

Aus der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und  
Strahlentherapie  
der Universität zu Köln  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Emmanouil Fokas

**Einfluss des Mutationsstatus des BRAF-Gens auf die lokale Kontrolle bei  
zerebraler Metastasierung maligner Melanome nach stereotaktischer  
Bestrahlung**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Oliver Ermer  
aus Lauchhammer

promoviert am  
24. Oktober 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. C. M. Baues

2. Gutachter: Universitätsprofessorin Dr. med. Dr. rer. nat. C. M. J. Mauch

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Teile, der dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten, wurden ohne meine Mitarbeit in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Universität zu Köln, der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Universität zu Köln sowie dem Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik und Interventionelle Radiologie der Universität zu Köln ermittelt.

Der Mutationsstatus der Primärtumore wurde durch die Klinik für Dermatologie und Venerologie der Universität zu Köln erhoben.

Die Anfertigung und Befundung der Magnetresonanztomographie-Aufnahmen zur Planung der stereotaktischen Bestrahlung und Verlaufskontrolle wurden durch das Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik und Interventionelle Radiologie der Universität zu Köln durchgeführt.

Die Nachuntersuchungen wurden durch die Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Universität zu Köln durchgeführt. Die Krankengeschichten wurden von mir selbst ausgewertet und als Datensatz tabellarisch mittels Microsoft Excel V. 16.73 (Microsoft Corporation) dokumentiert. Es erfolgte in einem Gesprächstermin die Beratung zur Verwendung statistischer Tests durch das Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig mittels IBM SPSS Statistics V 25.0.0.0 (IBM Corporation).

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Berlin, den 01.06.2023

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping loops and a long horizontal stroke at the end.

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Christian Baues und Herrn Dr. Janis Morgenthaler, für die außerordentlich gute Betreuung und die vielen Stunden an Besprechungen, welche sie für mich aufgeopfert haben.

Ebenfalls danken möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für die umfangreiche Unterstützung, ohne welche die letzten Jahre nicht so wunderbar verlaufen wären.

Gewidmet den betroffenen Patientinnen und Patienten  
sowie deren Angehörigen

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>1. Zusammenfassung</b>	<b>9</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>10</b>
2.1 Epidemiologie	10
2.2 Ätiologie	10
2.3 Klinische Verdachtsdiagnose	12
2.4 Diagnosesicherung	13
2.5 Histomorphologie	13
2.6 Histopathologie	14
2.7 Immunhistochemie	14
2.8 Molekulare Untersuchung	15
2.9 TNM- AJCC Klassifikation	15
2.10 Therapieprinzipien	19
2.11 Therapieprognose	26
2.12 Fragestellung	27
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>29</b>
3.1 Patientenkollektiv	29
3.2 Dokumentation	31
3.3 Datenauswertung	33
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>34</b>
4.1 Metastasencharakteristika	34
4.2 Zusatztherapie	35
4.3 Medikamentöse Therapie	36
4.4 Gesundheitszustand	38
4.5 Mutationsstatus bedingtes Gesamtüberleben	40
4.6 Mutationsstatus bedingte lokale Kontrolle	41
<b>5. Diskussion</b>	<b>43</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>50</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>57</b>
7.1. Abbildungsverzeichnis	57
7.2. Tabellenverzeichnis	58

## Abkürzungsverzeichnis

Bei Personenbezeichnungen sind stets alle Geschlechter gemeint. Aus Gründen der Lesbarkeit wird auf die Nennung mehrerer Formen verzichtet.

♂	männlich
♀	weiblich
AJCC	American Joint Comitee on Cancer
ALM	akrolentiginöses Melanom
	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
Gy	Gray
LDH	Laktatdehydrogenase
bzw.	beziehungsweise
c-KIT	Stammzellfaktor-Rezeptor
cm <sup>3</sup>	Kubikzentimeter
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
CTLA-4	T-lymphocyte-associated-protein-4
DNA	Desoxyribonukleinsäure
LK	Lymphknoten
LINAC	linear accelerator
LMM	lentigo-maligna Melanom
LTF	lost to follow-up
MAP-Kinase-Weg	mitogen-activated-protein-Kinase-Weg
MEK	mitogen activated extracellular signal-regulated kinases
mm	Millimeter
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n. a.	nicht angegeben
NMM	noduläres malignes Melanom
NRAS	Neuroblastomes Proto-Onkogen
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PFS	progressionsfreies Überleben
RAF	rapidly-accelerated-fibrosarcoma
SE	Standardfehler
SPSS	Statistical Package for Social Science

SSM

superfiziell spreitendes Melanom

Tab.

Tabelle

UV

Ultraviolett

UV-A

Ultraviolett A Strahlung

UV-B

Ultraviolett B Strahlung

## 1. Zusammenfassung

Das maligne Melanom befindet sich unter den 5 häufigsten Krebserkrankungen Deutschlands und es ist einer der Tumorerkrankungen mit der höchsten Neigung zur zerebralen Metastasierung. Neben der Strahlentherapie, welche immer häufiger als stereotaktische/radiochirurgische Bestrahlung erfolgt, ist die medikamentöse Behandlung ein weiterer wichtiger Bestandteil der Therapie. Seit der Einführung bestimmter zielgerichteter, medikamentöser Therapien im Jahr 2010 wird standardmäßig der Mutationsstatus des malignen Melanoms untersucht, um wirkungsvollere Behandlungen anbieten zu können.

Die vorliegende retrospektive, statistische Arbeit untersucht den Einfluss des BRAF-Mutationsstatus auf die lokale Kontrolle nach stereotaktischer Bestrahlung zerebraler Metastasen bei malignem Melanom. Bei der Datenaquise in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Uniklinik Köln, im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2016, wurden bei 93 Patienten 86 BRAF-Wildtyp und 150 BRAF-mutierte Metastasen identifiziert. Um die Kohorten zu charakterisieren, wurden sie bezüglich Geschlechts, Alter, Mutationsstatus, Gesundheitszustand, medikamentöser und zusätzlicher Ganzhirnbestrahlung verglichen. Hier zeigte sich, dass das mediane Erkrankungsalter von BRAF-mutierten Metastasen mit 51 Jahren signifikant geringer ist als das bei BRAF-Wildtyp Metastasen mit 74 Jahren.

Die Daten konnten keinen signifikanten Einfluss des Mutationsstatus auf die lokale Kontrolle nachweisen ( $p=0,579$ ). Die lokale Kontrollrate liegt bei BRAF-mutierten Metastasen bei knapp über 40% und bei BRAF-Wildtyp Metastasen bei ca. 50%. Dahingegen ist das Gesamtüberleben für BRAF-mutierte Metastasen mit median 13 Monaten signifikant länger als jenes von BRAF-Wildtyp Metastasen mit 8 Monaten ( $p<0,001$ ). Eine Erklärung hierfür bietet die medikamentöse Behandlung in Form der zielgerichteten Therapie.

Die Ergebnisse reihen sich in die vorhandenen Publikationen zu diesem Thema ein. Eine mögliche bevorzugte stereotaktischer Bestrahlung bestimmter Patienten aufgrund des BRAF-Mutationsstatus des Primarius kann auf Grundlage dieser Arbeit nicht empfohlen werden. Mögliche weitere Untersuchungen könnten den Fokus auf andere Mutationen setzen, um hier einen potenziellen Einfluss nachzuweisen. Um diesen und andere bestimmende Einflussgrößen auf die lokale Kontrolle zu belegen sind randomisierte, prospektive Studien notwendig. Ziel sollte es sein die stereotaktische Bestrahlung zerebraler Metastasen bei malignem Melanom weiter zu verbessern und bei bestimmten Tumorcharakteristika anzuwenden.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Epidemiologie**

Das maligne Melanom, auch schwarzer Hautkrebs, ist ein bösartiger Tumor der in der Haut befindlichen Pigmentzellen, den Melanozyten. In 90% der Fälle befinden sich die Melanozyten in der basalen Epidermisschicht. Es ist allerdings auch eine Entartung von Pigmentzellen in Dermis, Retina, Gastrointestinaltrakt und den Leptomeningen möglich <sup>1</sup>.

Im Jahr 2012 machte das maligne Melanom mit 232.000 Fällen 1,6% der weltweiten Krebsneuerkrankungen aus. Dies entspricht einer Inzidenz von 3,0 je 100.000 Einwohnern. Männer erkranken mit einer Inzidenz von 3,3 relativ gesehen häufiger als Frauen mit 2,8 je 100.000 Einwohnern.

Betrachtet man die verschiedenen Kontinente separat voneinander, so sind teilweise große Unterschiede festzustellen. Die Neuerkrankungsraten sind bei kaukasischen Menschen deutlich höher als in asiatischen und afrikanischen Ländern. So ist die höchste Inzidenz mit 40,3♂/30,5♀ in Australien, gefolgt von Nordamerika mit 16,13♂/12,2♀ und Nordeuropa mit 14,0♂/15,4♀. Die geringsten Neuerkrankungsraten sind in Südzentral- und Südost-Asien mit 0,2 bis 0,5 Neuerkrankungen je 100.000 Einwohnern <sup>2</sup>.

In Deutschland beträgt die altersstandardisierte Rate 13,2♂/13,1♀, was bedeutet, dass im Jahr 2013 10.900 Männer und 10.500 Frauen an schwarzem Hautkrebs erkrankten <sup>3</sup>. Auch in Deutschland gibt es regionale Unterschiede in den Inzidenzen. So ist beispielsweise die Neuerkrankungsrate in Hamburg mit 11,8♂/11,2♀ geringer als in Sachsen mit 15,7♂/18,3♀. Aus den Daten von Nordrhein-Westfalen des Jahres 2008 bis 2011 ergibt sich eine Inzidenz von 16,6♂/17,4♀ <sup>4</sup>.

Im Jahr 2008 war ein sprunghafter Anstieg der Neuerkrankungen an einem malignen Melanom in Deutschland zu verzeichnen. Im Juli desselbigen Jahres wurde das Hautkrebsscreening eingeführt und könnte hiermit in Zusammenhang stehen <sup>3</sup>. Wie gezeigt werden konnte, stellt das maligne Melanom eine relevante Krebserkrankung dar, von der global und in Deutschland Menschen betroffen sind. Nachfolgend soll daher die Entstehung dieser Erkrankung genauer beleuchtet werden.

### **2.2 Ätiologie**

Die Entstehung eines malignen Melanoms ist als multifaktorieller Prozess zu verstehen, bei welchem endogene sowie exogene Ursachen mitverantwortlich sind. Bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese für einen schwarzen

Hautkrebs konnte ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko festgestellt werden <sup>5</sup>. In Zusammenhang mit der Entstehung von malignen Melanomen steht auch die Anzahl der Naevi eines Patienten. Ein Nävus stellt eine primär gutartige Veränderung der Haut dar. Das Risiko an einem malignen Melanom zu erkranken, nimmt mit der Anzahl der Naevi zu. So haben Menschen mit 100 bis 120 Naevi ein siebenmal höheres Risiko an schwarzem Hautkrebs zu erkranken als Menschen mit 0 bis 15 Naevi. Patienten mit 5 atypischen Naevi, also Hautveränderungen mit atypischer Form der Melanozyten, haben ein sechsfach erhöhtes Risiko ein malignes Melanom zu entwickeln <sup>6</sup>. Dennoch machen maligne Transformationen von Naevi nur etwa 26% der malignen Melanome aus. Das Risiko der malignen Transformation scheint hierbei mit steigendem Alter abzunehmen <sup>7</sup>.

Ebenfalls entscheidend ist der zugrundeliegende Hauttyp des Patienten. Statistisch gesehen erkranken hellhäutige Menschen mit einem 1,4-fach häufiger als stärker pigmentierte Menschen <sup>1</sup>.

Ein ebenfalls erhöhtes Risiko haben Patienten mit immunsupprimierenden Erkrankungen oder mit Einnahme immunmodulierender Medikamente. Das Risiko nach einer Organtransplantation an einem schwarzen Hautkrebs als Zweitumor zu erkranken ist bis zu 2,3-fach erhöht <sup>8</sup>.

Ein exogener Faktor, welcher in der Fachliteratur zur Entstehung maligner Melanome immer wieder aufgeführt wird, ist das Sonnenlicht bzw. die Exposition durch UV-Licht. In Mausmodellen wurde herausgefunden, dass UV-A und UV-B Strahlung die Melanomgenese fördert. Hierbei scheint UV-B die potentere Strahlung zu sein, da sie, im Gegenteil zu UV-A Strahlung, pigmentunabhängig zur Tumorentstehung führen kann <sup>9</sup>. Die entstehenden Schäden der DNA können die Tumovorläuferzellen dazu befähigen selbst Wachstumssignale hervorzubringen, wachstumshemmende Signale zu unterdrücken, Apoptose zu verhindern und sich so ungehindert zu vermehren. Durch die zeitliche Häufung dieser Hautschädigung steigt so auch die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung eines Nävus oder einer malignen Transformation und somit der Bildung eines malignen Melanoms <sup>10</sup>. Diese Annahme wird von Studien unterstützt. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Sonnenbrände zu einem höheren Risiko für die Entstehung von malignen Melanomen führt <sup>11</sup>. Hierbei scheint die chronische Exposition mit Sonnenstrahlung weniger schädlich zu sein als die intermittierende, hohe Exposition <sup>6,12</sup>. Die Verwendung von Sonnencreme als vorbeugende Maßnahme zum Schutz vor Hautschäden wurde in Studien belegt <sup>13</sup>.

Der Einfluss von Sonnenlicht scheint allerdings auch einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf zu erzielen, sobald ein Patient ein malignes Melanom entwickelt hat. Vermutet wird hierbei, dass die Aktivierung von Vitamin D mit seiner antiproliferativen Wirkung eine tragende Rolle in der körpereigenen Bekämpfung des Tumors spielt <sup>14,15</sup>.

### 2.3 Klinische Verdachtsdiagnose

Die Symptome des malignen Melanoms sind in der Regel lokal auf die Läsion beschränkt. Eine Allgemeinsymptomatik fehlt im Frühstadium. Bei nur 23% der Patienten kommt es im Vorfeld zur Entstehung einer neuen Hautirritation. 28,9% der Patienten beschreiben eine Größenzunahme eines Muttermals und 32,9% eine Farbänderung eines solchen. Pruritus oder Bluten einer Hautirritation als Symptom werden nur von jedem vierten Patienten beschrieben <sup>16</sup>. Dies erschwert die Diagnostik im klinischen Alltag. Um dies zu erleichtern wurde das ABCDE-Schema zur Beurteilung der Malignität von Hautveränderungen eingeführt. Dieses kann auch für ungeübte Untersucher eine gute Hilfestellung bieten und ist zudem sehr zeit- und kostensparend <sup>17</sup>.

		benigne	maligne
A	Asymmetrie	Symmetrisch	Asymmetrisch
B	Begrenzung	Scharf begrenzt	Unscharf begrenzt
C	Color (Farbe)	Einfarbig	Mehrfarbig
D	Durchmesser	<5mm	>5mm
E	Erhabenheit	Nicht erhaben	erhaben

Tabelle 1: ABCDE-Schema zur Beurteilung der Malignität von Hautveränderungen <sup>1</sup>

Eine weitere Möglichkeit zur Diagnostik bietet die Auflichtmikroskopie. Hierbei kann der suspekte Bereich mittels Dermatoskop 10-fach vergrößert betrachtet und analysiert werden <sup>1</sup>.

So liegt die Sensitivität bei der Beurteilung mit dem bloßen Auge bei 42% bis 94% und bei der dermatoskopischen Untersuchung bei 68% bis 96%. Die Spezifität liegt bei 54% bis 99% mit dem bloßen Auge und bei 58% bis 100% mit dem Dermatoskop. Der Erfolg ist sehr abhängig von der Erfahrung des Untersuchenden <sup>18</sup>. Anhand der Befunde des makroskopischen Befundes sowie der Auflichtmikroskopie kann eine klinische Verdachtsdiagnose gestellt werden <sup>19</sup>.

## **2.4 Diagnosesicherung**

Wird die klinische Verdachtsdiagnose eines malignen Melanoms gestellt, so ist die primäre Exzisionsbiopsie indiziert. Die Diagnose kann so durch die histologische Untersuchung gesichert und der Gesamttumor beurteilt werden. Hierbei wird das Einhalten eines initialen Sicherheitsabstandes von 2 mm empfohlen. Um den Tumor sicher im Gesunden zu entfernen, wird die Exzision bis zum Fettgewebe angeraten. Bei besonders großen und flächigen Tumoren in Gesicht und auf den Akren kann eine Teilexzision zur weiteren histologischen Untersuchung vorgenommen werden. Aus der Gesamtheit der erhobenen Befunde ergibt sich im Folgenden die Diagnose des malignen Melanoms.

## **2.5 Histomorphologie**

Bei der histologischen Untersuchung der Proben werden u.a. Lokalisation, Wachstumstyp, Eindringtiefe, Begrenzung, Melanozytenverteilung und Ulzeration betrachtet.

Hierbei kann das maligne Melanom in vier Hauptgruppen unterschieden werden. Das superfiziell spreitende Melanom (SSM) ist durch seine eher flache, makulöse Ausbreitung gekennzeichnet und kann verschiedene Farbanteile besitzen. Es ist der am häufigsten vorkommende Subtyp der Melanome und findet sich bei 60% aller neu diagnostizierten Melanome. Bevorzugt entsteht es am Rumpf und kann im Laufe der Erkrankung auch knotige Anteile entwickeln. Der zweithäufigste Subtyp ist das noduläre maligne Melanom (NMM). Es imponiert als knotige, oft dunkel gefärbte Papel im Bereich des Stammes. Oft werden sie durch die erhöhte Neigung zu bluten oder zu nässen auffällig. Durch sein bevorzugtes vertikales Wachstum ist das Risiko zu metastasieren deutlich erhöht und zählt so zu den aggressiveren Subtypen.

Das lentigo-maligna-Melanom (LMM) ist die dritthäufigste Untergruppe und entwickelt sich aus einer lentigo-maligna. Diese ist dem Patienten oft schon Jahre bis Jahrzehnte bekannt bis sich die Läsion schließlich beginnt zu verändern. Lichtexponierte Stellen wie Gesicht und Beine sind häufige Lokalisationen des Tumors. Der vierte Subtyp ist das akrolentiginöse Melanom (ALM). Dieses ist aufgrund seiner primären Lokalisation an Hand- und Fußflächen sowie sub- und periungual oft schwer zu diagnostizieren. Ist es in Deutschland nur die vierthäufigste Subgruppe, so ist es in Afrika und Asien das am häufigsten vorkommende maligne Melanom.

Unter sonstige Melanome werden jene gezählt, welche sehr selten sind oder teilweise besondere Untergruppen der vier Hauptgruppen bilden. Hierzu gehören

beispielsweise das amelanotische-, Schleimhaut- oder das desmoplastische Melanom sowie Melanommetastasen bei unbekanntem Primärtumor <sup>1</sup>.

## **2.6 Histopathologie**

Histopathologisch werden noch weitere Parameter wie Tumordicke nach Breslow, Mitoserate, Gefäßeinbruch in Blut- und Lymphgefäße sowie Beurteilung der Schnittränder erhoben, um Therapie und Prognose festzulegen.

Die Tumordicke nach Breslow wird als Entfernung zwischen Stratum granulosum und tiefst gelegener Tumorzelle definiert. Gemessen wird sie in verschiedenen Schnittebenen des Schnittpräparats. Eine erhöhte Tumordicke geht mit einer Verschlechterung der Prognose des malignen Melanoms einher <sup>20</sup>. Die Mitoserate ist definiert als Anzahl der Mitosen pro Quadratmillimeter. Gemessen wird diese an der Stelle des Primärtumors mit der höchsten mitotischen Aktivität. Eine Mitoserate von mehr als 1 Mitose pro Quadratmillimeter führt zu einer Verringerung des Gesamtüberlebens <sup>21</sup>. Die Beurteilung der Blut- und Lymphgefäße kommt ebenso eine besondere Rolle zu. Bei Invasion von diesen steigt das Risiko für die Ausbildung von Fernmetastasen mit einhergehender Verringerung des Gesamtüberlebens. Sie ist ebenfalls abhängig von der Tumordicke <sup>22</sup>. Bei jedem Präparat soll die Beurteilung der Schnittränder erfolgen. Dies dient nicht nur zur Bestimmung der tatsächlichen Tumordicke, sondern auch zur Qualitätssicherung der chirurgischen Primärtherapie <sup>1</sup>.

## **2.7 Immunhistochemie**

Zusätzlich zu der konventionellen histologischen Untersuchung ist die immunhistochemische Aufarbeitung des Präparats eine etablierte Standardmethode geworden. Hierbei werden Antikörper genutzt, welche an gewebsspezifische Antigene binden. Bei der direkten Immunfluoreszenz ist ein Farbstoff direkt an den Antikörper gebunden. Bei dem indirekten Verfahren nutzt man nach Zugabe des primären Antikörpers einen Sekundärantikörper, welcher mit einem Farbstoff an den Primärantikörper bindet. Somit können Tumorverbände, welche sich histologisch von dem umliegenden Gewebe kaum noch unterscheiden lassen, farblich sichtbar gemacht werden. Eine besondere Rolle nimmt die Immunhistochemie bei der Diagnostik von Mikrometastasen in dem Lymphknoten ein, welcher als erstes im Lymphabflussgebietes des Primärtumors liegt. Dieser wird als Sentinel-Lymphknoten bezeichnet und gibt Aufschluss darüber, ob eine lymphogene Metastasierung bereits stattgefunden hat. Die Immunhistochemie verbessert ebenfalls die Beurteilung der Invasion von

Lymph- und Blutgefäßen. Beispiele für zur Verfügung stehende Antikörper sind MelanA/MART-1, S100-Protein-Antikörper, HMB45, NKI-C3, MITF, Ki67 und MPM2. Sie unterscheiden sich in Sensitivität und Spezifität <sup>1,22,23</sup>.

## **2.8 Molekulare Untersuchung**

Um Prozesse wie Zellproliferation, Apoptose oder Differenzierung zu regulieren, dient dem Körper der MAP-Kinase-Weg. Dies ist ein komplexes System aus verschiedenen Proteinen, welche durch Wachstumsfaktoren und Mitogenen phosphoryliert und somit aktiviert werden. Die Multidimensionalität des Systems entsteht durch die Notwendigkeit von exakter Dauer, Zeitpunkt und Intensität der Signale <sup>24</sup>. Im Rahmen dieser Phosphorylierungskaskade agieren auch die RAF-Proteinkinasen ARAF, BRAF und CRAF. Diese aktivieren nachgeschaltete Kinasen und tragen zu einer regulären Differenzierung und Wachstum der Zellen bei <sup>25,26</sup>.

Kommt es in einem der beteiligten Proteine zu einer Mutation, so kann dies ein unkontrolliertes Wachstum und somit eine Tumorentstehung begünstigen. Das Tumorgenom wird zur Diagnostik einer Mutation mittels PCR sequenziert. Als ein wichtiges Protoonkogen wurde BRAF entschlüsselt. 50% bis 60% der malignen Melanome weisen eine Mutation in BRAF auf <sup>27,28</sup>.

Am häufigsten ist hierbei die Substitution eines Valinrestes durch Glutaminsäure an der Aminosäurestelle 600 (V600E). Weitere mögliche Mutationen können durch die Substitution durch Lysin (V600K), Asparaginsäure (V600D), Methionin (V600M) und Arginin (V600R) stattfinden. Hierdurch wird BRAF in eine aktivere Form überführt, was insgesamt zu einer Überaktivierung des gesamten Signalweges führt <sup>29</sup>. Moderne zielgerichtete Therapien basieren bei entsprechender Mutation auf der Hemmung der BRAF Kinase.

Es wurden auch andere Treiber-Mutationen in Melanomzellen gefunden. Hierzu zählen NRAS, KIT, GNA11, GNAQ und CTNNB1, welche allerdings, bezogen auf die Gesamtanzahl der Melanome, eine geringere Häufigkeit besitzen oder nur bei bestimmten Subtypen auftreten <sup>30</sup>.

## **2.9 TNM- AJCC Klassifikation**

### **2.9.1 TNM Klassifikation**

Um den Fortschritt der Erkrankung besser klassifizieren und leitliniengerecht behandeln zu können, wird die TNM-Klassifikation zur Beschreibung der anatomischen Ausbreitung genutzt. Hiervon leiten sich dann die Tumorstadien nach dem „American Joint Comitee on Cancer“ (AJCC) ab <sup>31</sup>.

Die Tumordicke (T) nach Breslow wird in Millimeter angegeben und bildet in den frühen Phasen der Erkrankung den wichtigsten prognostischen Faktor. Im Stadium T1 beträgt die Dicke bis zu 1 mm und bei T2 1,01 mm bis 2 mm. Im Stadium T3 befinden sich alle Tumore mit einer Dicke von 2,01 mm bis 4 mm. Eine Tumordicke von mehr als 4mm wird zu T4 gezählt. Abhängig von dem Vorliegen von Ulzerationen wird in der T-Klassifikation die Subgruppe a und b unterschieden.

Ebenfalls aufgenommen wird die Anzahl an, von Tumorzellen befallenen, Lymphknoten (N). Ist nur ein Lymphknoten befallen, so wird dies als N1 bezeichnet. Bei 2 bis 3 befallenen Lymphknoten besteht ein N2-Stadium. Die Einstufung in N3 erfolgt ab 4 befallenen Lymphknoten. Die N-Klassifikation wird, abhängig von klinischer Manifestation, nochmal in die drei Subgruppen a, b und c unterteilt.

Der letzte Parameter trifft eine Aussage über das Vorhandensein von Metastasen (M). Das Vorhandensein von Metastasen außerhalb der regionären Lymphknoten, der Haut oder Subkutis beschreibt das Stadium M1a. M1b ist durch einen Befall der Lunge definiert. Fernmetastasen in anderen Loci oder Metastasen mit einem Anstieg der Laktatdehydrogenase werden zu M1c gezählt.

T-Klassifikation	Tumordicke	Ulzeration
Tx (primäre Tumordicke nicht bestimmbar)	keine Angabe	keine Angabe
T0 (kein Anhalt für Primärtumor)	keine Angabe	keine Angabe
Tis (Melanoma in-situ)	keine Angabe	keine Angabe
T1a	<0,8 mm	unbekannt oder nicht spezifiziert
T1b	<0,8 mm 0,8 mm - 1 mm	ja
T2a	>1 mm - 2 mm	nein
T2b	>1 mm - 2 mm	ja
T3a	>2 mm - 4 mm	nein
T3b	>2 mm - 4 mm	ja
T4a	>4 mm	nein
T4b	>4 mm	ja

Tabelle 2: modifizierte T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom AJCC 2016/ UICC 2016<sup>19</sup>

N-Klassifikation	Anzahl befallener LK	Mikrosatelliten-, Intransit- oder Satellitenmetastasen
Nx	regionäre LK nicht beurteilt	Nein
N0	Keine regionalen LK Metastasen nachweisbar	Nein
N1a	Klinisch unauffälliger metastatisch befallener LK	Nein
N1b	Klinisch metastatisch befallener LK	Nein
N1c	Kein regionär metastatisch befallener LK	Ja
N2	2-3 metastatisch befallene LK oder Intransit-, Satelliten- oder Mikrosatellitenmetastasen	
N3	≥4 metastatisch befallene LK oder Intransit-, Satelliten- oder Mikrosatellitenmetastasen	

Tabelle 3: modifizierte N-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom AJCC 2016/ UICC 2016 <sup>19</sup>

M-Klassifikation	Anatomische Lokalisation
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasen
M1	Vorhandensein von Fernmetastasen
M1a	Metastasen in Haut, Subkutis oder LK jenseits der regionären LK
M1b	Vorhandensein von Lungenmetastasen
M1c	Fernmetastasen anderer Lokalisationen oder Fernmetastasen jeder Lokalisation mit erhöhtem LDH

Tabelle 4: modifizierte M-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom AJCC 2016/ UICC 2016 <sup>19</sup>

### 2.9.2. AJCC Klassifikation

Die klinische Stadieneinteilung nach der AJCC nimmt in ihre definierenden Parameter noch die Ulzeration auf, also das Durchbrechen der Epidermis von

Melanomzellen. So zählen in-situ-Tumore zum Stadium 0 und Tumore bis 2 mm ohne Ulzeration, befallenen Lymphknoten oder Metastasen zum Stadium I.

Im Stadium II befinden sich Tumore mit einer Dicke ab 1,01 mm mit Ulzeration ohne Befall von Lymphknoten oder Metastasen.

Jede Tumordicke mit oder ohne Ulzeration, ohne Metastasen aber mit Lymphknotenbefall wird zu Stadium III gezählt. Bei Ausbildung von Fernmetastasen wird die Erkrankung dem Stadium IV zugeteilt <sup>32</sup>.

Stadium	T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIB	T0	N1b, N1c	M0
III	Jedes T, Tis	≥N1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 5: Stadieneinteilung des malignen Melanoms - klinisch AJCC 2016/ UICC 2016 <sup>19</sup>

### 2.9.3 Stadium IV Hirnmetastasierung

Kommt es bei einem malignen Melanom zur Ausbildung von Fernmetastasen, so entspricht die Erkrankung einem Stadium IV <sup>32</sup>. Es ist einer der Tumorerkrankungen mit der höchsten Neigung zur Metastasierung in das Gehirn und befindet sich, gemessen an der Inzidenz, hinter dem Lungen- und Brustkrebs an dritter Stelle <sup>33</sup>. In der Studie von Davies M.A. et al. (2011) haben 44% der Patienten zwischen 1986 und 2004 mit regionalen oder systemischen Hautkrebsmetastasen im Laufe ihrer Erkrankung Metastasen im Gehirn entwickelt <sup>34</sup>. In der kanadischen Studie von D.S. Ernst et al. (2016) haben 23% der Melanompatienten zwischen 2011 und 2013 initial an Hirnmetastasen gelitten bzw. im Verlauf der Erkrankung diese entwickelt <sup>35,36</sup>.

Generell kann gesagt werden, dass das Risiko Hirnmetastasen zu entwickeln, mit der Dauer der Erkrankung steigt. Bei Patienten mit metastasierter Erkrankung, aber ohne Hirnbeteiligung, wurden in einer Phase-III-Studie, in der Dacarbazin und Temozolomid verglichen wurden, bei 20 bis 30 Prozent der

Patienten nach einem Jahr und bei 30 bis 40 Prozent nach drei Jahren Hirnmetastasen festgestellt <sup>37</sup>. Die Häufigkeit von Hirnmetastasen während der Melanom-Behandlung könnte abnehmen, was wahrscheinlich auf die Behandlung mit Checkpoint-Inhibitor-Immuntherapie und zielgerichteten Therapien zurückzuführen ist <sup>38</sup>.

Mit 45,6% haben fast die Hälfte der Patienten mit zerebralen Metastasen eine neurologische Symptomatik <sup>39</sup>. Zu den häufigsten Symptomen gehören mit 70% Kopfschmerzen, 30% kognitive Beeinträchtigungen und 8% Papillenödeme <sup>33</sup>.

Zur Diagnostik von Hirnmetastasen hat sich gezeigt, dass MRT-Aufnahmen den CT-Aufnahmen des Schädels in der Sensitivität überlegen sind <sup>40</sup>. Die MRT-Bildgebung ist für das Staging und die Verlaufskontrollen unverzichtbar und wird für Patienten des Stadiums III und IV empfohlen. Ebenso soll diese Untersuchung bei jenen Patienten durchgeführt werden, bei welchen sich das adjuvante Therapieregime durch deren Erkennung verändern würde <sup>32</sup>.

Das Stadium IV der Erkrankung geht mit einer schlechten Prognose einher. So beträgt das 1-Jahres-Überlebensrate bei einem M1c Status 33%. Dementgegen steht eine 10-Jahres-Überlebensrate von über 90% im Stadium I der Erkrankung <sup>21</sup>. Prognostisch günstig erweisen sich ein niedriger LDH- und S100B-Wert <sup>41</sup>. Das Vorliegen von extrakraniellen Metastasen, höherem Lebensalter, Vorhandensein neurologischer Symptome sowie eine erhöhte Anzahl zerebraler Metastasen gehen mit einer Verschlechterung der Prognose einher <sup>42,43</sup>.

Das Auftreten einer zerebralen Metastasierung stellt die Mediziner vor eine therapeutische Herausforderung. Zur Behandlung stehen die operative Entfernung, stereotaktische Bestrahlung, Ganzhirnbestrahlung und medikamentöse Therapie zur Verfügung.

## **2.10 Therapieprinzipien**

### **2.10.1 lokales malignes Melanom**

Die einzige kurative Behandlung des malignen Melanoms bildet die chirurgische Exzision. Um das Melanom sicher im Gesunden zu entfernen und das lokale Rezidivrisiko zu minimieren, sowie das Gesamtüberleben zu maximieren wird abhängig von der Tumordicke ein unterschiedlicher Sicherheitsabstand empfohlen. Melanome mit einer Tumordicke bis 2 mm sollten mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm exzidiert werden. Ab einer Tumordicke von 2 mm wird dieser auf 2 cm erhöht. Anzustreben ist eine R0 Resektion, also die komplette Entfernung im Gesunden. Wurde in der primären Versorgung eine R1- (mikroskopischer Residualtumor) oder eine R2-Situation (makroskopischer

Residualtumor) geschaffen ist bei Aussicht auf das Erreichen einer R0-Situation eine Nachresektion angezeigt. Ist eine Nachresektion nicht möglich können additiv zur lokalen Tumorkontrolle die hypertherme Extremitätenperfusion, Strahlentherapie, topische Medikamente, Elektrochemotherapie oder Kryochirurgie eingesetzt werden. Bei einer Tumordicke von mehr als 1 mm oder Ulzeration, erhöhter Mitoserate oder einem Patientenalter <40 Jahre sollte eine zusätzliche Biopsie des Wächterlymphknotens erfolgen. Bei Vorhandensein von Tumorzellen in diesem wird eine Lymphknotendissektion vorgenommen. Bei mehr als drei befallenen Lymphknoten, einem Kapseldurchbruch, Lymphknotenmetastasen >3 cm oder einem lymphogenen Rezidiv soll eine adjuvante Radiotherapie erfolgen. Die adjuvante medikamentöse Therapie wird ab dem Stadium II empfohlen <sup>19</sup>.

## **2.10.2 zerebral metastasiertes malignes Melanom**

### *2.10.2.1 chirurgische Therapie*

Die chirurgische Resektion von zerebralen Läsionen stellt eine zuverlässige Behandlungsmethode zur lokalen Tumorkontrolle dar. Diese ist bei chirurgisch gut erreichbaren, singulären und solitären, oder symptomatischen Metastasen indiziert. Der Patient sollte einen guten Allgemeinzustand, keine oder nur eine geringe extrakranielle Tumormanifestation und kein Risiko für postoperative schwere neurologische Defizite haben. Ebenfalls sollten Metastasen chirurgisch entfernt werden, welche über 3 cm groß, einen raumfordernden Effekt haben oder unbekannter Ätiologie sind. Das Rezidivrisiko nach alleiniger chirurgischer Operation beträgt 50 bis 60 % in den folgenden 6 bis 12 Monaten, sodass eine adjuvante Strahlentherapie des Tumorbettes generell empfohlen wird <sup>44,45</sup>. Bei akuter Hirndrucksymptomatik ist eine operative Behandlung indiziert <sup>19</sup>. In der Studie von M. Wroński et. al (1990) wird das mediane Überleben nach alleiniger neurochirurgischer Intervention von knapp über 8 Monaten verglichen zu 6 - 8 Wochen ohne Therapie angegeben <sup>46</sup>. Im Rahmen einer Tumorkonferenz wird ein interdisziplinärer Therapieansatz mit einer der Gesamtsituation angepassten Kombinationstherapie empfohlen <sup>19</sup>.

## 2.10.2.2 Systemtherapie

### 2.10.2.2.1 zielgerichtete Therapie

Eine jüngere Medikamentengruppe greift gezielt in den MAP-Kinase-Weg ein, um die durch BRAF-Inhibitor-sensitive Mutationen ausgelöste Tumorprogression zu verhindern bzw. zu verlangsamen. Ein Beispiel hierfür sind die BRAF-Inhibitoren wie Vemurafenib, Dabrafenib und Sorafenib. Vemurafenib und Dabrafenib inhibieren gezielt die Tyrosinkinase im MAP-Kinase-Weg und haben ein Tumoransprechen, abhängig von der Art der Mutation in BRAF, von 22% bis 81%. Sorafenib scheint eher als Pan-Kinase-Inhibitor zu wirken und führte zu keiner klinisch relevanten Verbesserung für den Patienten. Vemurafenib führt bei über 50% der Patienten intrakraniell zu einem mindestens teilweise ansprechen und somit zur Krankheitsstabilisierung <sup>47</sup>. Eine intrakranielle Ansprechrate von über 30% kann mit der Verabreichung von Dabrafenib erreicht werden <sup>48</sup>. Des Weiteren gibt es die MEK-Inhibitoren, welche ebenfalls in den MAP-Kinase-Weg eingreifen. Ein wichtiger Vertreter hiervon ist Trametinib. Dieser Wirkstoff inhibiert selektiv MEK-1 und MEK-2 und stört so den Stoffwechselprozess der Tumorzelle. Das Ansprechen bei Patienten, welche zuvor nicht mit einem BRAF-Inhibitor behandelt wurden, liegt bei 40%. Eine deutlich geringere Ansprechrate von 17% besteht bei Patienten, die im Vorfeld eine frustriert verlaufende BRAF-Inhibitor-Therapie erhielten <sup>49</sup>. Die häufigsten Nebenwirkungen für Vemurafenib und Dabrafenib umfassen die Neubildung von Plattenepithelkarzinomen (bis 12%), Ausschlag (8%), die Entstehung von Keratoakanthomen (6%) und Athralgien (bis 3%). Bei Trametinib kann es vor allem zu einem Hypertonus (12%), Ausschlag (8%) und Abgeschlagenheit (4%) kommen <sup>49</sup>.

### 2.10.2.2.2 Immuntherapie

Eine weitere Möglichkeit der medikamentösen Behandlung bietet die Immuntherapie. Hierbei wird versucht das Immunsystem des Patienten so zu modulieren und zu aktivieren, dass es Tumorzellen besser erkennt und selbstständig bekämpfen kann.

Vor geraumer Zeit stand hierfür nur der Einsatz von Interferon-Alpha und Interleukin-2 zur Verfügung. Aufgrund unsicheren Nutzens und hoher Toxizität wird die Therapie hiermit nicht mehr empfohlen <sup>19</sup>.

Relativ neu ist in der Immuntherapie der Einsatz von monoklonalen Antikörpern zur Immun-Checkpoint-Blockade. Eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens wurde mit der Einführung der Therapie mit Ipilimumab erreicht. Es handelt sich um einen monoklonalen Antikörper, welcher sich gegen

das an den Oberflächen von T-Zellen, exprimierte Protein CTLA-4 richtet. Die durch CTLA-4 induzierte Herunterregulierung des Immunsystems wird so durch Ipilimumab unterbunden. Durch die T-Zell-Proliferation, Antitumor-Immunität und Autoimmunität kann das Gesamtüberleben signifikant verlängert werden. In der Studie von F.S. Hodi zeigt sich ein Gesamtüberleben von 10 Monaten für Patienten des Stadiums III und IV verglichen zu knapp über 6 Monaten mit alleiniger Tumorantigen-therapie<sup>50</sup>.

An den PD-1-Rezeptor binden die monoklonalen Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab. Dies bewirkt, dass PD-L1 nicht mehr an diesem wirken und seine immunhemmende Wirkung entfalten kann. Insgesamt kommt es so zu einer Hochregulierung der Aktivität des Immunsystems<sup>51,52</sup>. Eine viel beachtete Studie untersucht den alleinigen Einsatz von Immuncheckpointinhibitoren bei Patienten mit wenigen, asymptomatischen Hirnmetastasen und fand eine Komplettremission von 26% nach 14 Monaten<sup>53</sup>. In der Studie von C. Robert et al. (2015) wird gezeigt, dass die Therapie mit Nivolumab einer Monochemotherapie mit Dacarbazin überlegen ist<sup>54</sup>. Ein medianes Gesamtüberleben von 17 Monaten wird bei Patienten unter Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab in der Studie von H.M. Kluger et al. (2019) erreicht. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Immuntherapie sind Ataxie (22%), Abgeschlagenheit (20%), Kopfschmerzen (17%) und Juckreiz (17%)<sup>55,56</sup>.

#### 2.10.2.2.3 Chemotherapie

Eine weitere Möglichkeit der Behandlung von zerebralen Metastasen ist die Anwendung von Zytostatika. Diese greifen in unterschiedliche Prozesse des Zellzyklus ein, stören oder verhindern diese, um übermäßiges Zellwachstum zu verhindern. Somit werden vornehmlich jene Zellen gestört, welche sich besonders schnell vermehren. Hierzu gehören die Tumorzellen, bei denen die Zytostatika ihre gewünschte Wirkung entfalten. Durch die unspezifische Wirkung auf alle sich schnell teilenden Zellen wird auch der Zellzyklus des blutbildenden Systems, der Haut oder der Haare beeinträchtigt.

Die Sonderstellung des Hirns, durch den besonderen Schutz der Blut-Hirn-Schranke, macht den Einsatz von Zytostatika schwierig, da viele Substanzen schlecht oder gar nicht hirngängig sind.

Studien zur Behandlung mit Temozolomid zeigten einen bescheidenen Nutzen dieser Substanz bei Metastasen, welche operativ oder strahlentherapeutisch nicht behandelt werden konnten. Bei 1% der Patienten kam es mit einer Temozolomidmonotherapie zu einem kompletten Ansprechen, bei 6% war ein

teilweises Ansprechen zu verzeichnen und 29% der Patienten stellte sich eine Krankheitsstabilisierung ein. Insgesamt hatten so 36% der Patienten, bei akzeptablen Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen (50%), Übelkeit (39%), Erbrechen (32%), Thrombozytopenie (3%) und Neutrozytopenie (2%), einen klinischen Nutzen dieser Zytostatikatherapie <sup>57</sup>. Weitere Chemotherapeutika zur Monotherapie haben ähnlich geringe Ansprechraten. Hierzu zählen unter anderem Dacarbazin (20%), Cisplatin, Carboplatin (15% bis 16%) und Taxane (16% bis 17%).

Der Einsatz von Polychemotherapien verbessert dieses Ansprechen auf 30% bis 50%. Die zwei am meisten genutzten Schemata sind CVT, eine Kombination aus Cisplatin, Vinblastin und Temozolomid, sowie CBDT, die Kombination aus Cisplatin, Carmustin, Dacarbazin und Tamoxifen <sup>55</sup>. Die Metaanalyse von T.K Eigentler et al. (2003) zeigt, dass Chemotherapeutika zu keinem signifikant verlängertem Gesamtüberleben führen <sup>58</sup>.

Zytostatika zur Mono- oder Polychemotherapie sollen nur dann angeboten werden, wenn eine zielgerichtete oder Immuntherapie für den Patienten nicht in Frage kommen <sup>19</sup>.

### *2.10.2.3 stereotaktische Bestrahlung*

Die stereotaktische Bestrahlung bietet eine gute Alternative zur neurochirurgischen Resektion von zerebralen Metastasen. Die Bestrahlung kann entweder einzeitig oder in wenigen Fraktionen (meist 1-5) appliziert werden. Hierbei kann mit Hilfe eines Linearbeschleunigers oder Cyberknife eine ablative Dosis in das Tumorgewebe unter bestmöglicher Schonung des umliegenden Normalgewebes eingebracht werden. Das ebenfalls in der Strahlentherapie eingesetzte Gammaknife arbeitet mit hochdosierten Gammastrahlen aus radioaktiven Cobalt-60-Quellen <sup>1</sup>.

Die Indikation für eine stereotaktische Bestrahlung muss stets interdisziplinär und für den Einzelfall gestellt werden. Die Gesellschaft für Neurologie empfiehlt eine solche Behandlung bei singulärer, solitärer Hirnmetastasierung, Oligometastasierung mit 2 bis 4 Metastasen unter 2,5 cm, kleinen, tiefgelegenen Metastasen, Läsionen ohne großen raumfordernden Effekt, Rezidiven nach Ganzhirnbestrahlung oder Operation und Metastasen, welche in chirurgisch nicht gut zugänglichen Bereichen des Gehirns liegen <sup>44</sup>.

Zur Planung erhält der Patient eine dünn-schichtige Planungscomputertomographie in Bestrahlungsposition. Der Kopf wird dabei mittels thermoplastischer 3-Punkt-Maske fixiert. Aufgrund des im Vergleich zur

MRT deutlich schlechteren Weichteilkontrastes insbesondere im Bereich des Neurocraniums, wird zusätzlich eine dünnsschichtige (1 mm Schichten) kontrastmittelverstärkte MRT des Kopfes angefertigt. Diese beiden Datensätze werden fusioniert und in die Bestrahlungsplanungssoftware importiert. Nun werden durch den Arzt die Tumorkonturen millimetergenau eingezeichnet. Ebenfalls werden Risikostrukturen konturiert, welche bestimmte Dosisgrenzwerte nicht überschreiten dürfen. Für die intrakranielle Stereotaxie gelten insbesondere der Hirnstamm, der Spinalkanal, das Chiasma opticum, beide Sehnerven, die Cochlea und das Innenohr als kritisch <sup>59</sup>.

Struktur	1 Fraktion	3 Fraktionen	5 Fraktionen
Sehbahn	< 8 Gy	< 15 Gy	< 22,5 Gy
Cochlea	< 9 Gy	< 17,1 Gy	< 25 Gy
Hirnstamm	< 15 Gy	< 23,1 Gy	< 31 Gy
Rückenmark	< 14 Gy	< 21,9 Gy	< 30 Gy
Hirngewebe	< 12 Gy**	-	-
Linse	< 1,5 Gy*	-	-
Orbita	< 8 Gy*	-	-

**Tabelle 6: modifizierte Darstellung der Dosisbeschränkungen für Strukturen des zentralen Nervensystems bezogen auf 0,1cm<sup>3</sup> des Gewebevolumens**

\*optimale Dosis \*\*bezogen auf 10cm<sup>3</sup> <sup>59</sup>

In Zusammenarbeit mit der Medizinphysik wird auf Grundlage der Konturierung ein individueller Bestrahlungsplan erstellt. Stereotaktische Dosisverteilungen zeichnen sich durch eine sehr hohe Dosis im Zielvolumen mit steilem Dosisgradienten in die Peripherie aus. Hierzu ist eine Immobilisierung des Patienten notwendig. Beim Gammaknife wird dies durch die Benutzung von einem stereotaktischen Rahmen erzielt, in welchem der Kopf fixiert wird. Allerdings sind mittlerweile auch Masken-basierte Bestrahlungen möglich. Beim Cyberknife kann durch permanente Bewegungsregistrierung mittels eines

stereoskopischen Röntgensystems auf die scharfe Fixierung verzichtet werden. Hier wird mit einer individuell angefertigten thermoplastischen Maske ein vergleichbar gutes Ergebnis erreicht. Die Bestrahlung wird dann möglichst in einer Sitzung durchgeführt. Eine hypofraktionierte Bestrahlung mit reduzierter Einzeldosis kann in 3 bis 5 Sitzungen ebenfalls durchgeführt werden <sup>60</sup>.

Der Vorteil der stereotaktischen Bestrahlung ist, dass Metastasen therapiert werden können, welche durch eine tiefe oder ungünstige Lage im Gehirn nicht oder nur mit hohem Risiko resektabel wären. Des Weiteren ist es eine nicht invasive Therapie, die ambulant durchgeführt werden kann und mit einem geringen Zeitaufwand für den Patienten verbunden ist. Auch Patienten mit internistischen Komorbiditäten können stereotaktisch bestrahlt werden, ohne dass es zu einem Anstieg des Mortalitätsrisikos führt.

Nachteilig gegenüber der chirurgischen Resektion ist die fehlende Möglichkeit Gewebematerial zur histologischen Sicherung der Diagnose zu gewinnen. So entfällt die Untersuchung der Metastasen auf spezielle Mutationen oder Rezeptoren für eine eventuelle zielgerichtete Therapie. Zudem werden in der Regel 5 bis 7, maximal 10 Metastasen bestrahlt. Durch Masseneffekte hervorgerufene neurologische Symptome lassen sich durch die chirurgische Entfernung schnell lindern. Dies ist durch die stereotaktische Bestrahlung nicht so rasch zu erreichen.

Nebenwirkungen stellen insgesamt seltene Ereignisse dar. Die Tatsache der limitierten Lebenszeit bei Hirnmetastasen und relativ geringe Fallzahlen macht die Dokumentation von Nebenwirkungen schwierig, da es eine hohe Fallzahl benötigt, um statistisch valide Aussagen treffen zu können. Grundsätzlich können akute von chronischen Strahlenfolgen unterschieden werden. Akute Strahlenfolgen sind jene, welche bis 90 Tage nach der ersten Bestrahlung auftreten. Sie sind in der Regel reversibel. Späte Strahlenfolgen treten ab 90 Tage nach Bestrahlung auf und sind irreversibel.

Jedes Gewebe und Organ besitzen eine eigene Toleranzdosis. Dies ist die Dosis, die bei Bestrahlung eines Gewebes mit einer akzeptierten Toxizität verbunden ist. Die Toleranzdosis ist individuell festzulegen, da sie abhängig von Lebensalter, Vorerkrankungen, subjektiver Akzeptanz und dem Therapieziel relativ zur Lebenserwartung ist.

Eine unerwünschte Wirkung der Strahlentherapie im Hirn ist die Entstehung von Radionekrosen. Diese entstehen bei 24% der stereotaktisch bestrahlten Patienten im Median nach 10 bis 11 Monaten nach Bestrahlung <sup>61</sup>. Die Anfälligkeit hierfür unterscheidet sich in den verschiedenen Hirnarealen nicht,

allerdings ist die Lokalisation entscheidend für die klinische Manifestation. Die Symptome reichen von Demenz, Ataxie, sensiblen und motorischen Ausfällen bis hin zum Tod des Patienten<sup>62,63</sup>. Die Wahrscheinlichkeit der Entstehung von Radionekrosen nimmt mit dem Volumen der bestrahlten Metastase zu<sup>61</sup>. Die radiologische Diagnostik eines möglichen zerebralen Progresses wird durch die Radionekrose erheblich erschwert<sup>44</sup>. Zur Differenzierung zwischen Progress und Radionekrose kann das FET-PET als funktionelle Untersuchung hilfreich sein<sup>64</sup>. Durch die meningeale Reizung kann es zum Somnolenzsyndrom kommen. Dieses tritt bei bis zu 50% der Patienten auf, ist charakterisiert durch eine allgemeine Lethargie und kann mittels Steroiden gut behandelt werden<sup>62</sup>.

#### *2.10.2.4 Ganzhirnbestrahlung (WBRT)*

Patienten mit multiplen, vereinzelt inoperablen oder nicht stereotaktisch bestrahlbaren zerebralen Metastasen können mittels fraktionierter Ganzhirnbestrahlung behandelt werden. Die Ganzhirnbestrahlung verlängert die mediane Überlebenszeit um 3 Monate<sup>32,44</sup>. Das primäre Ziel ist deshalb die Symptomkontrolle. Das gängigste Fraktionierungsschema ist eine Verabreichung einer Gesamtdosis von 30 Gy in 3 Gy Einzeldosen. Akut kann es zu einem ausgeprägtem Fatigue-Syndrom und einer Alopezie kommen. Spätfolgen einer Ganzhirnbestrahlung sind die Entstehung einer Leukenzephalopathie und eines dementiellen Syndroms. Deutlich seltener treten Radionekrosen, neuroendokrine Dysfunktionen und Erkrankungen des zerebrovaskulären Systems auf<sup>45</sup>.

### **2.11 Therapieprognose**

Der Großteil der Melanome wird im frühen lokalen Stadium entdeckt und mit chirurgischer Resektion kurativ behandelt. Das relative 5-Jahres-Überleben bei einem malignen Melanom liegt bei 91%♂/94%♀. 10 Jahre nach dieser Erkrankung besteht ein relatives Überleben von 90%♂/93%♀<sup>3</sup>.

Beim metastasierten Melanom betrug das mediane progressionsfreie Überleben in den 90er Jahren bei alleiniger medikamentöser Therapie 1 Monat bis 1,2 Monate. Das mediane Gesamtüberleben betrug 3,2 Monate<sup>57</sup>.

Dies änderte sich mit dem Einsatz neuer Medikamentengruppen wie den BRAF/MEK- und den Immuncheckpoint-Inhibitoren sowie effektiven Lokaltherapien. So hatten Patienten mit der Diagnose der Hirnmetastasen im Zeitraum von 2000 bis 2008 ein medianes Gesamtüberleben von 7,5 Monaten. Dieses konnte bei Patienten derselben Diagnosestellung in den Jahren von 2009

bis 2010 auf 8,5 Monate erhöht werden. Bei Diagnosestellung seit 2011 liegt das mediane Gesamtüberleben bei 22,7 Monaten <sup>65</sup>. Das progressionsfreie Überleben konnte auch gesteigert werden. In der Studie von Azer M. W. et al. (2014) betrug das progressionsfreie Überleben bereits 5,9 Monate <sup>66</sup>.

Wie schwer die Prognose der Patienten eines malignen Melanoms im Stadium IV zu bewerten ist, zeigt die umfassende Anzahl an wissenschaftlichen Arbeiten zu diesem Thema. Ebenfalls gestaltet sich der Vergleich des medianen Gesamtüberlebens zwischen den verschiedenen Therapien als schwierig, da die Indikation der einzelnen Behandlungen teils sehr unterschiedlich ist. So bekommen Patienten mit einer geringen Metastasenanzahl (sogenannte Oligometastasierung), was sich prognostisch günstig auswirkt, oft eine chirurgische Resektion oder stereotaktische Bestrahlung. Dahingegen wird die Ganzhirnbestrahlung oder nur supportive Behandlung häufig bei Patienten mit prognostisch ungünstigen Faktoren durchgeführt. Hierzu zählen multiple zerebrale Metastasen, ein schlechter Allgemeinzustand oder eine ausgeprägte extrakranielle Metastasierung <sup>34</sup>.

Arbeit	Gesamtüberleben/PFS	Patientenkollektiv	Zeitraum	Quelle
Galli G et. al. 2019	6 Monate / 4 Monate	n=36	2012 - 2016	<sup>67</sup>
Amaral T et. al. 2019	25 Monate / n. a.	n=163	2014 - 2016	<sup>68</sup>
Gabani P et. al. 2018	11,1 Monate / n. a.	n=192	2011 - 2013	<sup>69</sup>
Nardin et. al. 2018	15,3 Monate / 4 Monate	n=74	2012 - 2015	<sup>70</sup>
Xu Z et. al. 2017	23 Monate / n. a.	n=17	2010 - 2014	<sup>71</sup>
Choong ES et. al. 2017	15,2 Monate / n. a.	n=79	2010 - 2015	<sup>72</sup>

**Tabelle 7: medianes Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben von Patienten mit zerebral metastasierten malignen Melanom nach stereotaktischer Bestrahlung in Kombination mit medikamentöser Systemtherapie**

## 2.12 Fragestellung

Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit ist die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Mutationsstatus des BRAF-Onkogens und der lokalen Kontrolle nach stereotaktischer Bestrahlung von Hirnmetastasen bei

malignem Melanom. Hierbei werden Patienten mit einer BRAF-Mutation mit jenen verglichen, bei denen BRAF als Wildtyp vorliegt. Zur Bewertung der Effektivität soll besonders auf die lokale Kontrolle im Sinne der progressionsfreien Zeit eingegangen werden.

Das Patientenkollektiv wurde im Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2016 in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Uniklinik Köln behandelt. In diesem Zeitraum wurden 93 Patienten mit insgesamt 255 Metastasen stereotaktisch bestrahlt.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

##### **3.1.1 Datenaquise**

Die betreffenden Patienten wurden in den Aufnahmebüchern der Strahlentherapie identifiziert und die benötigten Daten mit Hilfe der elektronischen Akte in ORBIS sowie der Patientenakte aus dem Zentralarchiv der Uniklinik Köln zusammengetragen. Die Nachsorgetermine erfolgten alle 3 Monate mittels MRT-Scan des Gehirns und wurden ebenfalls elektronisch in ORBIS gespeichert. Zur Beurteilung des Verlaufes der Erkrankung wurde auf die radiologischen Befundberichte zurückgegriffen.

Für den Mutationsstatus wurden die Daten der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Uniklinik Köln genutzt. Es stellte sich heraus, dass vor dem 01.01.2010 der Mutationsstatus der Patienten nur sehr sporadisch ermittelt wurde. Aus diesem Grund erfolgte eine Anpassung des betrachteten Zeitraumes vom 01.01.2007 auf den 01.01.2010 bis 31.12.2016.

Vom 01.01.2007 bis 31.12.2016 waren 186 Patienten mit zerebralen Metastasen in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Uniklinik Köln vorstellig. Nach Anpassung des Zeitraumes verblieben 175 Patienten, von welchen 147 eine Strahlenbehandlung erhielten. Von diesen behandelten Patienten wurden 93 Patienten, mit insgesamt 255 zerebralen Metastasen, stereotaktisch mittels LINAC oder Cyberknife bestrahlt.

##### **3.1.2 Einschlusskriterien**

In die Auswertung eingeschlossen wurden alle Patienten, welche an einer zerebralen Metastasierung durch ein malignes Melanom litten und im Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2016 in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Uniklinik Köln stereotaktisch behandelt wurden. Für diesen Zeitraum ließen sich 93 Patienten identifizieren. Diese litten teilweise an multiplen Metastasen, wodurch sich eine Gesamthirnmetastasenanzahl von 255 ergibt. Unterteilt werden diese nach dem Mutationsstatus des BRAF-Gens in „Wildtyp“ und „mutiert“. Die Geschlechterverteilung ist in beiden Gruppen annähernd 1 : 1,75 zugunsten des männlichen Geschlechts. Das mediane Alter bei Diagnose der Hirnmetastasen ist bei BRAF-mutierten Metastasen mit 51 Jahren deutlich geringer als bei BRAF-Wildtyp-Metastasen mit 74 Jahren. Im Durchschnitt haben Patienten mit BRAF-Mutation mit 3 zerebralen Metastasen eine mehr als jene mit BRAF-Wildtyp. Der größte Anteil der BRAF-mutierten Metastasen ist mit 40% auf ein oberflächliches

spreitendes Melanom zurückzuführen. Bei BRAF-Wildtypmetastasen ist das noduläre Melanom mit 33% die führende histologische Subgruppe. Der Primarius bei BRAF-Wildtyp Metastasen hatte tendenziell eine größere Tumordicke bei Exzision als die der BRAF-mutierten Metastasen. In beiden Gruppen erhielten ein größerer Anteil eine zusätzliche chirurgische oder Strahlentherapie. BRAF-Wildtyp Metastasen erhielten mit 56% etwas häufiger eine medikamentöse Therapie.

		BRAF Wildtyp (%) n=86	BRAF mutiert (%) n=150	Gesamt n=255
Geschlecht	männlich	22 (58)	26 (55)	55
	weiblich	16 (42)	21 (45)	38
Medianes Alter bei Hirnmetastasierung	in Jahren	74	51	
Ø Anzahl der Metastasen		2	3	
Histologischer Subtyp	Oberflächlich spreitendes Melanom	24 (28)	61 (40)	93 (37)
	Noduläres Melanom	28 (33)	38 (25)	72 (28)
	Akrolentigiöses Melanom	13 (15)	4 (3)	17 (7)
	Lentigio-maligna Melanom	3 (3)	0 (0)	3 (1)
	Amelanotisches Melanom	6 (7)	1 (1)	7 (3)
	Schleimhaut-melanom	4 (5)	3 (2)	7 (1)
	Aderhautmelanom	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	unbekannt	7 (8)	43 (29)	55 (22)
Tumordicke	≤ 1	8 (9)	38 (25)	52 (20)
	≤ 2	16 (19)	18 (12)	38 (15)
	≤ 3	18 (21)	12 (8)	30 (12)
	≤ 4	5 (6)	25 (17)	32 (13)

	> 4	28 (32)	22 (15)	52 (20)
BRAF-Mutation	V600		11(7)	
	V600D		11 (7)	
	V600E		104 (70)	
	V600K		15 (10)	
	sonstige		9 (6)	
Zusatztherapie	ja	23 (27)	62 (41)	85 (33)
	nein	63 (73)	88 (59)	170 (67)
Medikamentöse Therapie	ja	48 (56)	57 (38)	105 (41)
	nein	36 (42)	92 (61)	128 (50)

### 3.1.3 Ausschlusskriterien

In dem Zeitraum der Datenaquise wurden viele Patienten mit diversen Tumorentitäten stereotaktisch bestrahlt. Ausgeschlossen wurden alle anderen und unbekanntes Entitäten bis auf das maligne Melanom. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Metastasen des Rückenmarks und extrazerebrale Metastasen im Hals- und Kopfbereich. Nicht bei allen Melanomen wurde der Mutationsstatus erhoben. Teilweise ist dies auf einen fehlenden Primarius zurückzuführen. Die Daten der Metastasen mit unbekanntem Mutationsstatus wurden erhoben, für die weiterführenden Analysen allerdings nicht genutzt. Insgesamt handelt es sich hierbei um 19 Metastasen.

### 3.2 Dokumentation

Die Dokumentation erfolgte in einer Tabelle des Programmes Numbers Version 6.2. (Apple Inc., Cupertino, Vereinigte Staaten). Erfasst wurden Geschlecht und Alter der Patienten zum Zeitpunkt der stereotaktischen Bestrahlung. Ebenfalls dokumentiert wurden Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primarius sowie des ersten diagnostischen Nachweises der zerebralen Metastasierung. Hierbei wurde die Anzahl der zerebralen Metastasen miterfasst, welche stereotaktisch bestrahlt wurden. Bei der Subgruppenanalyse des Melanomtyps wurden insgesamt 7 Gruppen festgelegt: superfiziell spreitende, noduläre, akrolentigiöses, amelanotische, Schleimhaut-, Aderhaut- und Lentigio-maligna Melanom. Die 8. Gruppe bilden jene Fälle, in welchen keine Subgruppenanalyse erfolgen konnte. Diese resultieren aus den histologischen Untersuchungen des Primarius. Es wird vorausgesetzt, dass die zerebralen Metastasen derselben histologischen Subgruppe wie der Primarius angehören.

Bei der Mutationsanalyse wurde der Mutationsstatus des BRAF-Onkogens erfasst um die Kohorte in Wildtyp und BRAF-mutiert unterteilen zu können. Bei der Gruppe V600 erfolgte keine genauere Angabe zur Mutation. Unter sonstigen Mutationen sind jene zusammengefasst, welche nicht das Codon 600 betreffen. Die Tumordicke, gemessen am Primarius, wurde in 5 Gruppen unterteilt und orientiert sich an der T-Klassifikation:  $\geq 1$  mm,  $\geq 2$  mm,  $\geq 3$  mm,  $\geq 4$  mm,  $> 4$  mm.

Unter dem Begriff Zusatztherapie wurde dokumentiert, ob eine stereotaktisch bestrahlte Metastase im Verlauf nach Bestrahlung zusätzlich noch chirurgisch reseziert, lokal bestrahlt oder mittels WBRT behandelt wurde.

Die medikamentöse Therapie wurde unterteilt in Chemotherapie, Immuntherapie und zielgerichtete Therapie. Hierzu wurden alle systemischen Therapien gezählt, welche zur Behandlung der zerebralen Metastasierung mit der Intention der Tumormassereduktion eingesetzt wurden. Es wurden nur Therapien berücksichtigt, welche 4 Wochen vor der Bestrahlung oder im Beobachtungszeitraum angesetzt wurden. Verabreichte Chemotherapeutika waren das BHD-Schema, Carboplatin, Paclitaxel, Dacarbazin, das DVP-Schema, Gemcitabin, Treosulfan, Temozolomid, Cisplatin, Pemetrexed, Capecitabine, Trofosfamid, Cytarabin und Tasisulam. Die medikamentöse Immuntherapie beinhaltete Interferon Alpha, Interleukin, Ipilimumab, Pembrolizumab, Nivolumab und nicht näher beschriebene PDL-1 Antikörper. Bei der zielgerichteten Therapie wurden Rituximab, Imatinib, Bevacizumab, Sunitinib, Vemurafenib, Dabrafenib, Sorafenib, Trametinib, Cobimetinib und Binimetinib genutzt. Die Kohorte wurde in „medikamentöse Therapie erhalten“ und „medikamentöse Therapie nicht erhalten“. Auf eine weitere Subgruppenbildung bei medikamentös behandelten Metastasen wurde aufgrund geringer Fallzahlen verzichtet. Eine Dokumentation von möglichen Nebenwirkungen fand nicht statt.

Es gab kein einheitliches Protokoll zur Dokumentation des Gesundheitszustandes der Patienten in den Follow-up-Untersuchungen. Ein Karnofsky- oder ECOG-Index wurde nur teilweise bei der Erstdiagnose erhoben. Um die Lebensqualität zu gruppieren, wurden deshalb vereinfachte Gesundheitsklassen erstellt. Die Einteilung basiert auf den schriftlichen Notizen, falls vorhanden, von den Begutachtungen der Ärzte während der Follow-up-Untersuchungen und nicht auf standardisierten Scores.

Die Gesundheitsklassen teilen den Zustand der Patienten bei dem letzten Follow-up in 3 Gruppen ein. Bei der ersten Gruppe ist die Selbstversorgung noch möglich. Sie entspricht dem Karnofsky-Index von 70% bis 100%. In der zweiten Gruppe ist der Alltag nur durch Hilfe zu bewältigen. Dies entspricht dem

Karnofsky-Index von 40% bis 60%. In der dritten Gruppe ist eine suffiziente Versorgung nur in einem Krankenhaus oder einer anderen Pflegeeinrichtung möglich. Sie entspricht dem Karnofsky-Index 10% bis 30%.

Primärer Endpunkt war die lokale Kontrolle der stereotaktisch bestrahlten Metastasen im Hirn. Die lokale Kontrolle ist definiert als unverändertes bzw. regredientes Metastasenvolumen. Beurteilt wird dies anhand der radiologischen Befunde in der Verlaufsbildgebung mittels cMRT. Als Therapieversagen wurde der Progress, also die Zunahme des Metastasenvolumens definiert. Zensiert wurden in der Auswertung der Tod sowie Patienten, die der Nachbeobachtung verloren gegangen sind, sogenannter Lost to follow-up (LTF) eines Patienten. Der extrakranielle Verlauf der Erkrankung wurde nicht betrachtet. Um eine Aussage über den Einfluss des Mutationsstatus auf die lokale Kontrolle treffen zu können, wurde ebenfalls untersucht, ob Parameter wie Alter, Geschlecht, Zusatztherapie, medikamentöse Therapie und Gesundheitszustand einen Einfluss auf die lokale Kontrolle haben. Das Alter wurde hier in die Kategorie > 60 Jahre und < 60 Jahre unterteilt. Als sekundärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben definiert. Das bestimmende Ereignis hierbei war das Versterben des Patienten, ein LTF wurde zensiert.

### **3.3 Datenauswertung**

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 25.0 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen) für Mac. Hierbei wurden Häufigkeits- und Kreuztabellen aufgestellt und zur Auswertung der Überlebenszeiten eine Kaplan-Meier-Analyse genutzt. Um Verteilungen objektiv beurteilen zu können wurden Binominaltests durchgeführt. Als erwarteter Testanteil wurde, mit der Annahme einer ausgeglichenen Verteilung in den Kohorten, 0,5 genutzt. Bei der Geschlechterverteilung wurde der Testanteil auf 0,6 angehoben, um zu prüfen, ob die Verteilung mit derer anderer Studien übereinstimmt <sup>73</sup>.

Als Signifikanzniveau wurde  $\alpha=0,05$  festgelegt. Zur Berechnung der Signifikanzwerte p wurden Log-Rank-Tests, Chi-Quadrat-Tests, t-Tests und der Exakte Test nach Fisher durchgeführt. Bei signifikanten Ergebnissen wurde die Effektstärke nach Cohen (1992) bzw. nach Cramers V ermittelt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Metastasencharakteristika

Für die statistische Auswertung stehen 55 männliche und 38 weibliche Patienten zur Verfügung. Mit 59% machen Männer den größeren Anteil der Patienten aus. Ein Binominaltest zeigt keinen signifikanten Unterschied beider Mutationsgruppen in der Verteilung des männlichen Geschlechtes bei einem Testanteil von 0,6.

Bei der Erstdiagnose des malignen Melanoms war der jüngste Patient mit einem BRAF-Wildtyp Melanom 36 Jahre und der älteste 81 Jahre alt. Das minimale Erkrankungsalter bei BRAF-mutierten Metastasen liegt bei 16 Jahren, das maximale bei 79 Jahren.

Das mediane Erkrankungsalter ist bei Patienten mit BRAF-mutierten Metastasen mit 51 Jahren deutlich geringer als bei Patienten mit BRAF-Wildtyp Metastasen, bei welchen es bei 74 Jahren beträgt.

Ein t-Test zeigte, dass Patienten mit BRAF Mutation (M= 50,43; SD=15,207; n=47) signifikant früher an einem malignen Melanom erkranken, als Patienten mit BRAF Wildtyp (M= 66,13; SD=11,96; n=38,  $t(83)=5,197$   $p<0,001$ ). Die Effektstärke nach Cohen (1992) liegt bei  $r=0,495$  und entspricht damit einem starken Effekt.

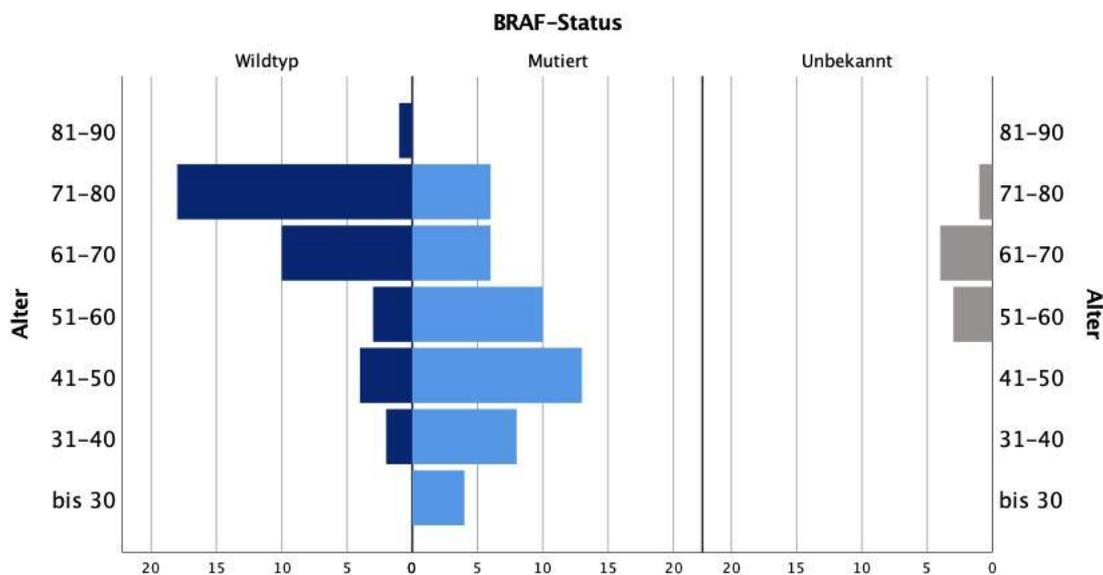


Abbildung 1: Altersverteilung bei Erstdiagnose des Primarius der Patienten in Jahren

Bei dem Alter für die Entwicklung zerebraler Metastasen zeigt ein t-Test, dass Patienten mit einer Mutation auf dem BRAF-Onkogen (M= 53,66; SD=14,619; n=47) signifikant früher entstehen als bei BRAF-Wildtyp Melanomen (M= 68,97;

SD=12,01; n=38,  $t(83)=5,193$   $p<0,001$ ). Die Effektstärke nach Cohen (1992) liegt bei  $r=0,55$  und entspricht damit einem starken Effekt.

Die Anzahl der Metastasen und der BRAF-Mutationsstatus stehen in keinem Zusammenhang (Exakter Test nach Fisher = 7,948;  $p=0,088$ ; n=85).

#### **4.2 Zusatztherapie**

Der Großteil der Kohorten, 73% (n=88) der BRAF-Wildtyp und 59% (n=63) der BRAF-mutierten Metastasen, wurden nicht zusätzlich therapiert. Laut Binominaltest unterscheidet sich der Anteil beider Gruppen, welcher keine zusätzliche Therapie erhalten hat, signifikant von dem Testanteil von 0,5 ( $p_{\text{BRAF-mutiert}}=0,041$ ;  $p_{\text{BRAF-Wildtyp}}<0,001$ ). Zwischen zusätzlicher Therapie und dem BRAF-Mutationsstatus besteht ein Zusammenhang (Chi-Quadrat (1) = 5,049;  $p=0,025$ ; n=236). Es ist allerdings von einem nur sehr schwachen Zusammenhang auszugehen (Cramers V = 0,146;  $p=0,025$ ).

Bei der Gruppe der zusätzlich therapierten Metastasen erhielten mit 22 (96%) der BRAF-Wildtyp Metastasen und 55 (89%) der BRAF-mutierten Metastasen der Großteil als zusätzliche Therapie eine Ganzhirnbestrahlung.

Der Einfluss einer zusätzlichen Therapie auf die lokale Kontrolle wurde ebenfalls untersucht. Fand eine zusätzliche Therapie statt, liegt die geschätzte mediane lokale Kontrolle bei 6,9 Monaten (SD=0,741; n=85; Anzahl der Ereignisse=69). Gab es keine zusätzliche Therapie liegt die geschätzte mediane lokale Kontrolle bei 26,3 Monaten (SD=10,037; n=170; Anzahl der Ereignisse=51). Der Log-Rank-Test zeigt einen signifikanten Unterschied ( $p<0,001$ ). Die Effektstärke entspricht einem mittleren Effekt (Cramers V=0,483;  $p<0,001$ ).

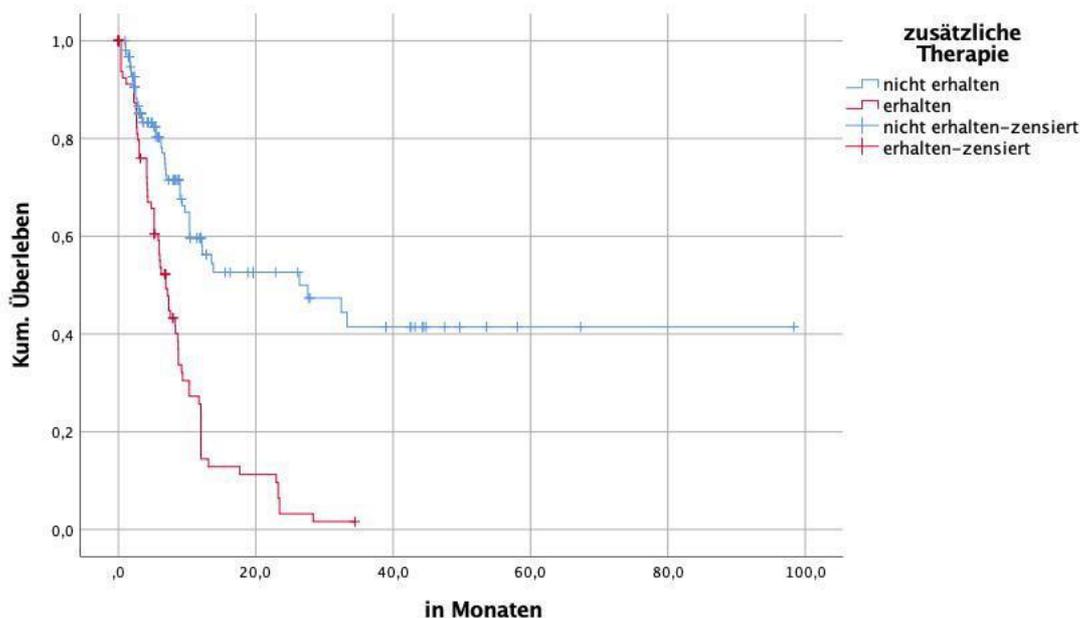


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der lokalen Kontrolle mit/ohne zusätzliche lokale Therapie

zusätzliche Therapie	Mittelwert				Median			
	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
nicht erhalten	47,291	5,424	36,661	57,921	26,349	10,037	6,678	46,021
erhalten	8,644	,863	6,952	10,336	6,867	,741	5,415	8,318
Gesamt	28,391	3,442	21,645	35,137	10,316	,767	8,813	11,820

Tabelle 8: Vergleich der lokalen Kontrolle der Metastasen mit/ohne zusätzliche lokale Therapie in Monaten

### 4.3 Medikamentöse Therapie

Laut Binominaltest unterscheidet sich der Anteil der BRAF-Wildtyp Metastasen, welcher eine medikamentöse Therapie erhalten hat, nicht signifikant von dem erwarteten Testanteil von 0,5 ( $p=0,230$ ). Bei den BRAF-mutierten Metastasen, welche zeitgleich medikamentös behandelt wurden, besteht bei demselben Testanteil ein signifikanter Unterschied ( $p=0,005$ ).

Bei jenen Metastasen, welche unter Einfluss einer medikamentösen Therapie standen, wurden 21 (44%) der BRAF-Wildtyp und 18 (32%) der BRAF-mutierten Metastasen am häufigsten einer Immuntherapie unterzogen. Die zweitgrößte Gruppe bildet mit 15 Metastasen (31%) bei BRAF-Wildtyp Mutationsstatus die Chemotherapie und die drittgrößte Gruppe mit 10 Metastasen (21%) die Kombination aus Chemo- und Immuntherapie. In der Gruppe Chemo- und

Immuntherapie fand die Behandlung zeitlich versetzt zueinander statt. Bei 17 (30%) BRAF-mutierten Metastasen wurde eine zielgerichtete Therapie durchgeführt und stellt so die zweithäufigste medikamentöse Behandlung dar. Am dritthäufigsten bei dieser Kohorte wurde mit einer Stärke von 15 Metastasen (26%) zusätzlich eine alleinige Chemotherapie verabreicht. Zwischen der medikamentösen Therapie und dem BRAF-Mutationsstatus besteht ein Zusammenhang (Chi-Quadrat (1) = 8,733;  $p=0,003$ ;  $n=233$ ). Der Zusammenhang ist allerdings als sehr schwach einzustufen (Cramers V = 0,194;  $p=0,003$ ).

Die Kohorte, welche eine medikamentöse Therapie erhalten hat, hat eine geschätzte lokale Kontrolle von 8,3 Monaten (SD=0,974;  $n=111$ ; Anzahl der Ereignisse=56). In der Kohorte ohne medikamentöse Therapie liegt die geschätzte mediane lokale Kontrolle bei 12 Monaten (SD=0,555;  $n=138$ ; Anzahl der Ereignisse=63). Der Log-Rank-Test zeigt keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,366$ ).

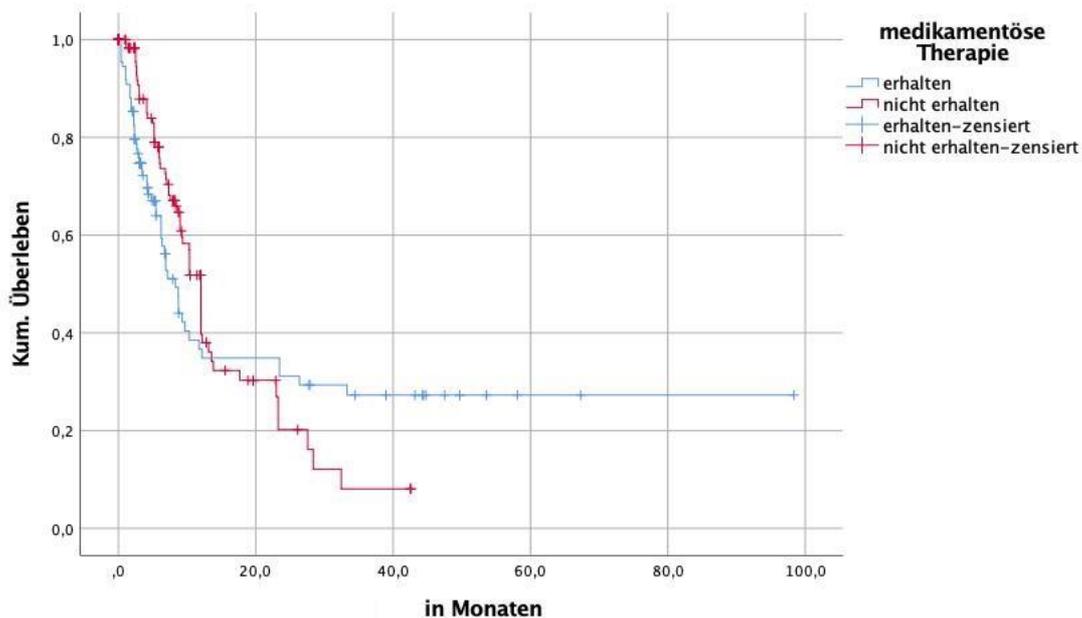


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der lokalen Kontrolle mit/ohne medikamentöse Therapie

medikamentöse Therapie	Mittelwert				Median			
	Schätzer	SE	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	SE	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
erhalten	32,185	5,158	22,075	42,294	8,312	,974	6,403	10,222
nicht erhalten	15,087	1,497	12,153	18,021	11,992	,555	10,904	13,080
Gesamt	28,149	3,435	21,416	34,881	10,316	,763	8,821	11,811

Tabelle 9: Vergleich der lokalen Kontrolle der Metastasen mit und ohne medikamentöser Therapie in Monaten

#### 4.4 Gesundheitszustand

Mit 43% für BRAF-Wildtyp und 44% für BRAF-mutierte Metastasen bildet den größten Anteil der Kohorte die Gruppe 1 in welcher die Selbstversorgung noch möglich ist. Am zweithäufigsten ist bei den BRAF-Wildtyp Metastasen die Gruppe 2 mit 28% und bei den BRAF-mutierten Metastasen die Gruppe 3 mit 23%. Fehlende Daten zum Gesundheitszustand nach stereotaktischer Bestrahlung gab es bei 23% der BRAF-mutierten und 15,1% der BRAF-Wildtyp Metastasen. Zwischen dem Gesundheitszustand bei letztem Kontakt und dem BRAF-Mutationsstatus besteht kein Zusammenhang (Chi-Quadrat (2) = 5,938;  $p=0,051$ ).

Gruppe 1 erreicht eine geschätzte mediane lokale Kontrolle von 30 Monaten (SD=5,387;  $n=111$ ; Anzahl der Ereignisse=54). In Gruppe 2 beträgt die geschätzte mediane lokale Kontrolle 11 Monaten (SD=0,375;  $n=31$ ; Anzahl der Ereignisse=41). Gruppe 3 hat eine geschätzte mediane lokale Kontrolle von 12 Monaten (SD=1,219;  $n=41$ ; Anzahl der Ereignisse=35). Der Log-Rank-Test zeigt einen signifikanten Unterschied ( $p<0,001$ ). Die Effektstärke entspricht einem mittleren Effekt (Cramers  $V=0,302$ ;  $p<0,001$ ).

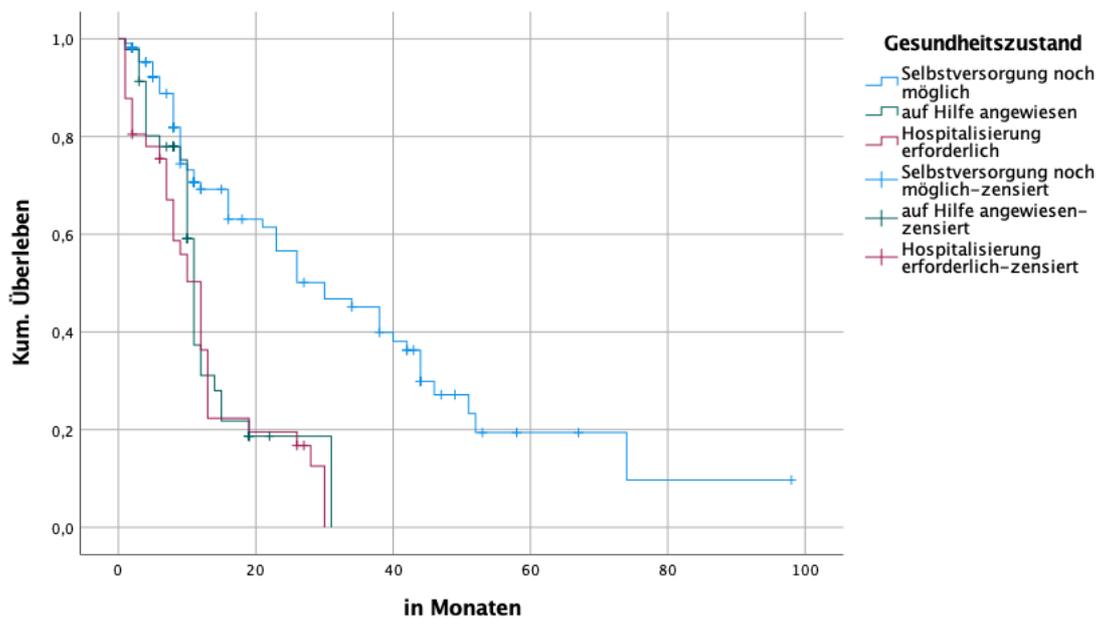


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der lokalen Kontrolle abhängig vom Gesundheitszustand

	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
1	36,185	4,02	28,308	44,062	30,000	5,387	19,442	40,558
2	13,543	1,55	10,509	16,577	11,000	,375	10,264	11,736
3	12,286	1,54	9,262	15,309	12,000	1,219	9,610	14,390
Gesamt	25,954	2,57	20,943	30,964	13,000	1,340	10,374	15,626

Tabelle 10: Vergleich der lokalen Kontrolle der Metastasen abhängig vom Gesundheitszustand  
1: Selbstversorgung noch möglich, 2: auf Hilfe angewiesen, 3: Hospitalisierung notwendig

Bezogen auf Gesamtüberleben zeigt Gruppe 1 ein geschätztes medianes Gesamtüberleben von 26 Monaten (SD=5,691; n=111; Anzahl der Ereignisse=44). Gruppe 2 hat ein geschätztes medianes Gesamtüberleben von 10 Monaten (SD=0,413; n=46; Anzahl der Ereignisse=41). In Gruppe 3 beträgt das geschätzte mediane Gesamtüberleben 9 Monate (SD=1,6; n=41; Anzahl der Ereignisse=41). Der Log-Rank-Test zeigt einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ). Die Effektstärke entspricht einem starken Effekt (Cramers  $V = 0,568$ ;  $p < 0,001$ ).

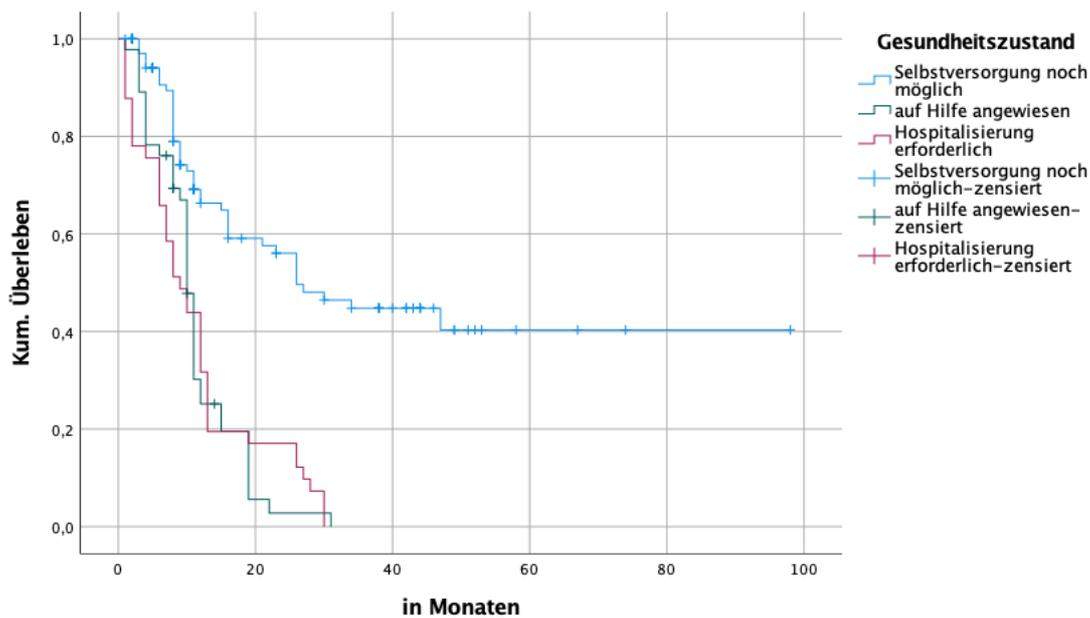


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve des Gesamtüberlebens abhängig vom Gesundheitszustand

	Mittelwert				Median			
	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
1	49,224	5,11	39,215	59,233	26,000	5,691	14,845	37,155
2	11,037	,97	9,133	12,942	10,000	,413	9,190	10,810
3	11,122	1,40	8,375	13,869	9,000	1,600	5,863	12,137
<b>Gesamt</b>	<b>29,463</b>	<b>2,96</b>	<b>23,669</b>	<b>35,257</b>	<b>12,000</b>	<b>,739</b>	<b>10,552</b>	<b>13,448</b>

Tabelle 11: Vergleich des Gesamtüberlebens abhängig vom Gesundheitszustand

1: Selbstversorgung noch möglich, 2: auf Hilfe angewiesen, 3: Hospitalisierung notwendig

#### 4.5 Mutationsstatus bedingtes Gesamtüberleben

Die Gruppe der BRAF-mutierten Metastasen, hat ein geschätztes medianes Gesamtüberleben von 13 Monaten (SD=1,595; n=150; Anzahl der Ereignisse=98). In der Gruppe der BRAF-Wildtyp Metastasen liegt das geschätzte mediane Gesamtüberleben bei 8 Monaten (SD=1,241; n=86; Anzahl der Ereignisse=60). Der Log-Rank-Test zeigt einen signifikanten Unterschied (p<0,001).

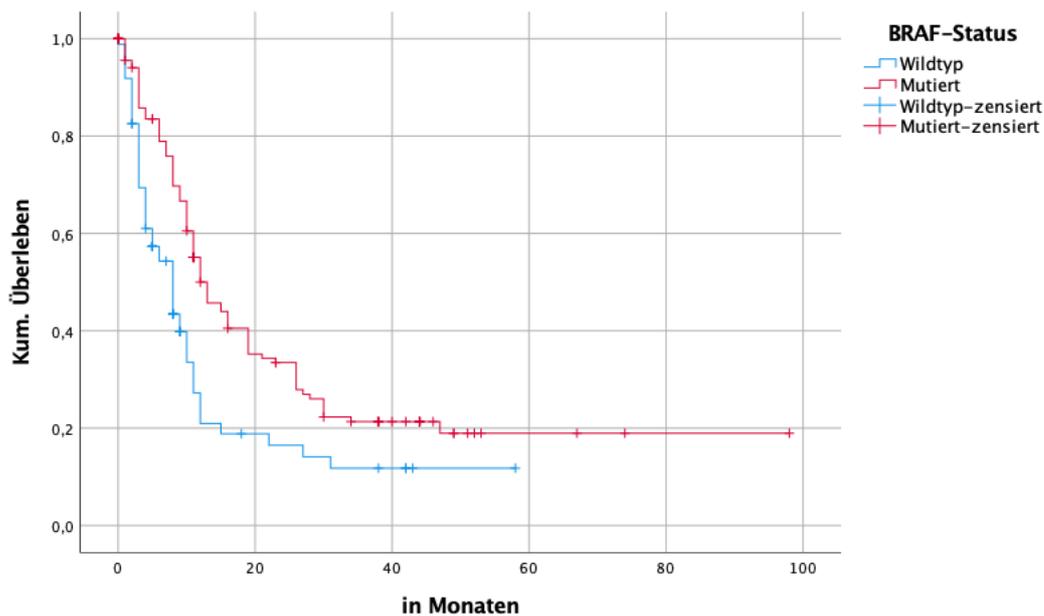


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve des Gesamtüberlebens abhängig vom Mutationsstatus

BRAF-Status	Mittelwert				Median			
	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Wildtyp	13,667	2,33	9,096	18,237	8,000	1,241	5,568	10,432
Mutiert	29,377	3,30	22,914	35,841	13,000	1,595	9,874	16,126
Gesamt	25,297	2,59	20,222	30,372	11,000	,641	9,744	12,256

Tabelle 12: Vergleich des Gesamtüberlebens abhängig vom Mutationsstatus

#### 4.6 Mutationsstatus bedingte lokale Kontrolle

Bei der Untersuchung des Einflusses des Mutationsstatus auf die lokale Kontrolle werden BRAF-Wildtyp und BRAF-mutierte Metastasen verglichen. Bei BRAF-Wildtyp Metastasen liegt der geschätzte Median bei 9 Monaten (SD=1,205; n=131; Anzahl der Ereignisse=68). Ist das BRAF-Gen mutiert, so liegt der geschätzte Median der lokalen Kontrolle bei 10 Monaten (SD=1,205; n=131; Anzahl der Ereignisse=68). Der Unterschied ist laut Log-Rank-Test nicht signifikant (p=0,579).

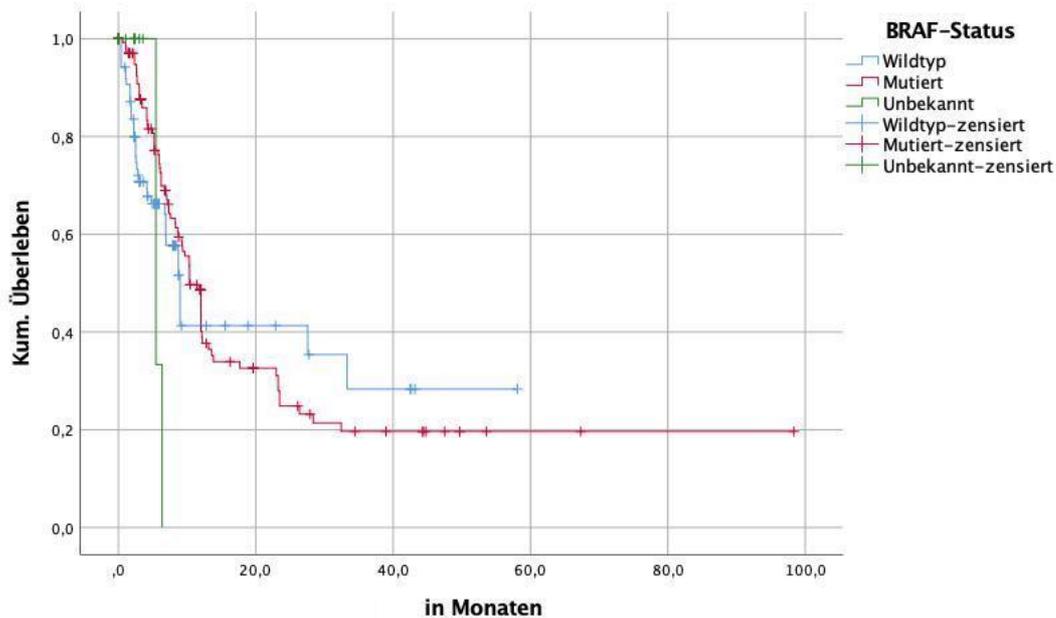


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der lokalen Kontrolle der BRAF-mutierten und BRAF-Wildtyp Metastasen

BRAF-Status	Mittelwert <sup>a</sup>		95%-Konfidenzintervall		Median		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	SE	Untere	Obere	Schätzer	SE	Untere	Obere
			Grenze	Grenze			Grenze	Grenze
Wildtyp	23,178	3,907	15,521	30,835	8,969	,964	7,080	10,858
Mutiert	27,769	3,959	20,011	35,528	10,349	,714	8,949	11,749
Unbekannt	5,760	,307	5,159	6,361	5,454	.	.	.
Gesamt	28,391	3,442	21,645	35,137	10,316	,767	8,813	11,820

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 13: Vergleich der lokalen Kontrolle der Metastasen mit und ohne Mutation des BRAF-Gens in Monaten

## 5. Diskussion

Die vorliegende Analyse beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob das Vorliegen eines BRAF-Mutationsstatus bei Patienten mit einem malignen Melanom einen Einfluss auf die lokale Kontrolle zerebraler Metastasen nach stereotaktischer Bestrahlung hat. Als sekundärer Endpunkt wurde zudem die Auswirkung auf das Gesamtüberleben betrachtet. Im Folgenden sollen die wesentlichen Ergebnisse zur Beantwortung dieser Fragen in Bezug zu aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen gesetzt und diskutiert werden.

Die allgemeinen Patientencharakteristika zeigen, dass das untersuchte Kollektiv mit denen anderer Studien vergleichbar ist. So sind 59% (n=55) männlichen und 41% (n=38) weiblichen Geschlechts. Eine vergleichbare Verteilung ist in den, nach Mutationsstatus unterteilten, Kohorten zu sehen. Eine sehr ähnliche Verteilung konnten J. Zakrzewski et. al. (2011) in einer Analyse von 89 Patienten mit zerebral metastasiertem Melanom nachweisen. Hier lag der Anteil von männlichen Patienten bei 60% und der von weiblichen bei 40% <sup>73</sup>. In einer großen retrospektiven Analyse von John H. Sampson 1998 wurden 670 Patienten mit Hirnmetastasen bei malignem Melanom betrachtet. Hier betrug der Anteil an männlichen Patienten 64,3% <sup>74</sup>.

Bei der Erstdiagnose des malignen Melanoms ist das mediane Erkrankungsalter von BRAF-Wildtyp Patienten mit Metastasen mit 74 Jahren signifikant höher als jenes von BRAF-mutierten Patienten mit Metastasen mit 51 Jahren. In einer Untersuchung von N. E. Thomas et al. (2015) wurden 912 Patienten mit malignem Melanom untersucht. 30% der BRAF-Wildtyp Melanome hatten ein Alter von weniger als 50 Jahren. Bei BRAF-mutiertem Primarius betrug der relative Anteil der unter 50-Jährigen 47% <sup>75</sup>. In der Studie von R. Kotecha et. al. lag der Anteil der unter 50-jährigen Patienten mit zerebralen Metastasen bei malignem Melanom und BRAF-Wildtyp bei 14% (n=51) und für BRAF-mutierte Metastasen bei 20% (n=72) <sup>76</sup>.

Bei den vorliegenden Daten liegt der Anteil der unter 50-jährigen mit BRAF-Wildtyp Metastasen bei 16% (n=40) und der von BRAF-mutierten Metastasen bei 53% (n=136). Die Ergebnisse unterstützen die These, dass die Mutation des BRAF-Gens als Treibermutation wirkt und so die Erkrankung deutlich früher ausbricht. Die zerebrale Metastasierung scheint unabhängig von dem BRAF-Mutationsstatus nach ca. 2 Jahren stattzufinden.

Die Tumordicke ist bei BRAF-mutierten Metastasen signifikant geringer als bei BRAF-Wildtyp Metastasen. In der Untersuchung von Victoria J. Mar et al. (2015) betrug die durchschnittliche Tumordicke von BRAF-mutierten Primärtumoren 0,9

mm. BRAF-Wildtyp Primärtumore waren hingegen im Schnitt 1,8 mm dick <sup>77</sup>. In der Analyse von Enda J. Hannan et al. (2017) betrug die mediane Tumordicke 2,9 mm für BRAF-mutierte und 3,9 mm für BRAF-Wildtyp Primärtumore <sup>78</sup>. Bei einer gleichen Zeitdauer bis zur zerebralen Metastasierung, scheinen maligne Melanome mit BRAF-Mutation schon bei einer geringeren Tumordicke metastasieren zu können. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit einer zügigen Diagnostik und Intervention. Die Patientenanalyse zeigt, dass die wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Kohorten das Erkrankungsalter und die Tumordicke des Primarius sind. In den übrigen Kriterien sind die zwei Mutationsstatusgruppen ausgeglichen, was für die Vergleichbarkeit spricht. Zur weiteren Analyse werden die Metastasen jeweils als einzelne Fälle betrachtet.

Neben dem Einfluss der stereotaktischen Radiotherapie unterlagen auch 33% (n=85) der Metastasen dem Einfluss von zusätzlichen lokalen Therapien. Mit 92% (n=78) der zusätzlich behandelten Metastasen erhielt der weitaus größte Teil zusätzlich eine Ganzhirnbestrahlung.

Die mediane lokale Kontrolle ist ohne Ganzhirnbestrahlung mit 26 Monaten, im Vergleich zu 7 Monaten mit Erhalt von dieser, signifikant höher. Die 1-Jahres-Rate der lokalen Kontrolle beträgt ohne Ganzhirnbestrahlung ca. 60% und mit weniger als 20%. Eine mögliche Ursache für diesen signifikanten Unterschied kann eine fortgeschrittenere oder aggressiver verlaufende Erkrankung sein, welche eine Ganzhirnbestrahlung notwendig macht. Die Gruppe der Patienten mit additiver Ganzhirnbestrahlung würde somit ein negativ selektioniertes Kollektiv darstellen. Ebenfalls ist die Strahlendosis bei stereotaktisch bestrahlten Metastasen deutlich höher, was eine bessere lokale Kontrolle erwartbar macht. Diese Ergebnisse werden durch die Studie von U. Selek et al. (2004) gestützt, in welcher der Einfluss verschiedener Radiotherapiekombinationen auf das progressionsfreie Überleben untersucht wurde. Bei alleiniger stereotaktischer Behandlung lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 14,7 Monaten, bei zusätzlicher Ganzhirnbestrahlung bei 2,2 Monaten und bei Salvage-Radiotherapie bei 5,1 Monaten <sup>79</sup>. Der Trend scheint ähnlich zu sein, auch wenn hier absolut gesehen deutlich kürzere Zeiträume erreicht werden. Dies kann durch noch nicht auf dem Markt befindliche medikamentöse Therapien, insbesondere den BRAF-Inhibitoren, erklärt werden. Die Untersuchung von Donald L. Liew et al. (2011) kommt zu 6 Monats-progressionsfreien Überlebensraten von 81% nach alleiniger stereotaktischer Radiotherapie, 76%

nach Ganzhirnbestrahlung gefolgt von stereotaktischer Bestrahlung, 71% nach neurochirurgischer Resektion gefolgt von stereotaktischer Bestrahlung und 79% nach neurochirurgischer Resektion mit Ganzhirnbestrahlung gefolgt von stereotaktischer Bestrahlung <sup>80</sup>.

In anderen Studien wird von der Überlegenheit einer zusätzlichen Ganzhirnbestrahlung berichtet. So habe die 1-Jahres-progressionsfreie Überlebensrate in der Studie von Hidefumi Aoyama et al. (2006) nach alleiniger stereotaktischer Behandlung 28,4% und nach zusätzlicher Ganzhirnbestrahlung 38,5% betragen <sup>81</sup>. Mark A. Chidel et al. (2000) beschreibt ähnliche Ergebnisse mit 2-Jahres progressionsfreien Überlebensraten von 60% für eine kombinierte stereotaktische und Ganzhirnbestrahlung und 34% für eine alleinige stereotaktische Therapie <sup>82</sup>. Eric L. Chang et al. (2009) berichtet von ähnlichen 1-Jahres progressionsfreien Überlebensraten von 73% bei einer Kombinationsradiotherapie gegenüber 27% bei alleiniger stereotaktischer Therapie. Es wird allerdings von einem signifikant höher eingeschränkten Lern- und Gedächtnisfunktion bei Kombinationsradiotherapie berichtet <sup>83</sup>.

Die Vergleichbarkeit der genannten Studien mit der eigenen Arbeit ist beschränkt, da das progressionsfreie Überleben und nicht die lokale Kontrolle untersucht wurde.

Zusammenfassend muss aber gesagt werden, dass die Studienlage bezüglich des Nutzens einer additiven Ganzhirnbestrahlung zwar umstritten ist, aber keinen zusätzlichen Effekt zu zeigen scheint. Es ist aber auf die zusätzlichen Nebenwirkungen einer Ganzhirnbestrahlung hinzuweisen. So muss die Nutzen-Risikobewertung im engen Austausch mit dem Patienten besprochen werden, um ein gemeinsames Therapieziel zu setzen.

Ein wichtiger Baustein in der heutigen Therapie ist die begleitende medikamentöse Behandlung. 44% (n=111) der bestrahlten Metastasen erhielten eine medikamentöse Therapie. Hierbei ist die Verteilung zwischen BRAF-Wildtyp und -mutiert nahezu gleich. Trotz der Tendenz einer längeren lokalen Kontrolle für medikamentös behandelte Metastasen (Median 12 Monate) im Vergleich zu medikamentös nicht behandelten (Median 8 Monate) besteht in dem Ergebnis keine Signifikanz (p=0,366). Aus den vorliegenden Daten ist somit kein Einfluss einer medikamentösen Therapie auf die lokale Kontrolle anzunehmen.

Dies widerspricht dem Erkenntnisstand mehrerer Studien. In diesen werden, vor allem bei der Immun- und zielgerichteten Therapie, hohe intrakranielle Ansprechraten erzielt<sup>53</sup>. Dies lässt auf eine höhere lokale Kontrolle schließen.

Mit 48% (n=53) erhielten fast die Hälfte der medikamentös behandelten Metastasen eine Immuntherapie. In der Langzeitstudie von H. M. Kluger et al. (2019) konnte durch die Therapie mit Pembrolizumab bei 26% (n=6) bei asymptomatischen Hirnmetastasen ein Ansprechen erzielt werden. Bei Ansprechen auf die Therapie konnte auch nach 24 Monaten kein Krankheitsprogress verzeichnet werden<sup>56</sup>. Eine lokale Kontrollrate von 56% (n=37) und eine Ansprechrate von 21% (n=14) während des beobachteten Zeitraumes konnte in der Studie von Sagun Parakh et al. (2017) nachgewiesen werden. Das mediane intrakranielle progressionsfreie Überleben lag bei 5,3 Monaten<sup>84</sup>.

Mit 23% (n=26) der medikamentös behandelten Metastasen hat fast ein Viertel eine zielgerichtete Therapie erhalten.

In der Studie von Reinhard Dummer et al. (2014) wurde der Einfluss von Vemurafenib auf das progressionsfreie Überleben von Patienten mit zerebraler Metastasierung eines malignen Melanoms untersucht. Das intrakranielle progressionsfreie Überleben betrug in dieser Kohorte 3,9 Monate. Bei 16% (n=3) der Patienten kam es zu einer Teilremission und bei 68% (n=13) zu einer unveränderten Tumormasse<sup>47</sup>.

In der Untersuchung von Grant A. McArthur et al. (2017) erhielten 146 Patienten ebenfalls Vemurafenib und wurden in zwei Kohorten unterteilt. Kohorte A (n=90) erhielt, im Gegenteil zu Kohorte B (n=56), keine zusätzliche Radiotherapie. Das intrakranielle progressionsfreie Überleben von Kohorte A betrug im Median 3,7 Monate, das der Kohorte B 4 Monate. In Teilremission befanden sich insgesamt 16% (n=24) der Patienten. Bei 43% (n=62) blieb die Tumormasse stabil und bei 33% (n=48) kam es zu einem Progress<sup>85</sup>.

In einer Studie von Michael A. Davis et al. (2017) wurde die Kombination von Dabrafenib und Trametinib untersucht. In Kohorte A, welche keine weitere Radiotherapie erhielt, betrug das mediane intrakranielle progressionsfreie Überleben 5,6 Monate mit einer lokalen Kontrolle bei 78% (n=59) der Patienten. Die Kohorte B erhielt zusätzlich eine Radiotherapie und hatte ein medianes intrakranielles progressionsfreies Überleben von 7,2 Monaten. Eine lokale Kontrolle wurde hier bei 88% (n=14) der Patienten erreicht<sup>86</sup>.

Von den medikamentös behandelten Patienten erhielten 44% (n=49) eine alleinige oder kombinierte Chemotherapie.

Der Einfluss von Mono- und Polychemotherapien wurde in vielen Studien untersucht und zeigen eine sehr geringe Ansprechrate von 6 - 14%. Aus diesem Grund wird empfohlen eine solche Therapie nur bei Versagen oder Kontraindikation von höherwertigen Therapien, wie den BRAF-Inhibitoren oder der Immuntherapie, als Therapiemöglichkeit anzubieten <sup>19,57,87,88</sup>.

Die Metaanalyse von Rowland H. Han et al. (2019) kommt zu der abschließenden Aussage, dass die Strahlentherapie bezüglich der lokalen Kontrolle die Haupttherapieform bei zerebraler Metastasierung bliebe, systemische Therapien allerdings eine wirksame und attraktive Ergänzung bilden würden <sup>89</sup>.

Die Studienlage zeigt, dass gerade die zielgerichtete Therapie und die Immuntherapie als erfolgsversprechende Bausteine der Behandlung zu zählen sind.

Bei 12% (n=13) der Metastasen erhielten die Patienten Medikamente aus verschiedenen Klassen. Es ist anzunehmen, dass dies aufgrund von Therapieversagen der ersten Therapie geschah. Addiert man hierzu Metastasen bei denen die Patienten Chemotherapie erhalten hatten (n=35), welche als letzter Versuch bei Therapieversagen zu sehen ist, kommt man auf einen Anteil von 43% der medikamentös behandelten Metastasen.

Das bedeutet, dass fast die Hälfte der medikamentös behandelten Metastasen einen aggressiveren Verlauf mit einem schlechteren Outcome besitzen. Dies kann die Signifikanz der aktuellen Ergebnisse verzerren.

Als ein weiterer Faktor, welcher die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben beeinflussen kann, ist der Gesundheitszustand zu sehen. Die aus den vorhandenen Daten erworbenen Erkenntnisse sind, aufgrund der nicht standardisierten Dokumentation, kritisch zu betrachten. Des Weiteren hatte ein nicht unerheblicher Anteil von 22,3% keinen Follow-up Termin. Gründe hierfür können das Wechseln des Behandlers oder Versterben der Patienten sein. Das Problem unvollständiger ECOG-Werte zeigte sich ebenfalls in den Daten von J. C. Moser et al. (2019) und reichte in den untersuchten Kohorten von 30,9% bis 43,1% <sup>90</sup>. Eine Betrachtung von möglichen Nebenwirkungen der jeweiligen Therapien wurde nicht durchgeführt. Ein weiterer beeinflussender Faktor auf die Lebensqualität ist das Vorhandensein von extrakraniellen Metastasen. Diese

wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht betrachtet. In der Studie von E. J. Hannan et al. (2017) hatten von 58% der BRAF-mutierten und 30% der BRAF-Wildtyp Patienten extrakranielle Metastasen <sup>78</sup>. In der Untersuchung von R. Kotecha et al. (2017) beträgt der Anteil an Patienten mit zusätzlich extrakranieller Metastasierung in beiden Gruppen 86% <sup>76</sup>. Zu einem ähnlichen hohen Anteil kommen R. Feng et al. (2017) mit 92% <sup>91</sup>. Es ist also davon auszugehen, dass auch ein Großteil der Patienten der vorliegenden Untersuchung an extrakraniellen Metastasen gelitten hat.

Anhand der vorliegenden Daten konnte kein Einfluss des Mutationsstatus auf die Zuordnung einer Gesundheitsklasse gefunden werden. Allerdings konnte gezeigt werden, dass eine niedrigere Gesundheitsklasse mit einer besseren lokalen Kontrolle und einem höheren Gesamtüberleben einhergeht. So beträgt die 1-Jahres-Rate der lokalen Kontrolle bei Gesundheitsklasse 1 > 70% und bei Gesundheitsklasse 3 nur ca. 50%. Bei dem Gesamtüberleben beträgt die 1-Jahres-Rate > 60% für Gesundheitsklasse 1 und < 40% für Gesundheitsklasse 3. Diese Erkenntnis unterstützt die Ergebnisse der Untersuchung von J. C. Hassel et al. (2018), in welcher ein erhöhter ECOG-Wert mit einem kürzerem Gesamtüberleben einhergegangen sei und so als negativer prognostischer Faktor gewertet wurde <sup>92</sup>. Dass ein geringer ECOG zu einem längeren Gesamtüberleben führt, wurde auch in der Studie von Justin C. Moser et al. (2019) gezeigt <sup>90</sup>. Auch ein höherer Karnofsky-Index scheint ein prognostisch günstiger Faktor sein. Dies zeigte die Untersuchung von T. Ajithkumar et al. (2015) in welcher auch die Empfehlung gegeben wird, dass der Karnofsky-Index zur Therapieindikation herangezogen werden sollte <sup>93</sup>.

Um einen Einfluss des Mutationsstatus auf die Lebensqualität zu untersuchen, bedarf es weiterer einheitlicher Untersuchungen mit klar definierten Untersuchungsbögen und Fragenkatalogen. Um die Zahl unbekannter Verläufe so gering wie möglich zu halten ist eine genaue, uniforme Dokumentation und effiziente Zusammenarbeit zwischen den betreuenden Abteilungen nötig.

Die Daten zeigen ein signifikant längeres Gesamtüberleben bei BRAF-mutierten Metastasen im Vergleich zu BRAF-Wildtypmetastasen ( $p < 0,001$ ). Die 1-Jahres Überlebensrate beträgt für BRAF-Wildtyp Metastasen ca. 30% und für BRAF-mutierte Metastasen ca. 60%.

Das Ergebnis steht im Widerspruch zu der Untersuchung von D. Ly (2015) in welcher keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden konnte. Die 1-Jahres Überlebensrate beträgt hier 45% für BRAF-Wildtyp

Metastasen und 43% für BRAF-mutierte Metastasen ohne BRAF-Inhibitor Therapie <sup>94</sup>.

In der Ereigniszeitanalyse der vorliegenden Arbeit wurde der Tod des Patienten als Ereignis gewertet und ein Lost to follow-up zensiert dargestellt. Diese Vorgehensweise setzt voraus, dass der Tod durch den zerebralen Progress verursacht wird. Eine mögliche extrakranielle Metastasierung und dessen Progress mit möglicher Todesfolge wurde nicht berücksichtigt.

Der primäre Endpunkt der vorliegenden Arbeit ist die lokale Kontrolle. Bei dem Vergleich der BRAF-mutierten und BRAF-Wildtyp Metastasen zeigt ein Log-Rank-Test keinen signifikanten Unterschied bezüglich der lokalen Kontrolle ( $p=0,067$ ). Die lokale Kontrollrate nach einem Jahr liegt für BRAF-Wildtyp Metastasen bei knapp über 40% und für BRAF-mutierten Metastasen bei ca. 50%. Ein Einfluss des Mutationsstatus ist durch diese Analyse demzufolge ausgeschlossen.

Unterstützt wird dieses Ergebnis durch die Studie von D. Ly (2015) in welcher die Rate der lokalen Kontrolle nach einem Jahr für BRAF-Wildtyp Metastasen bei 67% und für BRAF-mutierte Metastasen bei 60% und somit kein signifikanter Unterschied besteht <sup>94</sup>. In anderen Studien werden lokale Kontrollraten nach einem Jahr zwischen 49 und 84% berichtet <sup>79,80,95,96</sup>.

Ein signifikanter Einfluss auf die lokale Kontrolle, im Sinne einer Verringerung von dieser, wird nur bei dem Einsatz von zusätzlicher Strahlentherapie festgestellt ( $p<0,001$ ). Bei einem Anteil von 41% ( $n=62$ ) der BRAF-mutierten Metastasen erhielten diese deutlich öfter eine zusätzliche Therapie als BRAF-Wildtyp Metastasen mit nur 27% ( $n=23$ ). Es wäre denkbar, dass dies zu einer Verschlechterung der lokalen Kontrolle der BRAF-mutierten Kohorte führt und so das Ergebnis verzerrt.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Berking PDC. Maligne Melanome. 6. Auflage ed. München: Tumorzentrum München Geschäftsstelle Pettenkoferstraße 8a; 2011.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; **136**(5): E359-86.
3. Krebsregisterdaten Zf. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin, 2016.
4. Bray F. CM, Mery L., Piñeros M., Znaor R., Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents Volume XI. Lyon, 2017.
5. Hemminki K, Zhang H, Czene K. Familial and attributable risks in cutaneous melanoma: effects of proband and age. *J Invest Dermatol* 2003; **120**(2): 217-23.
6. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005; **41**(1): 28-44.
7. Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol* 2003; **139**(12): 1620-4; discussion 4.
8. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer* 2009; **125**(8): 1747-54.
9. Day CP, Marchalik R, Merlino G, Michael H. Mouse models of UV-induced melanoma: genetics, pathology, and clinical relevance. *Lab Invest* 2017; **97**(6): 698-705.
10. Kyrgidis A, Tzellos TG, Triaridis S. Melanoma: Stem cells, sun exposure and hallmarks for carcinogenesis, molecular concepts and future clinical implications. *J Carcinog* 2010; **9**: 3.
11. Dennis LK, Vanbeek MJ, Beane Freeman LE, Smith BJ, Dawson DV, Coughlin JA. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2008; **18**(8): 614-27.
12. Vuong K, McGeechan K, Armstrong BK, Cust AE. Occupational sun exposure and risk of melanoma according to anatomical site. *Int J Cancer* 2014; **134**(11): 2735-41.
13. Watts CG, Drummond M, Goumas C, et al. Sunscreen Use and Melanoma Risk Among Young Australian Adults. *JAMA Dermatol* 2018; **154**(9): 1001-9.
14. Orlow I, Shi Y, Kanetsky PA, et al. The interaction between vitamin D receptor polymorphisms and sun exposure around time of diagnosis influences melanoma survival. *Pigment Cell Melanoma Res* 2018; **31**(2): 287-96.
15. Arisi M, Zane C, Caravello S, et al. Sun Exposure and Melanoma, Certainties and Weaknesses of the Present Knowledge. *Front Med (Lausanne)* 2018; **5**: 235.
16. O'Shea SJ, Rogers Z, Warburton F, Ramirez AJ, Newton-Bishop JA, Forbes LJ. Which symptoms are linked to a delayed presentation among melanoma patients? A retrospective study. *BMC Cancer* 2017; **17**(1): 5.

17. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, et al. The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1994; **30**(4): 551-9.
18. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002; **3**(3): 159-65.
19. Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/024OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/> (abgerufen am: 01.02.2022).
20. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; **172**(5): 902-8.
21. Dickson PV, Gershenwald JE. Staging and prognosis of cutaneous melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2011; **20**(1): 1-17.
22. Storr SJ, Safuan S, Mitra A, et al. Objective assessment of blood and lymphatic vessel invasion and association with macrophage infiltration in cutaneous melanoma. *Mod Pathol* 2012; **25**(4): 493-504.
23. Kamyab-Hesary K, Ghanadan A, Balighi K, Mousavinia SF, Nasimi M. Immunohistochemical Staining in the Assessment of Melanoma Tumor Thickness. *Pathol Oncol Res* 2020; **26**(2): 885-91.
24. Burotto M, Chiou VL, Lee JM, Kohn EC. The MAPK pathway across different malignancies: a new perspective. *Cancer* 2014; **120**(22): 3446-56.
25. Flaherty KT, McArthur G. BRAF, a target in melanoma: implications for solid tumor drug development. *Cancer* 2010; **116**(21): 4902-13.
26. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; **417**(6892): 949-54.
27. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004; **116**(6): 855-67.
28. Tsao H, Goel V, Wu H, Yang G, Haluska FG. Genetic interaction between NRAS and BRAF mutations and PTEN/MMAC1 inactivation in melanoma. *J Invest Dermatol* 2004; **122**(2): 337-41.
29. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011; **29**(10): 1239-46.
30. Lovly CM, Dahlman KB, Fohn LE, et al. Routine multiplex mutational profiling of melanomas enables enrollment in genotype-driven therapeutic trials. *PLoS One* 2012; **7**(4): e35309.
31. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; **27**(36): 6199-206.
32. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.1, 2018, AWMF Registernummer: 032/024OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/> (abgerufen am: 20.09.2019). 2018.

33. Saha A, Ghosh SK, Roy C, Choudhury KB, Chakrabarty B, Sarkar R. Demographic and clinical profile of patients with brain metastases: A retrospective study. *Asian J Neurosurg* 2013; **8**(3): 157-61.
34. Davies MA, Liu P, McIntyre S, et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011; **117**(8): 1687-96.
35. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: epidemiology. *Handb Clin Neurol* 2018; **149**: 27-42.
36. Ernst DS, Petrella T, Joshua AM, et al. Burden of illness for metastatic melanoma in Canada, 2011-2013. *Curr Oncol* 2016; **23**(6): e563-e70.
37. Chiarion-Sileni V, Guida M, Ridolfi L, et al. Central nervous system failure in melanoma patients: results of a randomised, multicentre phase 3 study of temozolomide- and dacarbazine- based regimens. *Br J Cancer* 2011; **104**(12): 1816-21.
38. Deutsch GB, Tyrell R, Yost S, et al. Predicting the incidence and timing of central nervous system disease in metastatic melanoma: Implications for surveillance and preventative therapy. *J Am Acad Dermatol* 2018; **78**(2): 419-21.
39. Vosoughi E, Lee JM, Miller JR, et al. Survival and clinical outcomes of patients with melanoma brain metastasis in the era of checkpoint inhibitors and targeted therapies. *BMC Cancer* 2018; **18**(1): 490.
40. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 1999; **44**(3): 275-81.
41. Deichmann M, Benner A, Bock M, et al. S100-Beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 1999; **17**(6): 1891-6.
42. Eigentler TK, Figl A, Krex D, et al. Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2011; **117**(8): 1697-703.
43. Staudt M, Lasithiotakis K, Leiter U, et al. Determinants of survival in patients with brain metastases from cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 2010; **102**(8): 1213-8.
44. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Deutsche Gesellschaft für Neurologie): Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica, Langversion 01.03.2014, AWMF Registernummer: 030/060, <https://www.dgn.org/leitlinien/2979-II-77-metastasen-und-meningeosis-neoplastica> (abgerufen am: 01.10.2019). 2014.
45. Wolfram E Samlowski M, Julian K Wu, MD. Management of brain metastases in melanoma. <https://wwwuptodate.com/contents/management-of-brain-metastases-in-melanoma> (abgerufen am 01022022) 2021.
46. Allan SG, Cornbleet MA: Brain metastases in melanoma, in Rümke P (ed): *Therapy of Advanced Melanoma*. Pigment Cell. Basel: Karger, 1990, pp 36–52 1990

47. Dummer R, Goldinger SM, Turtzchi CP, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer* 2014; **50**(3): 611-21.
48. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; **13**(11): 1087-95.
49. Dossett LA, Kudchadkar RR, Zager JS. BRAF and MEK inhibition in melanoma. *Expert Opin Drug Saf* 2015; **14**(4): 559-70.
50. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; **363**(8): 711-23.
51. Liu FX, Ou W, Diede SJ, Whitman ED. Real-world experience with pembrolizumab in patients with advanced melanoma: A large retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2019; **98**(30): e16542.
52. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017; **377**(14): 1345-56.
53. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med* 2018; **379**(8): 722-30.
54. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; **372**(4): 320-30.
55. Bajetta E, Del Vecchio M, Bernard-Marty C, et al. Metastatic melanoma: chemotherapy. *Semin Oncol* 2002; **29**(5): 427-45.
56. Kluger HM, Chiang V, Mahajan A, et al. Long-Term Survival of Patients With Melanoma With Active Brain Metastases Treated With Pembrolizumab on a Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2019; **37**(1): 52-60.
57. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2004; **22**(11): 2101-7.
58. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003; **4**(12): 748-59.
59. Hanna GG, Murray L, Patel R, et al. UK Consensus on Normal Tissue Dose Constraints for Stereotactic Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018; **30**(1): 5-14.
60. Stereotaktische Radiochirurgie: Klinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie der Uniklinik Köln, <https://stereotaxie.uk-koeln.de/erkrankungen-therapien/hirntumore/radiochirurgie/> (zuletzt abgerufen am 01.10.2019).
61. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol* 2011; **6**: 48.
62. Herausgeber: Schlegel, Uwe; Weller, Michael; Westphal, Manfred

Autoren: Diener, Hans-Christoph; Deuschl, Günther; Hopf, Hanns Christian; Reichmann, Heinz; Bode, U.; Broich, K.; Engenhardt-Cabillic, R.; Fleischhack, G.; Hütter, B.-O.; Jacobs, A.; Kristof, R. A.; Penkert, G.; Reifemberger, G.; Schackert, G.; Schlegel, U.; Schramm, J.; Sepehrnia, A.; Solymosi, L.; Sturm, V.; Tonn, J.-C.; Urbach, H.; Voges, J.; Voltz, R.; Weller, M.; Westphal, M.; Wiestler, O. D.; Winking, M.; Winkler, D.

Titel: Neuroonkologie

Print ISBN: 9783131090621; Online ISBN: 9783131887023; Buch-DOI: 10.1055/b-002-10338

Copyright: 2003 2., erweiterte Auflage Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio

Fachgebiete: Neurologie, Neuropathologie, Klinische Neurowissenschaft; Onkologie, Krebsforschung; Psychoonkologie 2003; **2**.

63. Imke Stöver PF. Praxismanual Strahlentherapie, 2. Auflage. *Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2010, 2018* 2018.
64. Galldiks N, Stoffels G, Filss CP, et al. Role of O-(2-(18)F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. *J Nucl Med* 2012; **53**(9): 1367-74.
65. Sloat S, Chen YA, Zhao X, et al. Improved survival of patients with melanoma brain metastases in the era of targeted BRAF and immune checkpoint therapies. *Cancer* 2018; **124**(2): 297-305.
66. Azer MW, Menzies AM, Haydu LE, Kefford RF, Long GV. Patterns of response and progression in patients with BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain who were treated with dabrafenib. *Cancer* 2014; **120**(4): 530-6.
67. Galli G, Cavalieri S, Di Guardo L, et al. Combination of Immunotherapy and Brain Radiotherapy in Metastatic Melanoma: A Retrospective Analysis. *Oncol Res Treat* 2019; **42**(4): 186-94.
68. Amaral T, Tampouri I, Eigentler T, et al. Immunotherapy plus surgery/radiosurgery is associated with favorable survival in patients with melanoma brain metastasis. *Immunotherapy* 2019; **11**(4): 297-309.
69. Gabani P, Fischer-Valuck BW, Johanns TM, et al. Stereotactic radiosurgery and immunotherapy in melanoma brain metastases: Patterns of care and treatment outcomes. *Radiother Oncol* 2018; **128**(2): 266-73.
70. Nardin C, Mateus C, Texier M, et al. Tolerance and outcomes of stereotactic radiosurgery combined with anti-programmed cell death-1 (pembrolizumab) for melanoma brain metastases. *Melanoma Res* 2018; **28**(2): 111-9.
71. Xu Z, Lee CC, Ramesh A, et al. BRAF V600E mutation and BRAF kinase inhibitors in conjunction with stereotactic radiosurgery for intracranial melanoma metastases. *J Neurosurg* 2017; **126**(3): 726-34.
72. Choong ES, Lo S, Drummond M, et al. Survival of patients with melanoma brain metastasis treated with stereotactic radiosurgery and active systemic drug therapies. *Eur J Cancer* 2017; **75**: 169-78.

73. Zakrzewski J, Geraghty LN, Rose AE, et al. Clinical variables and primary tumor characteristics predictive of the development of melanoma brain metastases and post-brain metastases survival. *Cancer* 2011; **117**(8): 1711-20.
74. Sampson JH, Carter JH, Jr., Friedman AH, Seigler HF. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 1998; **88**(1): 11-20.
75. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, et al. Association Between NRAS and BRAF Mutational Status and Melanoma-Specific Survival Among Patients With Higher-Risk Primary Melanoma. *JAMA Oncol* 2015; **1**(3): 359-68.
76. Kotecha R, Miller JA, Venur VA, et al. Melanoma brain metastasis: the impact of stereotactic radiosurgery, BRAF mutational status, and targeted and/or immune-based therapies on treatment outcome. *J Neurosurg* 2018; **129**(1): 50-9.
77. Mar VJ, Liu W, Devitt B, et al. The role of BRAF mutations in primary melanoma growth rate and survival. *Br J Dermatol* 2015; **173**(1): 76-82.
78. Hannan EJ, O'Leary DP, MacNally SP, et al. The significance of BRAF V600E mutation status discordance between primary cutaneous melanoma and brain metastases: The implications for BRAF inhibitor therapy. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96**(48): e8404.
79. Selek U, Chang EL, Hassenbusch SJ, 3rd, et al. Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; **59**(4): 1097-106.
80. Liew DN, Kano H, Kondziolka D, et al. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. Clinical article. *J Neurosurg* 2011; **114**(3): 769-79.
81. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *Jama* 2006; **295**(21): 2483-91.
82. Chidel MA, Suh JH, Reddy CA, Chao ST, Lundbeck MF, Barnett GH. Application of recursive partitioning analysis and evaluation of the use of whole brain radiation among patients treated with stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; **47**(4): 993-9.
83. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; **10**(11): 1037-44.
84. Parakh S, Park JJ, Mendis S, et al. Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases. *Br J Cancer* 2017; **116**(12): 1558-63.
85. McArthur GA, Maio M, Arance A, et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Ann Oncol* 2017; **28**(3): 634-41.
86. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-

- MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; **18**(7): 863-73.
87. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004; **22**(6): 1118-25.
  88. Robert C, Flaherty K, Nathan P, et al. Five-year outcomes from a phase 3 METRIC study in patients with BRAF V600 E/K-mutant advanced or metastatic melanoma. *Eur J Cancer* 2019; **109**: 61-9.
  89. Han RH, Dunn GP, Chheda MG, Kim AH. The impact of systemic precision medicine and immunotherapy treatments on brain metastases. *Oncotarget* 2019; **10**(62): 6739-53.
  90. Moser JC, Chen D, Hu-Lieskovan S, et al. Real-world survival of patients with advanced BRAF V600 mutated melanoma treated with front-line BRAF/MEK inhibitors, anti-PD-1 antibodies, or nivolumab/ipilimumab. *Cancer Med* 2019; **8**(18): 7637-43.
  91. Feng R, Oermann EK, Shrivastava R, et al. Stereotactic Radiosurgery for Melanoma Brain Metastases: A Comprehensive Clinical Case Series. *World Neurosurg* 2017; **100**: 297-304.
  92. Hassel JC, Buder-Bakhaya K, Bender C, et al. Progression patterns under BRAF inhibitor treatment and treatment beyond progression in patients with metastatic melanoma. *Cancer Med* 2018; **7**(1): 95-104.
  93. Ajithkumar T, Parkinson C, Fife K, Corrie P, Jefferies S. Evolving treatment options for melanoma brain metastases. *Lancet Oncol* 2015; **16**(13): e486-97.
  94. Ly D, Bagshaw HP, Anker CJ, et al. Local control after stereotactic radiosurgery for brain metastases in patients with melanoma with and without BRAF mutation and treatment. *J Neurosurg* 2015; **123**(2): 395-401.
  95. Jahanshahi P, Nasr N, Unger K, Batouli A, Gagnon GJ. Malignant melanoma and radiotherapy: past myths, excellent local control in 146 studied lesions at Georgetown University, and improving future management. *Front Oncol* 2012; **2**: 167.
  96. Neal MT, Chan MD, Lucas JT, Jr., et al. Predictors of survival, neurologic death, local failure, and distant failure after gamma knife radiosurgery for melanoma brain metastases. *World Neurosurg* 2014; **82**(6): 1250-5.

## **7. Anhang**

### **7.1. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:

Altersverteilung bei Erstdiagnose des Primarius der Patienten in Jahren 34

Abbildung 2:

Kaplan-Meier-Überlebenskurve der lokalen Kontrolle mit/ohne zusätzliche lokale Therapie 36

Abbildung 3:

Kaplan-Meier-Überlebenskurve der lokalen Kontrolle mit/ohne medikamentöse Therapie 37

Abbildung 4:

Kaplan-Meier-Überlebenskurve der lokalen Kontrolle abhängig vom Gesundheitszustand 39

Abbildung 5:

Kaplan-Meier-Überlebenskurve des Gesamtüberlebens abhängig vom Gesundheitszustand 40

Abbildung 6:

Kaplan-Meier-Überlebenskurve des Gesamtüberlebens abhängig vom Mutationsstatus 41

Abbildung 7:

Kaplan-Meier-Überlebenskurve der lokalen Kontrolle der BRAF-mutierten und BRAF-Wildtyp Metastasen 42

## 7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:

ABCDE-Schema zur Beurteilung der Malignität von Hautveränderungen 12

Tabelle 2:

modifizierte T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom AJCC  
2016/ UICC 2016 16

Tabelle 3:

modifizierte N-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom AJCC  
2016/ UICC 2016 17

Tabelle 4:

modifizierte M-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom AJCC  
2016/ UICC 2016 17

Tabelle 5:

Stadieneinteilung des malignen Melanoms - klinisch AJCC 2016/ UICC 2016  
18

Tabelle 6:

modifizierte Darstellung der Dosisbeschränkungen für Strukturen des zentralen  
Nervensystems bezogen auf  $0,1\text{cm}^3$  des Gewebevolumens 24

Tabelle 7:

medianes Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben von Patienten  
mit zerebral metastasierten malignen Melanom nach stereotaktischer  
Bestrahlung in Kombination mit medikamentöser Systemtherapie 27

Tabelle 8:

Vergleich der lokalen Kontrolle der Metastasen mit/ohne zusätzliche lokale  
Therapie in Monaten 36

Tabelle 9:

Vergleich der lokalen Kontrolle der Metastasen mit und ohne medikamentöser  
Therapie in Monaten 38

Tabelle 10:

Vergleich der lokalen Kontrolle der Metastasen abhängig vom  
Gesundheitszustand 39

Tabelle 11:

Vergleich des Gesamtüberlebens abhängig vom Gesundheitszustand 40

Tabelle 12:

Vergleich des Gesamtüberlebens abhängig vom Mutationsstatus 41

Tabelle 13:

Vergleich der lokalen Kontrolle der Metastasen mit und ohne Mutation des BRAF-Gens in Monaten 42