierte Studien, die nur Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms untersuchen und keine Studien mit Evidenzlevel I.<sup>8; 37; 39; 118; 143</sup> Aus diesem Grund gibt es bislang kein offizielles Therapieregime für Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms, sodass eine Studien zu diesem Thema dringend erforderlich sind.<sup>3; 37</sup>

In der vorliegenden Dissertation wurden die Variablen „Keine Therapie oder nur Glukokortikosteroide“, „Nur Ganzhirnbestrahlung“, „operative Metastasektomie oder stereotaktische Bestrahlung“, „Chemotherapie und/oder Immuntherapie“ und das „Ansprechen der Hirnmetastasen auf die primäre Therapie“ untersucht und in der univariaten Analyse als signifikant erachtet. Die einzelnen therapeutischen Optionen werden in den folgenden Kapiteln genauer diskutiert.

Die Patienten, die keine primäre Therapie erhielten wurden mit den Patienten, die nur eine symptomatische Therapie (Glukokortikosteroide) erhielten, in einer Gruppe zusammengefasst. Bei 78% der Patienten wurde primär eine kausale Therapie eingeleitet.

Da die operative Metastasektomie und die Strahlenchirurgie in bisherigen Studien vergleichbar gute Ergebnisse erzielten, wurden auch diese Patientengruppen zusammengefügt.<sup>38; 85; 86; 177</sup>

Wie bereits erwähnt, existiert noch kein standardisiertes Therapieschema für Hirnmetastasen des malignen Melanoms. Das Patientenkollektiv erhielt deshalb eine Reihe von unterschiedlichen Polychemoimmuntherapien, die in einer Gruppe zusammengefasst wurden.

In der vorliegenden Studie überlebten die Patienten, die keine Therapie oder nur eine symptomatische Therapie erhielten, median nur 0,7 Monate. Patienten, die mit einer oder mehreren der oben aufgeführten Therapien behandelt wurden, zeigten mit 6,7 Monaten, signifikant höhere mediane Überlebenszeiten. Auch in der multivariaten Analyse mittels Cox-Regression bestätigte sich eindeutig der Überlebensvorteil von Patienten, bei denen eine oder mehrere der kausalen Therapieoptionen durchgeführt wurden.

Für die in den folgenden Kapiteln beschriebenen Therapieoptionen, wie die Ganzhirnbestrahlung, die operative Metastasektomie, stereotaktische Bestrahlung und auch

die Chemo- und Immuntherapie ergaben sich jeweils in der univariaten Analyse signifikante Überlebensvorteile für die behandelten Patienten. In der multivariaten Analyse bestätigte sich dies aber nicht, sodass davon ausgegangen werden muss, dass eine Kombination mehrerer kausaler Therapien die Prognose signifikant verbessern kann, jedoch aktuell keine der einzelnen Therapieoptionen allein eine signifikante Überlebenszeitverlängerung bewirken kann. Diese Vermutung lässt sich auch durch die genaue Inspektion der beiden Patienten mit Langzeitüberleben bestätigen. Beide waren multimodal behandelt worden (operative Metastasektomie und/oder stereotaktische Bestrahlung, Ganzhirnbestrahlung sowie unterschiedliche Chemotherapie und/oder Immuntherapie).

Auch aus früheren Studien lässt sich erschließen, dass Patienten, die mit Therapiekombinationen behandelt wurden, eine bessere Prognose haben. Die Kombination von WBRT und Operation wurde in multiplen Studien untersucht. Die postoperative Ganzhirnbestrahlung ergab signifikant höhere lokale Kontrollraten, wenn auch keine Überlebenszeitverlängerung.<sup>127; 178; 179</sup> Auch die Kombination von Chemotherapie und Ganzhirnbestrahlung konnte in einigen Studien gute Ergebnisse erzielen.<sup>8; 127; 141; 161; 180; 181</sup>

Fife et al. konnte 2004 beweisen, dass Patienten die mit der Kombination operative Metastasektomie und Ganzhirnbestrahlung (8,9 Monate) therapiert wurden ein signifikant längeres Überleben zeigten, als Patienten, die nur mit Ganzhirnbestrahlung (3,4 Monate) oder nur symptomatischen Maßnahmen (2,1 Monate) behandelt wurden.<sup>182</sup> Hamid, Chandra und Meyer aus Birmingham berichteten 2004 sogar von einem Patienten, der trotz multipler Hirnmetastasen nach einer Kombinationstherapie mit operativer Metastasektomie, Strahlentherapie und Chemotherapie, schon seit 16 Jahren ohne Anhalt von Hirnmetastasen lebt.<sup>123</sup>

Die Prognose verbessert sich demnach sobald eine kausale Therapie durchgeführt wird. Eine Kombinationstherapie kann diesen Effekt verstärken und sollte das Ziel in der Behandlung von Melanompatienten mit Hirnmetastasen sein.

#### **4.3.3.1 Ganzhirnbestrahlung**

Die älteste und am häufigsten untersuchte Methode zur Therapie von Hirnmetastasen im Allgemeinen ist die Ganzhirnbestrahlung (WBRT). Sie wird seit den fünfziger Jahren eingesetzt und gehört auch heute noch zur Standardtherapie bei Hirnmetastasen. Vor allem



30 Gy aufgeteilt auf zehn Fraktionen mit jeweils 3 Gy über zwei Wochen ist das am häufigsten verwendete Schema.<sup>3; 37; 183</sup> Obwohl das Melanom an sich eher ein radioresistenter Tumor ist, erzielt die WBRT in Kombination mit Lokalthherapie, im Sinne einer operativen Metastasektomie teilweise gute therapeutische Ergebnisse.<sup>127; 178; 179; 182; 184</sup> Eine Studie mit 74 Patienten von Buchsbaum et al. konnte einen signifikanten Überlebensvorteil für Melanompatienten, deren Hirnmetastasen entweder allein (mediane ÜZ: 2,3 Monate) oder zusätzlich zu einer lokalen Therapie mit WBRT (8,8 Monate) behandelt wurden, belegen (nur lokale Therapie: 4,8 Monate; keine Therapie: 1,1 Monate).<sup>127</sup> Die Ganzhirnbestrahlung soll im Gegensatz zur stereotaktischen Radiochirurgie und der Operation nicht nur sichtbare Läsionen, sondern auch eventuell vorhandene, aber nicht nachweisbare Mikrometastasen behandeln.

In anderen Studien, wie z.B. von Wronski et al. (2000) konnte allerdings nicht sicher belegt werden, ob eine zusätzliche WBRT einen Überlebenszeitgewinn erzielen kann.<sup>130</sup>

Zusätzlich zu einer Behandlung mit Radiochirurgie soll die Ganzhirnbestrahlung keinen signifikanten Vorteil erbringen.<sup>129; 131; 177; 185-187</sup>

In zwei radiobiologischen Studien von Little et al. und Elkind et al. wurde 1965 und 1973 sogar die Vermutung aufgestellt, dass Melanomzellen bessere Reparaturmechanismen für Strahlenschäden besitzen, als andere Tumorzellen.<sup>184; 188</sup>

Die Ganzhirnbestrahlung allein konnte in einzelnen Studien, wie z.B. von Buchsbaum et al., die Überlebenszeit von ca. 1,1 auf 2,3 Monate verlängern.<sup>127</sup> In weiteren großen Studien mit 180, 102 und 636 Patienten mit hirnmetastasiertem malignem Melanom zeigten sich mediane Überlebenszeiten von 1,7 und 3,4 Monaten sowie maximal 4 Monaten, wenn die Patienten allein mit Ganzhirnbestrahlung und symptomatischer Therapie behandelt wurden.<sup>9; 181; 182</sup> Dies entspricht der durchschnittlichen allgemeinen Überlebenszeit nach der Diagnose von Hirnmetastasen bei malignem Melanom.<sup>37</sup>

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich, dass Patienten, die nur mit WBRT allein (mediane Überlebenszeit: 2,3 Monate) behandelt wurden, signifikant kürzer überlebten, als Patienten, die keine WBRT (2,7 Monate) erhielten. Interessanter Weise zeigte die Kombination von Ganzhirnbestrahlung mit einer der anderen Therapieoptionen, wie Chemo- oder Immuntherapie, Radiochirurgie oder Operation, einen signifikanten Überlebensvorteil für die behandelten Patienten (mediane ÜZ: 7,9 Monate). Mit einer Kombinationstherapie konnte demnach die Überlebenszeit fast verdreifacht werden. In der multivariaten Analyse ergab sich

allerdings keine unabhängige Signifikanz für die einzelnen Therapien bzw. für diese Kombinationstherapie.

Unseren Ergebnissen nach sollte die Ganzhirnbestrahlung nicht als singuläre kausale Therapie angewandt werden, sondern bei Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms nur im Rahmen einer Kombinationstherapie eingesetzt werden.

#### **4.3.3.2 Operative Metastasektomie oder stereotaktische Bestrahlung**

Die chirurgische Exstirpation von Hirnmetastasen wird vor allem bei Patienten mit singulärer Hirnmetastase und solitärer Hirnmetastasierung oder kontrollierter systemischer Melanomerkrankung als Therapie der Wahl angesehen. In mehreren Studien hatte diese Patientengruppe die beste Prognose und es konnte in Einzelfällen sogar ein Langzeitüberleben verzeichnet werden.<sup>3; 9; 176; 189</sup>

In einer Studie von Brega et al. (1990) zeigte sich sogar bei 16% der Patienten, mit operativ behandelten Hirnmetastasen, ein Langzeitüberleben von mehr als drei Jahren. In Einzelfällen kam es zu noch weitaus längeren Überlebenszeiten.<sup>85</sup> Wie bereits erwähnt, wurde von einem Fall berichtet, in dem der Patient trotz multipler Hirnmetastasen nach einer Kombinationstherapie mit operativer Metastasektomie, Strahlentherapie und Chemotherapie, schon seit 16 Jahren ohne Anhalt von Hirnmetastasen lebt.<sup>123</sup>

Die stereotaktische Bestrahlung lieferte in multiplen Studien vergleichbar gute Ergebnisse.<sup>38; 85; 86; 177</sup> In einer deutschen Studie von Muacevic et al. (1999) zeigte sich, dass Radiochirurgie eine ähnlich gute lokale Tumorkontrolle erzielen konnte, wie die chirurgische Exstirpation. Allerdings war hier die mediane Überlebenszeit von Patienten, deren Hirnmetastasen operativ entfernt wurden noch deutlich länger als die von Patienten, deren Hirnmetastasen stereotaktisch bestrahlt wurden (35 vs. 68 Wochen). Von den Autoren wurde dies aber nicht auf die Therapie, sondern auf die systemische Progredienz der Tumorerkrankung zurückgeführt.<sup>138</sup>

Vorteile der chirurgischen Metastasektomie sind Materialgewinnung für die histologische Untersuchung und Mutationsanalyse (z.B. BRAF, c-KIT), sofortige Entlastung eines Masseneffektes, Möglichkeit der Behandlung großer Läsionen und die Therapieoption trotz Vorbestrahlung.<sup>6; 37; 127</sup>

Der größte Vorteil der Radiochirurgie ist die Verkürzung der Liegedauer, gegebenenfalls sogar die Möglichkeit der ambulanten Therapie, die für den Patienten angenehmer und weitaus weniger psychisch belastend erscheint, als die operative Therapie mit Kraniotomie, Vollnarkose und längerer stationärer Aufnahme.<sup>6; 37; 177</sup>

Folgt man neueren Studienergebnissen über Radiochirurgie allein oder als Kombinationstherapie, gewinnt diese Therapieform immer größere Bedeutung.

Stone et al. veröffentlichten 2004 eine Studie, in der Patienten mit hirnmetastasiertem malignen Melanom und chirurgischer Exstirpation oder Radiochirurgie, im Vergleich zu Patienten, die mit WBRT behandelt wurden, einen Überlebensvorteil von 7,3 Monaten aufwiesen.<sup>139</sup>

In unserem Patientenkollektiv wurden 33.7% der Patienten mit operativer Metastasektomie und/oder Strahlenchirurgie behandelt. In der multivariaten Analyse ergab sich zwar kein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten, die mit einer dieser Therapien behandelt wurden, allerdings ergab auch hier die univariate Analyse einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten, die mit stereotaktische Bestrahlung oder operativer Metastasektomie behandelt wurden (mediane Überlebenszeit: 9,0 vs. 2,3 Monate). Zusätzlich befanden sich die 2 Patienten, die ein Langzeitüberleben von fast 3 Jahren aufwiesen, in dieser Gruppe. Hier war, wie in einer Studie von Hamed et al., in der ein Patient trotz multipler Hirnmetastasen ein Langzeitüberleben aufwies, eine Kombinationstherapie mit Operation und/oder stereotaktischer Bestrahlung durchgeführt worden.<sup>123</sup>

Nach allgemeinem Konsens sollte immer eine dieser beiden Therapieformen möglichst in Kombination mit anderen Therapien angestrebt werden. Im Einzelfall kann so sogar ein Langzeitüberleben erzielt werden.

#### **4.3.3.3 Chemo- und Immuntherapie**

Das maligne Melanom wird grundsätzlich nicht nur als relativ Strahlen-, sondern auch als Chemotherapie-resistenter Tumor angesehen.<sup>38; 40; 184; 188</sup> Trotzdem versucht man die Hirnmetastasen auch auf diesem Wege zu bekämpfen. Es werden immer wieder neue Chemo- und Immuntherapeutika hergestellt und erprobt, deren erste Studienergebnisse meist hoffnungsvoll erscheinen, aber bislang ist der therapeutische Durchbruch für Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms noch nicht gelungen.<sup>67; 99; 104; 106; 190</sup>

Viele Patienten, die Hirnmetastasen entwickeln, werden bereits wegen ihrer systemischen Erkrankung chemotherapeutisch behandelt, allerdings ohne ausreichenden Effekt auf eine intrazerebrale Metastasierung. Auch in unserem Patientenkollektiv wurden 57,9 % der Patienten vor dem Auftreten von Hirnmetastasen mit einer Chemo- und/oder Immuntherapie behandelt. Auch hier ergab sich keine Signifikanz in Bezug auf die hirnmetastasenfreie Überlebenszeit. Genauso wenig hatte eine adjuvante Chemo- oder Immuntherapie Einfluss auf die Prognose nach eingetretener Hirnmetastasierung. Der Grund für die geringe Wirksamkeit von Chemotherapeutika sollen die zu geringen Liquorkonzentrationen sein. Diese sollen daraus resultieren, dass Chemotherapeutika entweder wegen ihrer Hydrophilität, Proteinbindung oder ihrer Molekülgröße (>500 Dalton) die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreiten können.<sup>6; 8</sup>

Temozolomid hat eine Molekülgröße von nur 194.15 Dalton und ist, wie auch Fotemustin (315,69 Dalton), lipophil, sodass es Liquorkonzentrationen von bis zu 20% der AUC (Area under the curve) der Plasmakonzentration erreichen kann.<sup>102; 191</sup>

Einzelne Studien belegen geringe Vorteile für die Gabe von systemischer Chemotherapie bei Melanompatienten mit Hirnmetastasen. Zum Beispiel konnten Antonadou et al. in einer randomisierten Phase II-Studie einen Vorteil von WBRT in Kombination mit Temozolomid (mediane ÜZ: 9,6 Monate) im Vergleich zu WBRT alleine (7,0 Monate) belegen.<sup>140</sup> Als Monotherapie zeigten Temozolomid und Fotemustin in einzelnen Studien Ansprechraten von bis zu 24 % bei Patienten mit hirnmetastasiertem malignem Melanom.<sup>96; 101; 103; 146; 176</sup> In anderen Studien konnte kein signifikanter Vorteil für eine Chemo- und/oder Immuntherapie evaluiert werden.<sup>102; 142; 143; 145</sup>

Auch bei den Patienten der Universitätsklinik Düsseldorf zeigte sich in der univariaten Analyse nach Kaplan-Meier ein signifikanter Überlebensvorteil, für Patienten, die eine Chemo- und/oder Immuntherapie erhielten (medianes Überleben: 7,9 Monate). Patienten, die nicht mit einer der beiden oder beiden Therapien behandelt wurden, überlebten median nur zwei Monate.

Wie auch bei den anderen Therapieformen zeigte sich in der multivariaten Analyse keine unabhängige Signifikanz, sodass davon ausgegangen werden muss, dass alleine die Durchführung einer Kombinationstherapie einen signifikanten Überlebensvorteil erbringt (siehe oben).

Nach den sehr positiven Ergebnissen der neuen „targeted therapy“ werden nun auch mehr und mehr Patienten mit Hirnmetastasen in diese Studien eingeschlossen.

In einer Phase-II-Studie konnten Amaravadi et al. 2009 zeigen, dass die Kombination von Temozolomid und dem BRAF-Inhibitor Sorafenib gut verträglich ist und positive Effekte auf die Hirnmetastasen bei Melanompatienten hat.<sup>149</sup>

In eine aktuelle Phase-II-Studie zur Wirksamkeit des selektiven BRAF-Inhibitors GSK2118436 können nun auch Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms eingeschlossen werden.<sup>150</sup> Nach den sehr vielversprechenden Ergebnissen der Phase-II- und Phase-III-Studien mit Ansprechraten von bis zu 80 % bei Patienten mit metastasiertem malignen Melanom ohne Hirnmetastasen, stellt diese Therapieoption nun eine große Hoffnung dar.<sup>7</sup>

Gerade im Bereich der Chemo- und Immuntherapie muss weiterhin ausgiebig Forschungsarbeit geleistet werden, um die aktuell noch sehr limitierten therapeutischen Optionen und somit auch die häufig infauste Prognose für Patienten mit Hirnmetastasen zu verbessern.

#### 4.3.4 Ansprechen auf die primäre Therapie

Das „Ansprechen auf die primäre Therapie“ wurde definiert als Stabilisierung, partielle Remission, komplette Remission oder keine verbliebenen Anzeichen der Erkrankung („no evidence of disease“) während irgendeines Zeitpunktes nach Therapiebeginn. Selbst das Ansprechen auf die primäre Therapie zeigte zwar in der univariaten Analyse einen signifikanten Überlebensvorteil ( $p = 0,001$ ), allerdings ergab sich in der multivariaten Analyse auch hier keine Signifikanz.

1972 postulierte erstmalig Jeffrey A. Gottlieb et al., dass hirnmetastasierte Melanompatienten, die auf eine durchgeführte Therapie ansprachen, eine signifikante Überlebenszeitverlängerung zeigten (medianes Überleben: 131 Tage). Die 25 Patienten, die nicht auf die Therapie ansprachen überlebten hingegen im Mittel nur 17 Tage.<sup>11</sup>

Die These, die 1988 von Spyros Retsas und Anthony R. Gershuny aufgestellt wurde, dass die mediane Überlebenszeit alleine vom Therapieerfolg abhing, nicht aber von der Therapieart, können wir also nur teilweise bestätigen.<sup>13</sup> Zwar konnte keine einzelne Therapie evaluiert

werden, die den anderen signifikant überlegen war, jedoch scheint allein die Durchführung einer oder mehrerer kausaler Therapien, positive prognostische Relevanz zu haben. Wenn eine Therapie durchgeführt wurde, zeigte sich mit einer unabhängigen Signifikanz von  $p < 0,001$  ein niedrigeres Risiko für Patienten, die eine kausale Therapie erhielten, pro Zeiteinheit zu versterben (HR: 0,167) als Patienten, denen keine Therapie verabreicht wurde (vergleiche Abb. 22).

So ergibt sich in unserer Studie, dass selbst Patienten, die nicht auf die durchgeführte Therapie mit Stabilisierung oder Remission reagieren, eine signifikant verlängerte Überlebenszeit aufweisen. Dieses Phänomen könnte durch eine langsamere Progression der Hirnmetastasen unter Therapie zu erklären sein. Daraus folgt die Empfehlung, dass selbst Patienten, die nicht auf die durchgeführte Therapie anzusprechen scheinen, von der Weiterführung der Therapie profitieren können.

#### 4.3.5 Zweitlinientherapie

Ähnliche Ergebnisse lassen sich für die Entscheidung für eine Zweitlinientherapie heranziehen. 34,7% unseres Patientenkollektivs erhielten eine kausale Therapie der zweiten Linie, wie z.B. Strahlen- oder eine Chemo-/Immuntherapie, wobei 9,5% des Gesamtkollektivs auf die Zweitlinientherapie ansprachen. Auch hier zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Überlebensvorteil ( $p \leq 0,001$ ) für die Patienten, die auf die Zweitlinientherapie ansprachen (mediane Überlebenszeit: 13,6 Monate) im Vergleich zu Patienten, die nicht ansprachen (7,3 Monate). Patienten, die keine Zweitlinientherapie oder nur Glukokortikosteroide erhielten, überlebten median nur 2 Monate. Bisher existieren keine weiteren Studien, die zwischen primärer Therapie und der Therapie der zweiten Linie unterscheiden, sodass hier kein Vergleich mit anderen Studienergebnissen erfolgen kann.

Auch bei der Planung der Therapie der zweiten Linie, sollten diese Ergebnisse immer bedacht werden. Durch eine kausale Zweitlinientherapie kann das Überleben von Patienten mit Hirnmetastasen signifikant verlängert werden.

Keine Signifikanz ergab sich für das Alter bei primärer Diagnose ( $p = 0,282$ ), für die Lokalisation des Primärtumors ( $p = 0,450$ ), den Clark-Level ( $p = 0,444$ ), die Tumordicke nach Breslow ( $p = 0,127$ ), das Vorhandensein anderer Fernmetastasen ( $p = 0,120$ ), das Patientenalter bei der Diagnose Hirnmetastasierung ( $p = 0,243$ ), die Symptomatik der Hirnmetastasierung ( $p = 0,742$ ) und eine vorangegangene Chemo- und/oder Immuntherapie ( $p = 0,292$ ). Aus diesem Ergebnis kann geschlossen werden, dass sobald eine Hirnmetastasierung vorliegt, die Prognose nur noch durch diese beeinflusst wird und nur durch eine effektive Therapie dieser günstig beeinflusst werden kann.

#### 4.3.6 Zusammenfassung

Nach der Diagnose der Hirnmetastasierung ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 3,8 Monaten. Dieser Wert entspricht der durchschnittlichen Überlebenszeit nach Auftreten von Hirnmetastasen im Rahmen der Melanomerkrankung früherer Studien und führt uns erneut die infauste Prognose von Patienten in diesem Stadium der Erkrankung vor Augen.<sup>14; 37; 161</sup>

Insgesamt haben Frauen eine signifikant bessere Prognose als Männer. Die Ursache für dieses Phänomen ist ungeklärt. Man geht davon aus, dass anti-inflammatorische Effekte des Östrogens ursächlich sein könnten.<sup>14; 170-173</sup> Hier sollten dringend weitere Studien ansetzen, um neue Behandlungsstrategien z.B. auf hormoneller oder anti-inflammatorischer Ebene zu entwickeln und so die Therapie von Hirnmetastasen effektiver zu gestalten.

Vor allem die Durchführung einer kausalen Therapie kann die Prognose von Melanompatienten signifikant verbessern. Ob die Hirnmetastasen symptomatisch sind, wie viele Hirnmetastasen vorhanden sind, welche Therapie durchgeführt wird und ob die Patienten klinisch auf die Therapie ansprechen, ist hierbei nicht von Relevanz. Die Prognose verbessert sich sobald eine kausale Therapie durchgeführt wird und Kombinationstherapien scheinen diesen Effekt verstärken zu können.

Wenn es der Allgemeinzustand des Patienten zulässt, sollte also primär immer versucht werden, eine multimodale, kausale Therapie einzuleiten. Selbst, wenn der Patient klinisch oder bildmorphologisch nicht den Eindruck macht, auf die Therapie anzusprechen, scheint allein die Durchführung einer kausalen Therapie einen Benefit zu erzielen.

Gerade die Ganzhirnbestrahlung sollte nicht als singuläre kausale Therapie angewandt werden sondern nur im Rahmen einer Kombinationstherapie eingesetzt werden, da es ansonsten sogar zu einer Verkürzung der Überlebenszeit kommen könnte.

Sobald eine Hirnmetastasierung vorliegt, sollte diese im Vordergrund der Therapieplanung stehen. Die Prognose wird ab diesem Zeitpunkt nur noch durch die vorhandenen Hirnmetastasen beeinflusst und kann nur durch eine effektive Therapie dieser günstig beeinflusst werden kann. Weder die Primärtumorparameter noch eine vorherige Chemo- oder Immuntherapie oder das Vorhandensein anderer Metastasen haben dann noch Einfluss auf die Überlebenszeit. Die Anzahl der Hirnmetastasen ist zwar in der statistischen Analyse nicht signifikant, nichtsdestotrotz hängt die gesamte Planung der Therapie von ihr ab. Von der Anzahl der Hirnmetastasen ist zum Beispiel abhängig, ob operativ oder stereotaktisch behandelt werden kann.

In unserem Patientenkollektiv befanden sich zwei Patientinnen mit einem Langzeitüberleben von mindestens 33,3 und 35,1 Monaten. Beide waren weiblich, hatten nur eine singuläre Hirnmetastase und erhielten eine multimodale Therapie (operative Metastasektomie, Chemotherapie mit Fotemustin, Ganzhirnbestrahlung). Eine der Patientinnen lebte bei Beendigung der Datenerfassung noch. Diese wies im Gegensatz zur Anderen keine weiteren Fernmetastasen auf und hatte zusätzlich Temozolomid und eine stereotaktische Bestrahlung erhalten.

Wie an diesen und weiteren Einzelfallberichten erkennbar, sollte man, auch bei vermeintlich infauster Prognose nicht die Hoffnung verlieren und wenn möglich versuchen mit einer umfangreichen, multimodale Therapie auch diese Erkrankung effektiv zu kontrollieren.

Es wird deutlich, dass die aktuellen therapeutischen Strategien unbefriedigende Ergebnisse erzielen und dringend weitere Studien benötigt werden, um neue Therapieformen zu etablieren. Vor allem im Bereich der Chemo- und Immuntherapie muss weiterhin ausgiebig Forschungsarbeit geleistet werden, um die aktuell noch sehr limitierten therapeutischen Optionen zu verbessern. Die bereits mehrfach erwähnten aktuellen Studien zu selektiven BRAF-Inhibitoren, wie z.B. GSK2118436, zeigen hoffnungsvolle Ergebnisse bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom mit Ansprechraten von bis zu 80%.<sup>7; 149</sup> Aktuell können nun auch Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms in eine Phase-II-Studie zur Wirksamkeit dieses selektiven BRAF-Inhibitors eingeschlossen werden.<sup>150</sup> Diese und andere neue zielgerichtete Therapien („targeted therapy“) stellen eine ausgesprochen hoffnungsvolle



Alternative zu den eher unbefriedigenden Ergebnissen der früheren Therapieoptionen dar. Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms sollten, falls eine passende Studie existiert, unbedingt im Rahmen dieser behandelt werden. Es müssen dringend weitere Studien folgen, um eine bessere Prognose für dieses Patientenkollektiv zu erzielen.

#### 4.4 Zeitraum von primärer Diagnose bis zum Exitus letalis

Um die Beobachtung zu vervollständigen, wird nun noch die Gesamtzeit von primärer Diagnose bis zum Exitus letalis diskutiert. Die Überlebenszeit von Melanompatienten im Allgemeinen wurde schon etliche Male untersucht. Das Besondere unseres Patientenkollektivs ist, dass nur Patienten in die Auswertung eingingen, die im Verlauf ihrer Erkrankung Hirnmetastasen entwickelt hatten. Von großem Interesse ist hierbei, ob die Gesamtüberlebenszeit von der Primärdiagnose bis zum Exitus letalis überhaupt durch die Therapie der Hirnmetastasierung beeinflusst werden kann.

Nach den Leitlinien der DDG, beträgt die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate im Gesamtkollektiv aller Melanompatienten ca. 75-80%. Die wichtigsten prognostischen Faktoren beim primären malignen Melanom ohne Metastasen sind die vertikale Tumordicke nach Breslow, das Vorhandensein einer histologisch erkennbaren Ulzeration, die Mitoserate des Primärmelanoms, der Nachweis von Mikrometastasen in der Wächterlymphknotenbiopsie, das Geschlecht und die Tumorlokalisation. Der Invasionslevel nach Clark wird in der neuen AJCC-Klassifikation von 2009 nicht mehr als relevanter prognostischer Parameter gewertet.<sup>3</sup> Die Prognose bei bereits aufgetretener Fernmetastasierung wird immer noch als infaust angesehen. Die mediane Überlebenszeit nach Fernmetastasierung im Allgemeinen liegt ohne Behandlung zwischen 6 und 9 Monaten.<sup>3; 19; 87</sup>

Der gesamte Zeitraum von der primären Diagnose bis zum Exitus letalis der Melanompatienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Hirnmetastasen entwickelten, betrug im Mittel 3,1 Jahre.

Auffällig ist, dass sich, schon in der univariaten Analyse die gleichen Risikofaktoren, wie für den Zeitraum von der primären Diagnose bis zur Hirnmetastasierung, als signifikant herausstellten. Das Alter bei der primären Diagnose, die Lokalisation des Primärtumors, der Clark-Level und die Tumordicke nach Breslow waren sowohl im Zeitraum von primärer

Diagnose bis zur Hirnmetastasierung, als auch von der primären Diagnose bis zum Exitus letalis als signifikant zu werten. Die einzigen zusätzlichen signifikanten Risikofaktoren in der univariaten Analyse waren ein hohes Lebensalter ( $\geq 60$ ) und auch ein niedriges ( $< 40$ ) Lebensalter bei der Diagnose der Hirnmetastasen. Patienten im mittleren Lebensalter (40-49) hatten hier eine signifikant bessere Prognose.

#### 4.4.1 Tumordicke nach Breslow

Nach allgemeinem Konsens soll die Tumordicke nach Breslow bei Exzision, das heißt das vertikale Wachstum des Melanoms, die größte prognostische Relevanz im Verlauf der Melanomerkrankung haben.<sup>19; 34</sup> Das Risiko der Metastasierung ist vor allem vom Wachstum der Primärläsion abhängig. Es existieren sogar genaue Daten zur Prognose für Patienten mit den unterschiedlichen Tumordicken bei Primärdiagnose. So liegt die 10-JÜR für Patienten der 2008 AJCC Melanoma Staging Database mit Melanomen der Tumordicken  $\leq 1,0$  mm bei ca. 92%. Bei Tumordicken zwischen 1,01-2,0 mm beträgt sie ca. 80%, zwischen 2,01-4,0 mm ca. 63% und bei der größten Tumordickenklasse von über 4 mm liegt sie nur noch bei 50%.<sup>34</sup> Es besteht also ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen Tumordicke und Überlebenszeit, sodass die beste Therapie des Melanoms die frühzeitige und komplette Exzision des Primärtumors ist.

Die mediane Tumordicke der Primärtumoren bei Patienten mit Hirnmetastasierung betrug in unserem Patientenkollektiv 2,5 mm, wobei die geringste TD bei 0,45 mm und die höchste Tumordicke bei 20 mm lagen.

Die mediane Tumordicke nach Breslow erwies sich in der multivariaten Analyse als einziger, unabhängiger, signifikanter Risikofaktor für das Gesamtüberleben.

Weder die primäre Therapie, noch die Zweitlinientherapie bei bereits stattgehabter Hirnmetastasierung beeinflussen also das Gesamtüberleben Melanompatienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Hirnmetastasen entwickelten. Nur die Länge des Zeitraums von der primären Diagnose bis zur Hirnmetastasierung scheint relevant für die Gesamtüberlebenszeit der Patienten zu sein.

Es kann also nur durch eine effektive Primär- und Sekundärprävention ein signifikant längeres Überleben bei Melanompatienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Hirnmetastasen entwickeln,

gesichert werden. Es kann von Glück gesprochen werden, dass sich die Prognose nach Diagnosestellung weltweit langsam, aber kontinuierlich verbessert. Melanome werden immer früher und mit geringeren Tumordicken diagnostiziert. 1976 betrug die mediane Tumordicke nach Breslow bei Diagnosestellung noch 1,81 mm. Im Jahre 2000 lag sie im Mittel nur noch bei 0,53 mm.<sup>19</sup> Wie bereits mehrfach erwähnt, sollte also der Schwerpunkt auf Aufklärungskampagnen und die Früherkennung von Melanomen liegen. Nur so kann einer Hirnmetastasierung und somit einer infausten Prognose effektiv vorgebeugt werden.

#### 4.4.2 Alter bei Diagnose Hirnmetastasen

Der einzige zusätzliche Risikofaktor, der sich in der univariaten Analyse mit einer Signifikanz darstellte, war das Alter bei der Diagnose der Hirnmetastasierung. Hier zeigte sich, wie bei dem bereits zuvor diskutierten Alter bei primärer Diagnose ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten im mittleren Lebensalter. Da das Alter bei Diagnose der Hirnmetastasen grob mit dem Alter bei primärer Diagnose korrelierte, zeigten sich hier sehr ähnliche Ergebnisse. Diese wurden bereits in Kapitel 4.2.1 diskutiert.

### 4.5 Zusammenfassung

Während der Zeit vom 01.01.1990 bis zum 31.12.2007 wurde bei insgesamt 95 Patienten, an der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, eine Hirnmetastasierung des malignen Melanoms diagnostiziert.

Das Patientenkollektiv wies ein Geschlechterverhältnis von 6:4 auf, wobei deutlich mehr Männer als Frauen betroffen waren. Das mediane Alter der Männer bei Diagnosestellung der Hirnmetastasen war 59 Jahre, das der Frauen 52. Die epidemiologischen Ergebnisse des Düsseldorfer Kollektivs spiegeln insgesamt die Ergebnisse der aktuellen Weltliteratur wider.<sup>19:</sup>  
<sup>37</sup> Zwar ist bei Primärdiagnose des malignen Melanoms das weibliche Geschlecht durchschnittlich häufiger betroffen, aber die deutlich erhöhte Prävalenz der Melanomerkrankung in Stadium III und IV bei männlichen Patienten (23,3% und 9,2%) im

Gegensatz zu weiblichen Patienten mit nur 21,9% und 5,4%, korreliert mit den Ergebnisse der vorliegenden Dissertation.<sup>2</sup>

Der mediane Zeitraum zwischen der primären Diagnose und dem Auftreten von Hirnmetastasen lag bei 2,4 Jahren. Dieses Ergebnis entspricht denen früherer Studien, die eine mediane Latenz von 2 bis 2,8 Jahren ergaben.<sup>37; 161</sup> Mehr als 50 % der Patienten unseres Patientenkollektivs entwickelten innerhalb der ersten 5 Jahre eine Hirnmetastasierung, sodass wir den Richtwerten der aktuellen Leitlinien, bezüglich der intensivierten Nachsorge in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung, nur zustimmen können.<sup>3</sup> Für das hirnmetastasenfreie Intervall zeigte sich in unserem Patientenkollektiv allein die Tumordicke nach Breslow als unabhängiger Prognosefaktor. Auch bei der Melanomerkrankung im Allgemeinen gilt die vertikale Tumordicke nach Breslow als der wichtigste Prognoseparameter. Es besteht ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen Tumordicke und der Länge des metastasenfreien Intervalls. Im Düsseldorfer Patientenkollektiv hatten Patienten mit Melanomen der Tumordicken  $\leq 1$  mm (4,2 Jahre) und 1,01 – 2 mm (4,5 Jahre), eine signifikant bessere Prognose, als Patienten mit Melanomen der Tumordicken 2,01 – 4 mm (2,1 Jahre) und  $> 4$  mm (2,7 Jahre). Die deutlich schlechteste Prognose wiesen Patienten auf, bei denen keine Bestimmung der Tumordicke möglich war (0,3 Jahre). In diese Gruppe fielen auch Patienten mit unbekanntem Primarius. Ähnlich wie in unserer Untersuchung (15,8%), fallen, der aktuellen Literatur zufolge, 10 – 20% aller Hirnmetastasen auf, ohne dass ein Primärtumor bekannt ist.<sup>6; 120</sup>

Auch der Clark-Level zeigte in der univariaten Überlebensanalyse eine statistische Signifikanz mit deutlich schlechterer Prognose für Melanome mit unbekanntem Clark-Level (0,3 Jahre) und den Levels IV und V (2,2 Jahre vs. 3,8 Jahre bei CL III), aber in der multivariaten Analyse blieb nur die Tumordicke als Prognoseparameter für den Zeitraum von der primären Diagnose bis hin zur Hirnmetastasierung signifikant.

Für die Nachsorge ergibt sich daraus, dass diese sich, wie in den Leitlinien empfohlen, vor allem nach der Tumordicke richten sollte.<sup>34</sup> Der Clark-Level sollte nur bei grenzwertigen Tumordicken in die Planung der Nachsorge mit einbezogen werden. Entscheidend kann der Clark-Level bei der Wahl der bildgebenden Maßnahmen, vor allem bei der Entscheidung, ob eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie des Schädels im Rahmen der Nachsorgen ein sinnvolles Diagnostikum ist. Bei Patienten mit einem Clark-Level von I und II ohne neurologische Symptome kann also ohne Bedenken auf diese Untersuchungen verzichtet werden.

Patienten mit unbekanntem Primarius (CUP) und somit unbekannter Tumordicke, Lokalisation und Clark-Level sollten einer sehr engmaschigen und sorgfältigen Nachsorge unterzogen werden. Auch nach kürzester Zeit muss hier bereits mit einer Hirnmetastasierung gerechnet werden.

Die adjuvante Chemotherapie ist nach Leitlinien, auch bei Hochrisiko-Melanomen, nicht mehr indiziert. Sie ergab für die behandelten keinen signifikanten Vorteil im Vergleich zu unbehandelten Patienten<sup>3; 163; 164; 192</sup> Auch die adjuvante Immuntherapie mit z.B. Bacille Calmette Guerin (BCG), Megestrol, Interleukin-2 u.a. erzielte in multiplen Studien keinen signifikanten Überlebensvorteil.<sup>74; 83; 84; 165; 193</sup> In unserem Patientenkollektiv wurden alle adjuvanten Therapien zusammengefasst und führten auch hier zu keinem signifikanten Vorteil für die behandelten Patienten. Bislang ist Interferon-alpha 3 x 3 Mio. IE/Woche s.c. über 18 Monate, gemäß Leitlinien, die einzige Substanz in der adjuvanten Immuntherapie, die bei Hochrisikopatienten (TD >1,5 mm) einen signifikanten Vorteil für die Behandelten erbrachte. In multiplen Studien konnte eine Verlängerung des metastasenfreen Intervalls festgestellt werden und in einzelnen Studien zeigte sich sogar ein Trend zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.<sup>3; 67; 68; 166</sup> Diese Therapie sollte, gemäß der Leitlinien der DDG, Patienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko (TD >1,5 mm) angeboten werden. Bisher ist nicht klar, ob eine längere Therapiedauer, eine Hochdosis-Therapie mit 5 x 20 Mio. Einheiten/m<sup>2</sup>/Woche i.v. über vier Wochen gefolgt von 3 x 10 Mio. IE m<sup>2</sup>/Woche für 11 Monate Interferon-alpha s.c. oder pegyliertes IFN-alpha zu besseren Ergebnissen führt.<sup>71; 79-81</sup>

In unserem Patientenkollektiv war bei 35,8% der primäre Ort der Metastasierung das Gehirn, sodass auch bei Nichtvorhandensein anderer Metastasen immer mit einer Hirnmetastasierung gerechnet werden muss.

Nach der Diagnose der Hirnmetastasierung ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 3,8 Monaten. Dieser Wert entspricht der durchschnittlichen Überlebenszeit nach Auftreten von Hirnmetastasen im Rahmen der Melanomerkrankung früherer Studien und führt uns erneut die infauste Prognose von Patienten in diesem Stadium der Erkrankung vor Augen.<sup>14; 37; 161</sup>

Insgesamt haben Frauen eine signifikant bessere Prognose als Männer. Die Ursache für dieses Phänomen ist ungeklärt. Wie auch in unserem Patientenkollektiv überwog die Anzahl der männlichen Patienten (58%) mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms in den meisten vorangegangenen Studien.<sup>11; 14; 161</sup>

In der multivariaten Analyse der vorliegenden Dissertation zeigte sich eine unabhängige prognostische Signifikanz für das Geschlecht. Das männliche Geschlecht zeigte ein >100% höheres Risiko pro Zeiteinheit nach der Diagnose der Hirnmetastasen zu versterben (Medianes Überleben: 3,1 Monate) als das weibliche Geschlecht (Medianes Überleben: 7,8 Monate). Somit können wir die Vermutung von Gottlieb et al, sowie die Frage: „Better Prognosis for Women?“ von Hofmann et al. bestätigen.<sup>11; 14</sup> Das weibliche Geschlecht ist tatsächlich ein unabhängiger positiver Prognosefaktor in Bezug auf die Überlebenszeit bei Patienten mit einem hirnmetastasierten malignen Melanom. Dieses Phänomen wurde für die Melanomerkkrankung im Allgemeinen bereits mehrfach beschrieben.<sup>36; 160; 167</sup> Die Ursache dieser geschlechtsspezifischen prognostischen Unterschiede ist jedoch noch ungeklärt. Unterschiede der Blut-Hirn-Schranke, eine neuroprotektive Wirkung von Östrogen sowie antiinflammatorische Effekte des Östrogens durch direkte Modulation der Zytokinexpression (z.B. IFN-gamma und IL-12) werden diskutiert.<sup>169-173</sup> Nishino et al. konnten 1998 beweisen, dass Östrogen eine protektive Wirkung nach chemisch induzierter Hypoxie auf das Gehirn hat, wohingegen Testosteron die Vulnerabilität des ZNS verstärken soll.<sup>172</sup> Besonders interessant aber ist der Effekt von 17 $\beta$ -Östradiol. 2001 konnte durch Kanda et al. bewiesen werden, dass 17 $\beta$ -Östradiol durch Inhibition von IL-8, das Wachstum menschlicher Rezeptor-positiver Melanomzellen *in vitro* hemmen kann.<sup>173</sup> Das aktuelle Verständnis dieser geschlechtsspezifischen Unterschiede und der genauen Wirkmechanismen von Östrogen bei neurologischen Erkrankungen ist noch sehr begrenzt. Es müssen dringend weitere Studien folgen, um neue Behandlungsstrategien z.B. auf hormoneller oder anti-inflammatorischer Ebene zu entwickeln und so die Therapie von Hirnmetastasen effektiver zu gestalten.

Auch die Durchführung einer Therapie der ersten (6,7 vs. 0,7 Monate) und zweiten Linie (9,3 vs. 2 Monate) konnte einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber keiner oder nur symptomatischer Therapie mittels Glukokortikosteroiden erzielen. Jede einzelne der durchgeführten Therapien zeigte in den univariaten Analysen einen Überlebensvorteil. Bei 78% der Patienten wurde primär eine kurative Therapie eingeleitet. Bei 33,7% fiel der Entscheid zur operativen oder stereotaktischen Therapie (9 vs. 2,3 Monate), 50,5% erhielten eine Chemo- und oder Immuntherapie (7,9 vs. 2 Monate), und eine Ganzhirnbestrahlung wurde bei 51,6% der Fälle durchgeführt. Diese Therapie ist die älteste und am häufigsten untersuchte Methode, aber wird im Rahmen der Therapie des malignen Melanoms weiterhin kontrovers diskutiert.<sup>9; 186; 187</sup> Auch in unserem Patientenkollektiv zeigte sich, dass die Ganzhirnbestrahlung, in Kombination mit einer der anderen Therapien (mediane ÜZ: 7,9 Monate), einen signifikanten Überlebensvorteil in der univariaten Analyse brachte. Patienten,

die nur mit WBRT allein (mediane ÜZ: 2,3 Monate) behandelt wurden, wiesen sogar eine kürzere ÜZ auf als Patienten, die keine WBRT (mediane ÜZ: 2,7 Monate) erhielten.

In der multivariaten Analyse ergab sich für keine dieser Therapieformen eine unabhängige Signifikanz, sodass es irrelevant zu sein scheint, welche Therapie der Hirnmetastasen im Einzelnen durchgeführt wird. Sogar, ob die Patienten auf die Therapie ansprechen, erwies sich in der multivariaten Analyse nicht als signifikant. Auch die Symptomatik der Hirnmetastasen oder das Vorhandensein zusätzlicher Fernmetastasen, hatte keine prognostische Relevanz.

Vor allem die Durchführung einer kausalen Therapie kann also die Prognose von Melanompatienten signifikant verbessern. Ob die Hirnmetastasen symptomatisch sind, wie viele Hirnmetastasen vorhanden sind, welche Therapie durchgeführt wird und ob die Patienten klinisch auf die Therapie ansprechen, ist hierbei nicht von Relevanz. Die Prognose verbessert sich sobald eine kausale Therapie durchgeführt wird und Kombinationstherapien scheinen diesen Effekt verstärken zu können. Unseren Daten zufolge, sollte gerade die Ganzhirnbestrahlung nicht als singuläre kausale Therapie angewandt werden sondern nur im Rahmen einer Kombinationstherapie eingesetzt werden. Betrachtet man diese Ergebnisse, sollte, sofern es der Allgemeinzustand des Patienten zulässt, immer versucht werden eine multimodale, kausale Therapie einzuleiten. Selbst, wenn der Patient klinisch oder bildmorphologisch nicht den Eindruck macht, auf die Therapie anzusprechen, scheint die Durchführung einer kausalen Therapie einen Benefit für den Patienten zu erzielen.

Die Anzahl der Hirnmetastasen ist zwar in der statistischen Analyse nicht signifikant, nichtsdestotrotz hängt die gesamte Planung der Therapie von ihr ab. Von der Anzahl der Hirnmetastasen ist zum Beispiel abhängig, ob operativ oder stereotaktisch behandelt werden kann.

Sobald eine Hirnmetastasierung vorliegt, sollte diese im Vordergrund der Therapieplanung stehen. Die Prognose wird ab diesem Zeitpunkt nur noch durch die vorhandenen Hirnmetastasen beeinflusst und kann nur durch eine effektive Therapie dieser günstig beeinflusst werden kann. Weder die Primärtumorparameter noch eine vorherige Chemo- oder Immuntherapie oder das Vorhandensein anderer Metastasen haben dann noch Einfluss auf die Überlebenszeit.

In unserem Patientenkollektiv befanden sich zwei Patientinnen mit einem Langzeitüberleben von ca. drei Jahren. Beide Patientinnen waren weiblich, hatten nur eine singuläre Hirnmetastase und erhielten eine multimodale Therapie (operative Metastasektomie,

Chemotherapie mit Fotemustin, Ganzhirnbestrahlung). Eine der Patientinnen lebte bei Beendigung der Datenerhebung noch. Diese wies im Gegensatz zur Anderen keine weiteren Fernmetastasen auf, hatte zusätzlich Temozolomid und eine stereotaktische Bestrahlung erhalten. Wie an diesen und weiteren Einzelfallberichten erkennbar, sollte man, auch bei vermeintlich infauster Prognose nicht die Hoffnung verlieren und wenn möglich versuchen mit einer umfangreichen, multimodale Therapie auch diese Erkrankung effektiv zu kontrollieren.

Nichts desto trotz wird deutlich, dass die aktuellen therapeutischen Strategien unbefriedigende Ergebnisse erzielen und dringend weitere Studien benötigt werden, um neue Therapieformen zu etablieren. Vor allem im Bereich der Chemo- und Immuntherapie muss weiterhin ausgiebig Forschungsarbeit geleistet werden, um die aktuell noch sehr limitierten therapeutischen Optionen zu verbessern. Die bereits mehrfach erwähnten aktuellen Studien zu selektiven BRAF-Inhibitoren, wie z.B. GSK2118436, zeigen hoffnungsvolle Ergebnisse bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom mit Ansprechraten von bis zu 80%.<sup>7; 149</sup> Aktuell können nun auch Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms in eine Phase-II-Studie zur Wirksamkeit dieses selektiven BRAF-Inhibitors eingeschlossen werden.<sup>150</sup> Diese und andere neue zielgerichtete Therapien („targeted therapy“) stellen eine ausgesprochen hoffnungsvolle Alternative zu den eher unbefriedigenden Ergebnissen der früheren Therapieoptionen dar. Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms sollten, falls eine passende Studie existiert, unbedingt im Rahmen dieser behandelt werden. Es müssen dringend weitere Studien folgen, um eine bessere Prognose für dieses Patientenkollektiv zu erzielen.

Der Zeitraum von der Erstdiagnose und dem letalen Ausgang der Melanomerkrankung betrug median 3,1 Jahre. Der einzige Parameter mit entscheidendem Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit war hier wieder die Tumordicke nach Breslow. Weder die primäre noch die sekundäre Therapie der Hirnmetastasen hatte einen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit.

Da nach allgemeinem Konsens die Tumordicke nach Breslow, das heißt das vertikale Wachstum des Primärtumors bei Exzision, für den Verlauf der Melanomerkrankung die größte prognostische Relevanz haben soll, kann nur durch eine effektive Primär- und Sekundärprävention ein signifikant längeres Überleben der Melanompatienten gesichert werden.<sup>34</sup>

Im hier präsentierten Patientenkollektiv befanden sich 15 Patienten mit sogenannten „low-risk-Melanomen“. In einem Fall trat bei einer Tumordicke von nur 0,45 mm eine zentralnervöse



Metastasierung auf. In einem weiteren Fall trat nach einem metastasenfrem Intervall von 16 Jahren plötzlich eine Hirnmetastasierung auf.

Hier zeigt sich eindeutig, dass gerade bei geringen Tumordicken, eine engmaschige Nachsorge keinesfalls sinnlos ist und dass auch, bei als low-risk-Melanomen angesehenen, Primärtumoren noch nach etlichen Jahren und auftretender neurologischer Symptomatik immer an eine Hirnmetastasierung gedacht werden muss.

Der Schwerpunkt in der Melanombehandlung sollte auf Aufklärungskampagnen und der Früherkennung von Melanomen gesetzt werden. Nur so kann einer Hirnmetastasierung und damit einer infausten Prognose von Melanompatienten vorgebeugt werden.

## 5 Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Dissertation ist die epidemiologische Datenaufarbeitung von Patienten der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, bei denen in der Zeit vom 01.01.1990 bis zum 31.12.2007 Hirnmetastasen eines malignen Melanoms diagnostiziert wurden. Insbesondere wurde die Epidemiologie und die verschiedenen Zeiträume von der primären Diagnose des malignen Melanoms und der Hirnmetastasierung bis zum Exitus letalis auf prognostisch relevante Faktoren untersucht.

Das Patientenkollektiv wies ein Geschlechterverhältnis von 6:4 auf, wobei deutlich mehr Männer als Frauen betroffen waren. Das mediane Alter bei der Diagnosestellung der Hirnmetastasierung lag bei den Männern bei 59 Jahren und bei den Frauen bei 52 Jahren. Der mediane Zeitraum zwischen der primären Diagnose und dem Auftreten von Hirnmetastasen lag bei 2,4 Jahren. In diesem Zeitraum zeigte sich allein die Tumordicke nach Breslow als unabhängiger Prognosefaktor für die Entstehung von Hirnmetastasen. Für eine adjuvante Chemo- und/oder Immuntherapie ergab sich keine signifikante Relevanz in Hinblick auf das hirnmetastasenfreie Intervall.

Bei 35,8% der Patienten war der primäre Ort der Fernmetastasierung das Gehirn oder es wurden gleichzeitig Hirnmetastasen und Fernmetastasen anderer Lokalisation diagnostiziert.

Ab dem Zeitpunkt der Diagnose der Hirnmetastasierung betrug das mediane Überleben 3,8 Monate. Wie schon in früheren Studien vermutet, wies das weibliche Geschlecht einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber dem männlichen Geschlecht auf. Im Gegensatz zu einer nur symptomatischen oder keiner Therapie konnten kausale Therapien der ersten und zweiten Linie signifikante Überlebensvorteile erzielen. Jede einzelne der durchgeführten Therapien zeigte in den univariaten Analysen einen Überlebensvorteil. In der multivariaten Analyse war die Therapieart und ob die Patienten auf die Therapie ansprachen nicht relevant. Auch das Vorhandensein zusätzlicher Fernmetastasen hatte keine prognostische Relevanz. In zwei Fällen konnte ein Langzeitüberleben von ca. 3 Jahren nach Hirnmetastasierung verzeichnet werden. Bei diesen Patienten wurde eine Kombinationstherapie durchgeführt, welche in beiden Fällen eine operative Metastasektomie oder stereotaktische Bestrahlung beinhaltete.

Der mediane Zeitraum von der Erstdiagnose des malignen Melanoms und dem letalen Ausgang der Melanomerkrankung betrug 3,1 Jahre. In den statistischen Analysen ergab sich,

weder für die adjuvante Chemo- und / oder Immuntherapie noch für die Therapie der Hirnmetastasen, ein signifikanter Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit.

Allein die Tumordicke nach Breslow des Primärtumors zeigte hier eine signifikante prognostische Relevanz für die Gesamtüberlebenszeit.

Diese Ergebnisse stimmen mit der verfügbaren Literatur überein.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	=	Abbildung
AJCC	=	American Joint Committee of Cancer
al.	=	altera
AUC	=	area under the curve
BCNU	=	bis-chloronitrosourea
BCG	=	Bacille Calmette Guérin
BRAF	=	rapidly growing fibrosarcoma or rat fibrosarcoma bzw. v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
ca.	=	circa
CCNU	=	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea
cCT	=	craniale Computertomographie
Cdkn2a	=	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
Cdkn2b	=	cyclin-dependent kinase inhibitor 2B
Chemo	=	Chemotherapie
c-KIT	=	v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog (Tyrosinkinase KIT)
CL	=	Clark-Level
cm	=	centimeter
CT	=	Computertomographie
CTLA-4	=	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
CUP	=	Cancer of unknown primary
d	=	die
DDG	=	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DKG	=	Deutsche Krebsgesellschaft
DNS	=	Desoxyribonucleinsäure

DTIC	=	Dacarbazin
EGFR	=	epidermal growth factor receptor
ELND	=	elective lymph node dissection
Erb-B <sub>2</sub>	=	erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2
FAMMM	=	familiäre atypische multiple Muttermal und Melanom
FGFR	=	Fibroblast growth factor receptor
GKS	=	Glukokortikosteroide
GhB	=	Ganzhirnbestrahlung
Gy	=	Gray
HGF	=	hepatocyte growth factor
HHHUD	=	Hautklinik der Heinrich Heine Universität Düsseldorf
HM	=	Hirnmetastasen
HR	=	Hazard Ratio
IE	=	Injektionseinheiten
IFN	=	Interferon
IL	=	Illinois
IL	=	Interleukin
is	=	in situ
i.v.	=	intravenös
J	=	Jahre
jr.	=	junior
KI	=	Konfidenzintervall
Kum.	=	kumulativ
LDH	=	Lactatdehydrogenase
LK	=	Lymphknoten
LMM	=	Lentigo maligna Melanom
MA	=	Massachusetts

mg	=	Milligramm
MGd	=	Motexafin Gadolinium
Mio.	=	Millionen
m	=	Meter
mm	=	Millimeter
MRT	=	Magnetresonanztomographie
MV	=	missing value, fehlender Wert
n	=	Anzahl
NA	=	nicht anwendbar
Nov.	=	November
NRW	=	Nordrhein-Westfalen
NSCLC	=	non small cell lung cancer
p	=	probability
PET	=	Positronenemissionstomographie
ras	=	Rat sarcoma (Proto-Onkogen)
R0-Resektion	=	Entfernung des Tumors im Gesunden. In der Histopathologie kein Tumorgewebe im Resektionsrand nachweisbar.
s.c.	=	subcutan
sh.	=	siehe
SLND	=	Sentinal lymph node dissection
s.o.	=	siehe oben
Tab.	=	Tabelle
TD	=	Tumordicke
TNM	=	Tumor, Nodus, Metastase
ÜZ	=	Überlebenszeit
UICC	=	Union internationale Contrea Cancer

---

UKD	=	Universitätsklinikum Düsseldorf
USA	=	United States of America
UV	=	Ultraviolett
vs.	=	versus
WA	=	Washington
WBRT	=	whole brain radiotherapy (Ganzhirnbestrahlung)
z.B.	=	zum Beispiel
ZNS	=	zentrales Nervensystem

## 7 Literaturverzeichnis

- 1 C. Garbe, G. Schaumburg-Lever. Klinik und Histologie des malignen Melanoms. In: C. Garbe, R. Dummer, R. Kaufmann, W. Tilgen (Hrsg.). *Dermatologische Onkologie*. Springer Verlag Berlin-Heidelberg, 1997; 247-260.
- 2 H. Bertram et al. Wehrauch Epidemiologische Krebsregistrierung in Nordrhein-Westfalen, Erfahrungen Ergebnisse Perspektiven, Epidemiologisches Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster 1986-2005, Abschlusspräsentation aus Anlass seiner Überleitung in das Epidemiologische Krebsregister NRW. Epidemiologisches Krebsregister NRW gGmbH (Hrsg). 2006; 36-37.
- 3 C. Garbe et al. Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom. In: C. Garbe (Hrsg.). *Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hauttumoren*. Thieme Stuttgart, 2005; 23-55.
- 4 E. Roller. Epidemiologische Studie an 202 metastasierten Melanompatienten der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Dissertation Düsseldorf 2003. Heinrich-Heine-Universität; 1-161.
- 5 J. D. Johnson, B. Young. Demographics of brain metastasis. *Neurosurg Clin N Am* 1996; 7: 337-344.
- 6 American College of Surgical Oncology CNS Working Group. The Management of Brain Metastases. In: D. Schiff, B. O'Neill (Hrsg.). *Principles of Neuro-Oncology*. McGraw-Hill Medical Pub Division, New York, 2005; 553-579.
- 7 A. M. Eggermont. Advances in systemic treatment of melanoma. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 7: vii339-vii344.
- 8 T. Walbert, M. R. Gilbert. The role of chemotherapy in the treatment of patients with brain metastases from solid tumors. *Int J Clin Oncol* 2009; 14: 299-306.
- 9 J. H. Sampson et al. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 1998; 88: 11-20.
- 10 D. R. Budman, E. Camacho, R. E. Wittes. The current causes of death in patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1978; 14: 327-330.
- 11 J. A. Gottlieb, E. Frei, 3rd, J. K. Luce. An evaluation of the management of patients with cerebral metastases from malignant melanoma. *Cancer* 1972; 29: 701-705.
- 12 M. H. Amer et al. Malignant melanoma and central nervous system metastases: incidence, diagnosis, treatment and survival. *Cancer* 1978; 42: 660-668.
- 13 S. Retsas, A. R. Gershuny. Central nervous system involvement in malignant melanoma. *Cancer* 1988; 61: 1926-1934.



- 14 M. A. Hofmann et al. Prognostic factors and impact of treatment in melanoma brain metastases: better prognosis for women? *Dermatology* 2007; 215: 10-16.
- 15 J. J. Raizer et al. Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. *Neuro Oncol* 2008; 10: 199-207.
- 16 B. K. Armstrong, A. Kricger. Cutaneous melanoma. *Cancer Surv* 1994; 19-20: 219-240.
- 17 C. Garbe, A. Blum. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 280-290.
- 18 J. Ludwig. Epidemiologische Studie an 622 Melanompatienten der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Dissertation Düsseldorf 2005. Heinrich-Heine-Universität; 1-111.
- 19 P. G. Buettner et al. Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Cancer* 2005; 103: 616-624.
- 20 R. Sawaya, B. L. Ligon, R. K. Bindal. Management of metastatic brain tumors. *Ann Surg Oncol* 1994; 1: 169-178.
- 21 D. A. Decker et al. Brain metastases in patients with renal cell carcinoma: prognosis and treatment. *J Clin Oncol* 1984; 2: 169-173.
- 22 J. M. Elwood. Melanoma and sun exposure. *Semin Oncol* 1996; 23: 650-666.
- 23 J. M. Elwood et al. Malignant melanoma in England: risks associated with naevi, freckles, social class, hair colour, and sunburn. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 801-810.
- 24 R. Marks. Epidemiologie des malignen Melanoms. *Z. f. Hautkr.* 2000; 9: 503-507.
- 25 B. Welkovich et al. Anzahl und Verteilung von Nävuszellnävi bei Patienten mit malignem Melanom. *Hautarzt* 1989; 40: 630-635.
- 26 V. Waldmann et al. Pathogenese des malignen Melanoms / Molekularbiologische Aspekte. *Hautarzt* 1999; 50: 398-405.
- 27 M. Volkenandt. Maligne Melanome. In: O. Braun Falco et al. (Hrsg.). *Dermatologie und Venerologie*. 5. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2005, 1313-1329.
- 28 J. H. Uhm. Translational Applications of Molecular Biology in Neuro-Oncology. In: D. Schiff, B. O'Neill (Hrsg.). *Principles of Neuro-Oncology*. McGraw-Hill Medical Pub Division, New York, 2005; 18-35.
- 29 L. A. Fecher et al. Toward a molecular classification of melanoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1606-1620.
- 30 K. F. Kölmel. Lichtschuttfaktor Kindermode. *Hautarzt* 1996; 47: 314.

- 31 L. Meunier, N. Raison-Peyron, J. Meynadier. : Immunosuppression photo-induite et cancers cutanés. *Rev Med Interne* 1998; 19: 247-254.
- 32 C. M. Balch et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3622-3634.
- 33 C. M. Balch et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635-3648.
- 34 C. M. Balch et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199-6206.
- 35 W. H. Clark et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969; 29: 705-727.
- 36 C. Garbe et al. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 1995; 75: 2484-2491.
- 37 A. E. Sloan, C. J. Nock, D. B. Einstein. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. *Cancer Control* 2009; 16: 248-255.
- 38 C. J. Carrubba, T. W. Vitaz. Factors affecting the outcome after treatment for metastatic melanoma to the brain. *Surg Neurol* 2009; 72:707-711.
- 39 A. B. Lassman, L. M. DeAngelis. Brain metastases. *Neurol Clin* 2003; 21: 1-23, vii.
- 40 Y. Rolland et al. Inhibition of melanoma brain metastasis by targeting melanotransferrin at the cell surface. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009; 22: 86-98.
- 41 M. K. Demir et al. Case 134: Primary Leptomeningeal Melanomatosis. *Radiology* 2008; 247: 905-909.
- 42 R. Kortmann et al. Radiotherapie bei Tumorschmerz. *Onkologe* 1995; 1: 327-334.
- 43 J. Nelson et al. Metastatic tumours of the CNS. In: P. Kleihues, W. Cavanee (Hrsg.). *Pathology and genetics of tumours of the nervous system*. IARC Press, Lyon, 2000; 250-253.
- 44 M. Majer et al. Biochemotherapy of metastatic melanoma in patients with or without recently diagnosed brain metastases. *Cancer* 2007; 110: 1329-1337.
- 45 O. Eton et al. Phase II trial of recombinant human interleukin-2 and interferon-alpha-2a: implications for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Cancer* 1996; 77: 893-899.
- 46 R. Hurst et al. Brain metastasis after immunotherapy in patients with metastatic melanoma or renal cell cancer: is craniotomy indicated? *J Immunother* 1999; 22: 356-362.

- 47 C. M. Balch et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993; 218: 262-267; discussion 267-269.
- 48 R. Kaufmann, W. Tilgen, C. Garbe. Malignes Melanom. Qualitätssicherungskomitee der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen e. V. *Hautarzt* 1998; 48 Suppl 1: 30-38.
- 49 A. J. Sober et al. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 579-586.
- 50 D. L. Roberts et al. U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002; 146: 7-17.
- 51 U. Ringborg et al. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer* 1996; 77: 1809-1814.
- 52 D. L. Morton et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399.
- 53 J. E. Gershenwald et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999; 17: 976-983.
- 54 A. J. Cochran et al. The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 2000; 89: 236-241.
- 55 P. Shen et al. Is the node of Cloquet the sentinel node for the iliac/obturator node group? *Cancer J* 2000; 6: 93-97.
- 56 A. J. Cochran. The pathologist's role in sentinel lymph node evaluation. *Semin Nucl Med* 2000; 30: 11-17.
- 57 A. J. Cochran et al. Principles of sentinel lymph node identification: background and clinical implications. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385: 252-260.
- 58 R. Dummer et al. Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Dermatology* 2001; 203: 75-80.
- 59 K. M. McMasters et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: how many radioactive nodes should be removed? *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 192-197.
- 60 J. M. Thomas, E. J. Patocskai. The argument against sentinel node biopsy for malignant melanoma. *BMJ* 2000; 321: 3-4.
- 61 I. Koskivuo et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: a case-control study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3566-3574.

- 62 R. Essner et al. Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early-stage melanoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 442-449.
- 63 J. D. Wagner et al. Lymph node tumor volumes in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 398-404.
- 64 J. D. Wagner. Lymphatic mapping and sentinel lymph node basin after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 515-516.
- 65 J. D. Wagner et al. Predicting sentinel and residual lymph node basin disease after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Cancer* 2000; 89: 453-462.
- 66 J. D. Wagner et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: experience with 234 consecutive procedures. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 1956-1966.
- 67 J. J. Grob et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* 1998; 351: 1905-1910.
- 68 D. A. Cameron et al. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. *Br J Cancer* 2001; 84: 1146-1149.
- 69 S. Agarwala. Improving survival in patients with high-risk and metastatic melanoma: immunotherapy leads the way. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 333-346.
- 70 S. S. Agarwala, J. M. Kirkwood. Update on adjuvant interferon therapy for high-risk melanoma. *Oncology (Williston Park)* 2002; 16: 1177-1187; discussion 1190-1172, 1197.
- 71 S. S. Agarwala, J. M. Kirkwood. Update on the role of adjuvant interferon for high risk melanoma. *Forum (Genova)* 2000; 10: 230-239.
- 72 S. S. Agarwala, J. M. Kirkwood. Adjuvant interferon treatment for melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 823-833.
- 73 A. Hauschild et al. Adjuvante Interferon-a-Therapie beim Melanom. *Hautarzt* 1998; 49: 167-169.
- 74 S. S. Agarwala, J. M. Kirkwood. Adjuvant therapy of melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 302-310.
- 75 J. Atzpodien et al. Combination chemotherapy with or without s.c. IL-2 and IFN-alpha: results of a prospectively randomized trial of the Cooperative Advanced Malignant Melanoma Chemoimmunotherapy Group (ACIMM). *Br J Cancer* 2002; 86: 179-184.
- 76 S. J. Moschos et al. Endostatin plus interferon-alpha2b therapy for metastatic melanoma: a novel combination of antiangiogenic and immunomodulatory agents. *Melanoma Res* 2007; 17: 193-200.

- 77 J. M. Kirkwood et al. High-dose interferon alfa-2b does not diminish antibody response to GM2 vaccination in patients with resected melanoma: results of the Multicenter Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial E2696. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1430-1436.
- 78 J. M. Kirkwood et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2370-2380.
- 79 S. S. Agarwala, J. M. Kirkwood. Interferons in melanoma. *Curr Opin Oncol* 1996; 8: 167-174.
- 80 K. Wheatley, N. Ives. Adjuvant interferon for melanoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1319-1320; author reply 1320.
- 81 K. Wheatley et al. Interferon as adjuvant treatment for melanoma. *Lancet* 2002; 360: 878.
- 82 R. Dummer et al. Combined interferon-alpha and interleukin-2 as adjuvant treatment for melanoma. *Lancet* 1998; 352: 908-909.
- 83 A. Hauschild et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2b and interleukin-2 as adjuvant treatment for resected intermediate- and high-risk primary melanoma without clinically detectable node metastasis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2883-2888.
- 84 B. M. Czarnetzki et al. Long-term adjuvant immunotherapy in stage I high risk malignant melanoma, comparing two BCG preparations versus non-treatment in a randomised multicentre study (EORTC Protocol 18781). *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1237-1242.
- 85 K. Brega et al. Surgical treatment of brain metastases in malignant melanoma. *Cancer* 1990; 66: 2105-2110.
- 86 F. Leo et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer* 2000; 83: 569-572.
- 87 C. Garbe, T. K. Eigentler. Therapie des malignen Melanoms im Stadium der Fernmetastasierung. *Hautarzt* 2004; 55: 195-213.
- 88 M. H. Seegenschmiedt et al. Lokal rezidiertes und metastasiertes malignes Melanom Langzeitergebnisse und Prognosefaktoren nach perkutaner Radiotherapie. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 450-457.
- 89 M. H. Seegenschmiedt et al. Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 607-618.

- 90 W. R. Rate, L. J. Solin, A. T. Turrisi. Palliative radiotherapy for metastatic malignant melanoma: brain metastases, bone metastases, and spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 859-864.
- 91 Y. M. Kirova et al. Radiotherapy as palliative treatment for metastatic melanoma. *Melanoma Res* 1999; 9: 611-613.
- 92 T. Dorval et al. Randomized trial of treatment with cisplatin and interleukin-2 either alone or in combination with interferon-alpha-2a in patients with metastatic melanoma: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Multicenter, parallel study. *Cancer* 1999; 85: 1060-1066.
- 93 C. I. Falkson et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1743-1751.
- 94 R. Ridolfi et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1600-1607.
- 95 U. Jungnelius et al. Dacarbazine-vindesine versus dacarbazine-vindesine-cisplatin in disseminated malignant melanoma. A randomised phase III trial. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1368-1374.
- 96 S. Danson et al. Randomized phase II study of temozolomide given every 8 hours or daily with either interferon alfa-2b or thalidomide in metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2551-2557.
- 97 M. R. Middleton et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 158-166.
- 98 V. Chiarion Sileni et al. Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. *Melanoma Res* 2001; 11: 189-196.
- 99 A. M. Young et al. Prospective randomized comparison of dacarbazine (DTIC) versus DTIC plus interferon-alpha (IFN-alpha) in metastatic melanoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001; 13: 458-465.
- 100 N. M. Bleehen et al. Cancer Research Campaign phase II trial of temozolomide in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 910-913.
- 101 C. Jacquillat et al. Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer* 1990; 66: 1873-1878.

- 102 F. Mornex 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: 97-103.
- 103 C. Jacquillat et al. Chemotherapy by fotemustine in cerebral metastases of disseminated malignant melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 25: 263-266.
- 104 R. A. Nelimark et al. Vindesine for metastatic malignant melanoma. A phase II trial. *Am J Clin Oncol* 1983; 6: 561-564.
- 105 W. A. Robinson et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with recombinant interferon alpha 2. *Immunobiology* 1986; 172: 275-282.
- 106 R. L. Miller et al. Randomized trial of recombinant alpha 2b-interferon with or without indomethacin in patients with metastatic malignant melanoma. *Cancer Res* 1989; 49: 1871-1876.
- 107 D. Pectasides et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine, vindesine and cisplatin. *Br J Cancer* 1989; 60: 627-629.
- 108 H. F. Seigler et al. DTIC, CCNU, bleomycin and vincristine (BOLD) in metastatic melanoma. *Cancer* 1980; 46: 2346-2348.
- 109 R. M. York, A. T. Foltz. Bleomycin, vincristine, lomustine, and DTIC chemotherapy for metastatic melanoma. *Cancer* 1988; 61: 2183-2186.
- 110 R. D. Carter et al. DTIC (nsc-45388) and combination therapy for melanoma. I. Studies with DTIC, BCNU (NSC-409962), CCNU (NSC-79037), vincristine (NSC-67574), and hydroxyurea (NSC-32065). *Cancer Treat Rep* 1976; 60: 601-609.
- 111 K. A. Smith, J. A. Green, J. M. Eccles. Interferon alpha 2a and vindesine in the treatment of advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1992; 28: 438-441.
- 112 C. F. Verschraegen et al. Combination of cisplatin, vindesine, and dacarbazine in advanced malignant melanoma. A Phase II Study of the EORTC Malignant Melanoma Cooperative Group. *Cancer* 1988; 62: 1061-1065.
- 113 E. T. Creagan et al. Phase III clinical trial of the combination of cisplatin, dacarbazine, and carmustine with or without tamoxifen in patients with advanced malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1884-1890.
- 114 E. Bajetta et al. Multicenter randomized trial of dacarbazine alone or in combination with two different doses and schedules of interferon alfa-2a in the treatment of advanced melanoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 806-811.
- 115 E. F. McClay et al. Combination chemotherapy and hormonal therapy in the treatment of malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 465-469.

- 116 A. A. Tarhini, F. Iqbal. CTLA-4 blockade: therapeutic potential in cancer treatments. *Onco Targets Ther*, 3: 15-25.
- 117 A. A. Tarhini, J. M. Kirkwood. CTLA-4-blocking immunotherapy with ipilimumab for advanced melanoma. *Oncology (Williston Park)*; 24: 1302, 1304.
- 118 E. S. Nussbaum et al. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996; 78: 1781-1788.
- 119 J. B. Posner. Brain metastases: 1995. A brief review. *J Neurooncol* 1996; 27: 287-293.
- 120 C. Bokemeyer et al. Solide Hirnmetastasen. In *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Georg Thieme Verlag, 4. Aufl, 2008, 791-794.
- 121 M. G. Ewend, S. Elbabaa, L. A. Carey. Current treatment paradigms for the management of patients with brain metastases. *Neurosurgery* 2005; 57: S66-77; discussion 61-64.
- 122 M. G. Ewend, L. A. Carey, H. Brem. Treatment of melanoma metastases in the brain. *Semin Surg Oncol* 1996; 12: 429-435.
- 123 N. A. Hamid, A. Chandra, C. H. Meyer. Multiple brain metastases from malignant melanoma with long-term survival. *Br J Neurosurg* 2004; 18: 552-555.
- 124 M. G. Ewend et al. Treatment of single brain metastasis with resection, intracavity carmustine polymer wafers, and radiation therapy is safe and provides excellent local control. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3637-3641.
- 125 A. G. Wernicke et al. Feasibility and safety of GliaSite brachytherapy in treatment of CNS tumors following neurosurgical resection. *J Cancer Res Ther*, 6: 65-74.
- 126 A. A. Tarhini, S. S. Agarwala. Management of brain metastases in patients with melanoma. *Curr Opin Oncol* 2004; 16: 161-166.
- 127 J. C. Buchsbaum et al. 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: 2265-2272.
- 128 R. J. Carella et al. Value of radiation therapy in the management of patients with cerebral metastases from malignant melanoma: Radiation Therapy Oncology Group Brain Metastases Study I and II. *Cancer* 1980; 45: 679-683.
- 129 J. C. Chen et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of metastatic disease to the brain. *Neurosurgery* 2000; 47: 268-279; discussion 279-281.
- 130 M. Wronski, E. Arbit. Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg* 2000; 93: 9-18.
- 131 V. Mingione et al. Gamma surgery for melanoma metastases in the brain. *J Neurosurg* 2002; 96: 544-551.



- 132 R. Soffietti, R. Ruda, E. Trevisan. Brain metastases: current management and new developments. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 676-684.
- 133 R. Soffietti, R. Ruda, R. Mutani. Management of brain metastases. *J Neurol* 2002; 249: 1357-1369.
- 134 J. H. Suh et al. Phase III study of efaproxiral as an adjunct to whole-brain radiation therapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 106-114.
- 135 M. P. Mehta et al. Motexafin gadolinium combined with prompt whole brain radiotherapy prolongs time to neurologic progression in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: results of a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1069-1076.
- 136 M. P. Mehta et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2529-2536.
- 137 R. K. Bindal et al. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993; 79: 210-216.
- 138 A. Muacevic et al. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *J Neurosurg* 1999; 91: 35-43.
- 139 A. Stone et al. A comparison of survival rates for treatment of melanoma metastatic to the brain. *Cancer Invest* 2004; 22: 492-497.
- 140 D. Antonadou et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3644-3650.
- 141 K. Margolin 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: 214-218.
- 142 M. F. Avril et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1118-1125.
- 143 J. M. Larkin et al. A phase I/II study of lomustine and temozolomide in patients with cerebral metastases from malignant melanoma. *Br J Cancer* 2007; 96: 44-48.
- 144 S. E. Krown et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic melanoma in the brain: high rate of thromboembolic events (CALGB 500102). *Cancer* 2006; 107: 1883-1890.
- 145 W. J. Hwu et al. Temozolomide plus thalidomide in patients with brain metastases from melanoma: a phase II study. *Cancer* 2005; 103: 2590-2597.

- 146 S. S. Agarwala et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2101-2107.
- 147 M. Westphal et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol* 2003; 5: 79-88.
- 148 E. M. Kemper et al. Modulation of the blood-brain barrier in oncology: therapeutic opportunities for the treatment of brain tumours? *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 415-423.
- 149 R. K. Amaravadi et al. Phase II Trial of Temozolomide and Sorafenib in Advanced Melanoma Patients with or without Brain Metastases. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7711-7718.
- 150 GlaxoSmithKline. In: *A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma to the Brain*. Studiennummer 113929. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01266967>, letzter Abruf: 06.04.2013
- 151 A. Barth, L. A. Wanek, D. L. Morton. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 193-201.
- 152 G. Stevens, I. Firth, A. Coates. Cerebral metastases from malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1992; 23: 185-191.
- 153 C. J. Vecht, M. van Breemen. Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology* 2006; 67: S10-13.
- 154 N. Cohen et al. Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly-diagnosed cerebral metastases? A retrospective analysis. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1621-1624.
- 155 W. H. Clark, Jr., M. C. Mihm, Jr. Lentigo maligna and lentigo-maligna melanoma. *Am J Pathol* 1969; 55: 39-67.
- 156 A. Breslow. Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1975; 182: 572-575.
- 157 I. Ahmed. Malignant melanoma: Prognostic Indicators. *Mayo Clin Proc.* 1997; 72: 356-351.
- 158 P. Rief. Epidemiologische Studie an 925 Melanompatienten der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Dissertation Düsseldorf 1999. Heinrich-Heine-Universität; 1-119.
- 159 H. M. Shaw et al. Histologic features of tumors and the female superiority in survival from malignant melanoma. *Cancer* 1980; 45: 1604-1608.

- 160 K. R. Stidham, J. L. Johnson, H. F. Seigler. Survival superiority of females with melanoma. A multivariate analysis of 6383 patients exploring the significance of gender in prognostic outcome. *Arch Surg* 1994; 129: 316-324.
- 161 S. Meier et al. Survival and prognostic factors in patients with brain metastases from malignant melanoma. *Onkologie* 2004; 27: 145-149.
- 162 J. Zakrzewski et al. Clinical variables and primary tumor characteristics predictive of the development of melanoma brain metastases and post-brain metastases survival. *Cancer* 2011; 117: 1711-1720.
- 163 G. J. Hill, 2nd et al. DTIC and combination therapy for melanoma: III. DTIC (NSC 45388) Surgical Adjuvant Study COG PROTOCOL 7040. *Cancer* 1981; 47: 2556-2562.
- 164 C. Karg, C. Garbe, C. E. Orfanos. [Chemotherapy of malignant melanoma-current status]. *Hautarzt* 1990; 41: 56-65.
- 165 U. Veronesi et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1982; 307: 913-916.
- 166 H. Pehamberger et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1425-1429.
- 167 J. G. Miller, S. Mac Neil. Gender and cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 1997; 136: 657-665.
- 168 B. P. Yawn et al. Temporal and gender-related trends in brain metastases from lung and breast cancer. *Minn Med* 2003; 86: 32-37.
- 169 Y. Fan et al. Sex- and region-specific alterations of basal amino acid and monoamine metabolism in the brain of aquaporin-4 knockout mice. *J Neurosci Res* 2005; 82: 458-464.
- 170 M. Barna et al. Sex differences in susceptibility to viral infection of the central nervous system. *J Neuroimmunol* 1996; 67: 31-39.
- 171 A. Czlonkowska et al. Estrogen and cytokines production - the possible cause of gender differences in neurological diseases. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 1017-1030.
- 172 H. Nishino et al. Estrogen protects against while testosterone exacerbates vulnerability of the lateral striatal artery to chemical hypoxia by 3-nitropropionic acid. *Neurosci Res* 1998; 30: 303-312.
- 173 N. Kanda, S. Watanabe. 17beta-estradiol, progesterone, and dihydrotestosterone suppress the growth of human melanoma by inhibiting interleukin-8 production. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 274-283.

- 174 R. A. Patchell, J. B. Posner. Neurologic complications of systemic cancer. *Neurol Clin* 1985; 3: 729-750.
- 175 M. H. Amer, M. Al-Sarraf, V. K. Vaitkevicius. Clinical presentation, natural history and prognostic factors in advanced malignant melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 149: 687-692.
- 176 R. A. Patchell et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494-500.
- 177 A. Muacevic et al. 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: 299-307.
- 178 R. A. Patchell et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280: 1485-1489.
- 179 E. M. Noordijk et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 711-717.
- 180 M. B. Atkins et al. Temozolomide, thalidomide, and whole brain radiation therapy for patients with brain metastasis from metastatic melanoma: a phase II Cytokine Working Group study. *Cancer* 2008; 113: 2139-2145.
- 181 S. L. Morris et al. A prognostic index that predicts outcome following palliative whole brain radiotherapy for patients with metastatic malignant melanoma. *Br J Cancer* 2004; 91: 829-833.
- 182 K. M. Fife et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1293-1300.
- 183 D. Rades et al. Dose Escalation of Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases from Melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 537-541.
- 184 J. B. Little et al. Repair of potentially lethal radiation damage in vitro and in vivo. *Radiology* 1973; 106: 689-694.
- 185 P. D. Brown et al. Stereotactic radiosurgery for patients with "radioresistant" brain metastases. *Neurosurgery* 2002; 51: 656-665; discussion 665-667.
- 186 W. E. Samlowski et al. Multimodality treatment of melanoma brain metastases incorporating stereotactic radiosurgery (SRS). *Cancer* 2007; 109: 1855-1862.
- 187 R. Manon et al. Phase II trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma, and sarcoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E 6397). *J Clin Oncol* 2005; 23: 8870-8876.

- 188 M. M. Elkind et al. Radiation Response of Mammalian Cells Grown in Culture. V. Temperature Dependence of the Repair of X-Ray Damage in Surviving Cells (Aerobic and Hypoxic). *Radiat Res* 1965; 25: 359-376.
- 189 C. J. Vecht et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 33: 583-590.
- 190 U. Keilholz et al. Interferon alfa-2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma: a randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2579-2588.
- 191 N. Mutter, R. Stupp. Temozolomide: a milestone in neuro-oncology and beyond? *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6: 1187-1204.
- 192 C. M. Balch et al. Ineffectiveness of adjuvant chemotherapy using DTIC and cyclophosphamide in patients with resectable metastatic melanoma. *Surgery* 1984; 95: 454-459.
- 193 E. T. Creagan et al. A prospective, randomized controlled trial of megestrol acetate among high-risk patients with resected malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 1989; 12: 152-155.

### Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

17.06.2013, Anna Mocosch