

Hirnmetastasen beim malignen Melanom

Melanoma Brain Metastases

Autoren

J. Brütting¹, R. Rauschenberg², E. G. C. Troost^{3,4,5,6,7}, F. Meier^{1,2,7}, M. Garzaroli²

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-119406>
Akt Dermatol 2016; 42: 501–506
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med.

Friedegund Meier

Klinik und Poliklinik
für Dermatologie
Universitätsklinikum
Carl-Gustav-Carus Dresden
Hauttumorzentrum am
Universitätsklinikum
Dresden (UCC)
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
friedegund.meier@uniklinikum-
dresden.de

Zusammenfassung

Die Mehrheit der Melanom-Patienten mit Fernmetastasen ist auch von Hirnmetastasen betroffen, welche die häufigste Todesursache darstellen. Besteht der Verdacht auf Hirnmetastasierung, so sollten eine Staging-Diagnostik inklusive zerebraler Magnetresonanztomografie (cMRT) und eine neurologische Untersuchung erfolgen. Bei der Therapieplanung sind bekannte prognostische Faktoren wie die Anzahl und Symptomatik der Hirnmetastasen, der Serum-LDH- und S100-Wert, die extrazerebrale Metastasierung und der ECOG-Status zu berücksichtigen. Die Therapie sollte interdisziplinär besprochen werden und multimodal erfolgen. Bei Vorliegen einer einzelnen Hirnmetastase ist die Behandlung mittels neurochirurgischer Resektion oder stereotaktischer Radiatio etabliert. Für die Kontrolle der Hirnmetastasen war die Lokaltherapie bis vor

kurzem die einzige Option. Durch die Neuzulassungen wirksamer Immun- (CTLA-4- und PD-1-Antikörper) und zielgerichteter Therapien (BRAF- und MEK-Inhibitoren) hat sich das Therapiespektrum jedoch entscheidend erweitert. Bei multiplen symptomatischen Hirnmetastasen wird die palliative Ganzhirnradiatio eingesetzt. Dabei konnte das Gesamtüberleben bislang nicht signifikant verlängert, jedoch die neurologische Symptomatik und Lebensqualität verbessert werden. Kortikosteroide und Antikonvulsiva sind bei erhöhtem Hirndruck und epileptischen Anfällen indiziert. Neue Therapieoptionen für das Melanom mit Hirnmetastasierung wie PD-1-Antikörper und Kombinationsstrategien von bspw. Ipilimumab und Nivolumab, BRAF-Inhibitoren und MEK-Inhibitoren oder stereotaktische Radiatio und Immun- bzw. zielgerichtete Therapie werden in laufenden klinischen Studien evaluiert.

Verbreitung und Besonderheiten

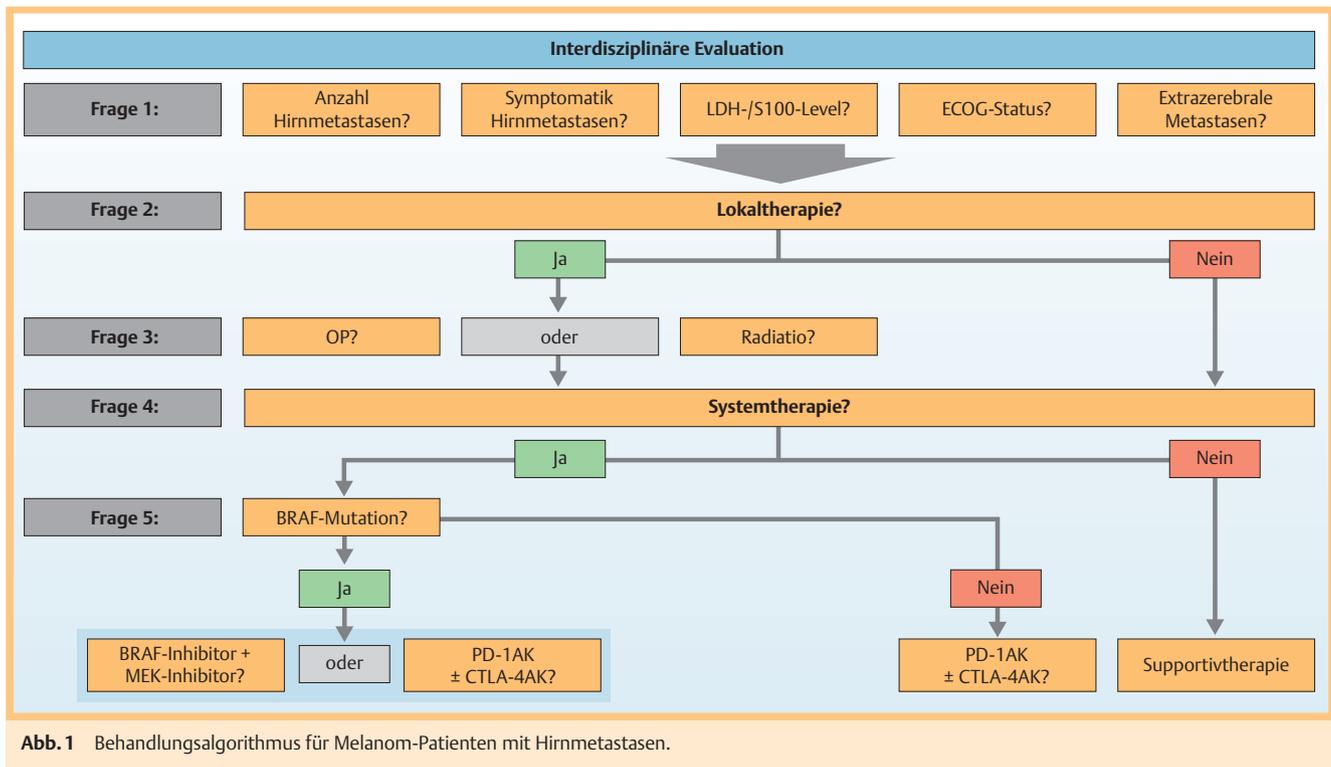
In Deutschland kann von einer Zunahme der Inzidenz des Melanoms mit Hirnmetastasen ausgegangen werden [1]. Neben Bronchial- und Mammarkarzinomen zählt es zu den häufigsten Ursachen zerebraler Filiae [2], die überwiegend im Spätstadium der Erkrankung auftreten [2,3]. Knapp die Hälfte (46%) der Melanom-Patienten entwickelt dabei neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Verwirrung, epileptische Anfälle, motorische Störungen oder Paresen der Hirnnerven [1]. Bei der Erstdiagnose der Hirnmetastasen hat mehr als die Hälfte der Patienten jedoch keine Beschwerden [4].

Die Prognose für Patienten mit Hirnmetastasen ist mit einem medianen Überleben von 2 Monaten ohne Therapie infaust [5]. Etablierte Behandlungsmodalitäten sind bislang die neurochirurgische Resektion und entweder die stereotaktische Radiatio oder die Ganzhirnbestrahlung (in Ab-

hängigkeit von Anzahl und Größe der Filiae). Durch die Neuzulassungen wirksamer **Immuntherapien** (CTLA-4- und PD-1-Antikörper) und **zielgerichteter Therapien** (BRAF- und MEK-Inhibitoren) hat sich das Behandlungsspektrum in den vergangenen 5 Jahren jedoch entscheidend erweitert. Hirnspezifische Resistenzmechanismen scheinen den Therapieerfolg allerdings weiterhin einzuschränken.

Verglichen mit anderen soliden Tumoren weist das Melanom eine große Anzahl an Mutationen auf [6]. Dabei ist insbesondere der MAP (**mitogen-activated protein**)-Kinase-Signalweg (RAS-MEK-ERK) involviert: Bei 40–60% der kutanen Melanome ist eine BRAF-Mutation und bei 15–25% eine NRAS (**neuroblastoma rat sarcoma virus**)-Mutation nachweisbar [7].

Auf molekularer Ebene unterscheiden sich Hirnmetastasen von den viszeralen vor allem aufgrund der dominierenden Aktivierung des PI3 K (**Phosphatidylinositol-3-Kinase**)-AKT (**v-akt murine thy-**



moma viral oncogene homolog)-Überlebenssignalwegs [8]. Unter anderem diese ist möglicherweise relevant für die hirnspezifische Therapieresistenz. Darüber hinaus nutzen Melanommetastasen den neuroprotektiven Effekt reaktiver Astrozyten. Sie schützen sich vor Apoptose und der zytotoxischen Wirkung von Chemotherapien, indem sie über **gap junctions** kommunizieren und das Kalzium im endoplasmatischen Retikulum der Tumorzellen reduzieren [9]. Eine weitere Besonderheit besteht darin, dass für die Blutversorgung zerebraler Filiae bestehende Gefäßstrukturen durch Tumorzellen einverleibt werden (**vessel cooption**), woraus ein perivaskuläres Wachstum der Metastasen resultiert [10].

Prognostische Faktoren

Für die Prognose und Therapieplanung sind in erster Linie die Anzahl der Hirnmetastasen und der LDH (**Lactatdehydrogenase**)-Spiegel im Serum sowie das Alter des Patienten, der Karnofsky-Index und der S100-Wert (vor Therapie) relevant [4, 11]. Ein hohes Alter (>65 Jahre), das gleichzeitige Vorliegen extrazerebraler Metastasen, neurologische Symptome (bei Erstdiagnose) und 4 (oder mehr) Hirnmetastasen sind mit einer schlechteren Überlebensrate assoziiert [12]. Günstig ist ein langes krankheitsfreies Intervall zwischen Erstdiagnose und dem Zeitpunkt der Diagnose von Hirnmetastasen [5]. Bei nur einer zerebralen Metastase wirken sich die stereotaktische Radiatio oder eine neurochirurgische Resektion positiv auf das Gesamtüberleben aus [11].

Diagnostik

Bei Verdacht auf Hirnmetastasierung sollten zunächst ein **Staging** (Schädel-MRT, ggf. spinales MRT und Ganzkörper-CT) sowie eine **klinisch neurologische Untersuchung** (inkl. neuropsychologischer Testung, ggf. Lumbalpunktion) erfolgen [1]. Aufgrund

des variablen Erscheinungsbildes der zerebralen Metastasen können Schwierigkeiten bei der radiologischen Diagnosestellung und insbesondere der Bewertung des Therapieansprechens auftreten. Dies ist auch bei Veränderungen nach einer Strahlen- oder Immuntherapie der Fall [13]. Um dieser Problematik Rechnung zu tragen, wurden 2015 von der **Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Group** neue Kriterien zur Beurteilung zerebraler Filiae in klinischen Studien erstellt [14].

Therapie

Hirnmetastasen waren bis vor kurzem meist ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an klinischen Studien. Aus solchen stehen deshalb bislang nur eingeschränkt Daten zur Beurteilung des Therapieansprechens zur Verfügung. Untersuchungen zur Effektivität der Strahlen- oder operativen Therapie erfolgten zudem überwiegend an heterogenen Patientenkollektiven (v.a. mit unterschiedlichen Tumorentitäten) und unter Anwendung verschiedener radiologischer Kriterien [13]. Für die Entwicklung standardisierter Therapieregimes bzw. evidenzbasierter Leitlinien ist die Durchführung randomisierter klinischer Studien (RCT) dringend erforderlich. Unabhängig davon sollte die Therapieentscheidung bzw. -durchführung interdisziplinär (im Tumorboard) bzw. multimodal erfolgen (Abb. 1), unter Berücksichtigung der bereits genannten prognostischen Faktoren [1, 13, 15].

Neurochirurgische Resektion

Ist der Patient operationsfähig, bietet sich bei einer einzelnen, chirurgisch gut zugänglichen Hirnmetastase die Resektion an [1, 13, 15]. Ferner sollte bei erhöhtem Hirndruck und neurologischer Symptomatik umgehend eine operative Entlastung in Erwägung gezogen werden [1, 15]. Nach der Resektion können zerebrale Metastasen histologisch und molekular untersucht werden.

Stereotaktische Radiatio

Patienten mit 3–4 (ggf. >4) Hirnmetastasen kann alternativ zur Resektion eine stereotaktische Radiatio in 1 bis 6 Fraktionen angeboten werden [1, 13, 16, 17]. Dabei werden ein Linearbeschleuniger, ein Gamma- oder ein Cyberknife sowie moderne Bildgebung und Bestrahlungstechniken verwendet, um eine hohe Dosis in die Metastase zu applizieren und durch einen steilen Dosisabfall die umgebenden Hirnstrukturen maximal zu schonen. Akute neurotoxische Effekte wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und epileptische Anfälle durch Ödeme und Hämorrhagie stellen dabei die Risiken dar. Im Langzeitverlauf sind in seltenen Fällen Radionekrosen oder Leukenzephalopathien möglich [18, 19]. Im cmRT nicht sichtbare Mikrometastasen werden auf diese Weise nicht behandelt. Wird auf eine zusätzliche Ganzhirnbestrahlung verzichtet, so können sich weitere Metastasen außerhalb des stereotaktisch bestrahlten Zielvolumens bilden. Detaillierte Empfehlungen für die stereotaktische Radiatio von Hirnmetastasen beim Melanom können bislang nicht gegeben werden, da in den bisher publizierten Studien verschiedene Dosierungen (zwischen 18–25 Gray) verwendet und Tumoren verschiedener Größe bestrahlt wurden (zwischen 0,6–5,6 cm³) [19]. Bei großen Zerebralmetastasen oder solchen in funktionskritischen Regionen wird zunehmend die sog. **isotoxic dose prescription (IDP)** gefordert, wobei die zulässige Maximaldosis anhand der Toleranzlevels der umliegenden Risikostrukturen bestimmt wird [20].

Ganzhirnradiatio

Für Patienten mit multiplen, symptomatischen Hirnmetastasen stellt die Ganzhirnbestrahlung eine palliative Therapieoption dar. Hierbei werden Dosen von insgesamt 20 oder 30 Gray in 5 bis 10 Fraktionen über ein bis zwei Wochen appliziert. Bisher wurde dafür kein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt. Wahrscheinlich wird jedoch der symptomatische zerebrale Prozess verzögert und damit die Lebensqualität verbessert [1]. Im Hinblick auf die Prävention neurotoxischer Nebenwirkungen wird die Hippocampus-schonende Ganzhirnradiatio sowie die Kombination Ganzhirnbestrahlung plus Kognition erhaltende Medikation in mehreren Studien evaluiert [21–23]. Die Relevanz der adjuvanten Ganzhirnbestrahlung bleibt weiterhin ungeklärt [15]. Bei Patienten unterschiedlicher Tumor-entitäten, die in eine prospektive Studie eingeschlossen wurden, konnte für eine adjuvante Ganzhirnradiatio weder nach Resektion einer Hirnmetastase noch nach der stereotaktischen Radiatio von bis zu 4 Hirnmetastasen ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden [13, 24, 25]. Jedoch war die Kontrolle lokaler und entfernter zerebraler Metastasenrezidive verbessert. Eine aktuelle prospektive Studie (TROG 08.05 [WBRT Mel]) thematisiert die adjuvante Ganzhirnradiatio nach OP oder stereotaktischer Radiatio bei Melanomhirnmetastasen.

Supportivtherapie

Die wichtigsten Behandlungsziele einer Supportivtherapie bei symptomatischen Hirnmetastasen sind die Kontrolle des erhöhten Hirndrucks durch Kortikosteroide (z.B. Dexamethason p.o. oder i.v.) sowie die Kontrolle epileptischer Anfälle durch Antikonvulsiva (z.B. Levetiracetam p.o.). Kortikosteroide sollten dabei zunächst niedrig dosiert eingesetzt, bei Bedarf gesteigert und nach erfolgreicher Behandlung ausschleichend abgesetzt werden. Antikonvulsiva werden häufig die gesamte Überlebenszeit benötigt. Bei Kontrolle der Hirnmetastasen und Anfallsfreiheit über Monate kann das Antikonvulsivum ausschleichend ab-

gesetzt werden. Neuro- und radiochirurgische Optionen sollten bei Eintritt einer akuten Symptomatik erwogen werden.

Systemtherapien Chemotherapie

Vor Zulassung von Ipilimumab (2011) galt die Behandlung mit dem Alkylans **Dacarbazin (DTIC)** als Standardtherapie bei Melanom-Patienten mit inoperablen Metastasen [26]. Alternativ wurde **Temozolomid** als liquorgängiges Derivat oder der Nitroharnstoff **Fotemustin** angewendet. Diese führten jedoch, auch in Kombination mit der Ganzhirnradiatio, zu keiner signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens [27–29].

Zielgerichtete Therapie

Als integraler Bestandteil des MAP-Kinase-Signalweges führt eine aktivierende Mutation der Serin-Threonin-Kinase BRAF zu unkontrolliertem Tumorwachstum [30]. Für die BRAF-Inhibitoren **Vemurafenib** und **Dabrafenib** konnte eine Wirksamkeit bei Hirnmetastasen nachgewiesen werden. Bei beiden handelt es sich um Substrate für Effluxtransporter, die relevant für den Rücktransport von Stoffen aus dem Gehirn in den Blutkreislauf sind [31, 32]. Sie sind in Deutschland für die Systemtherapie des metastasierten Melanoms zugelassen.

In einer Phase-II-Studie wurden Melanom-Patienten mit asymptomatischen oder symptomatischen Hirnmetastasen und mit BRAF-V600-Mutation nach bzw. ohne Vortherapie mit Vermurafenib behandelt: Hiermit konnten eine intrakranielle Ansprechrate (*partial response* [PR]+*complete response* [CR]) von 20 bzw. 18%, ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 4,0 bzw. 3,7 Monaten und ein Gesamtüberleben (OS) von mehr als 6 Monaten erreicht werden [33].

In einer anderen Phase-II-Studie (**BREAK-MB**) wurden 172 Melanom-Patienten mit BRAF-V600-Mutation, mindestens einer 5–40 mm großen, asymptomatischen, nicht oder lokal vortherapierten Hirnmetastase mit Dabrafenib behandelt. Dabei zeigten Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation ohne bzw. nach einer Vortherapie eine intrakranielle Ansprechrate von 39,2 bzw. 30,8%. Die intrakranielle Krankheitskontrollrate (CR+PR+**stable disease** [SD]) betrug 50 bzw. 46,7%. Das mediane PFS lag bei 4,0 bzw. 4,1 Monaten und das mediane OS bei 8,2 bzw. 7,8 Monaten. Pyrexie, Plattenepithelkarzinome der Haut und intrakranielle Blutungen traten bei 30% der Patienten als schwerwiegende Nebenwirkungen auf, zwei Prozent brachen die Behandlung ab [34].

BRAF-Inhibitoren scheinen bei zerebralen Metastasen weniger wirksam zu sein als bei extrazerebralen [35]. Eine retrospektive Analyse von 86 Vermurafenib-behandelten Melanom-Patienten ergab bei 59% ein unterschiedliches Therapieansprechen von Hirn- und extrazerebralen Metastasen. Während die extrazerebralen Filiae auf die Therapie ansprachen, traten gleichzeitig neue Hirnmetastasen auf.

Problematisch bei der Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor ist, dass sich bei der Mehrheit der Patienten im Behandlungsverlauf eine **Resistenz** entwickelt, wobei die meisten bisher bekannten Resistenzmechanismen zu einer Reaktivierung des MAP-Kinase-Signalweges führen [36, 37].

Für die Behandlung extrazerebraler Metastasen ist die Überlegenheit der Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren im Vergleich zur Monotherapie mit Vermurafenib oder Dabrafenib gut belegt [38, 39]. In Deutschland ist die Kombinationstherapie **Dabrafenib plus Trametinib** bzw. **Vemurafenib plus Cobimetinib**

deshalb für das metastasierte Melanom als Systemtherapie zugelassen. Darüber hinaus werden Kombinationsvarianten für Melanom-Patienten mit Hirnmetastasen in klinischen Studien evaluiert (NCT02039947, NCT01978236 und NCT02230306, NCT02537600).

BRAF-Inhibitoren können radiosensitivierende Effekte auf gesundes Gewebe haben (insb. Vemurafenib) [40]. Diese Effekte traten bei Patienten auf, die vor, während oder nach der Therapie mit Vemurafenib eine Bestrahlung erhielten. Am häufigsten war die Haut betroffen (sehr selten: Ösophagus, Leber, Harnblase). Die große Mehrheit retrospektiver Analysen zeigte jedoch, dass die Toxizität der Kombination einer stereotaktischen Radiatio mit einem BRAF-Inhibitor gegenüber der Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor oder der stereotaktischen Radiatio allein nicht erhöht ist [40–44]. Zudem sprechen die retrospektiven Analysen dafür, dass die Kombinationstherapie zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle von Hirnmetastasen und zu einer Verlängerung des Überlebens führt [45,46].

Immuntherapie

Mittels des CTLA-4-Antikörpers **Ipilimumab** wird das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen auf der T-Zelle blockiert und die T-Zelle dadurch reaktiviert. Nachdem das Medikament in einer Phase-III-Studie eine signifikante Verlängerung im OS bei Patienten mit metastasiertem Melanom bewirkte [47], wurde es in Deutschland für dessen Therapie zugelassen (Dosierung: 3 mg/kg i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen) [48]. Da die aktivierten T-Zellen in der Lage sind, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, wurden auch Melanom-Patienten mit asymptomatischen oder steroidpflichtigen symptomatischen Hirnmetastasen in einer Phase-II-Studie behandelt [48]. Bei den asymptomatischen Patienten konnte dabei eine intrakranielle Kontrollrate (CR, PR, SD) von 24%, ein medianes OS von 7 Monaten sowie eine 2-Jahres-Überlebensrate von 26% beobachtet werden. Demgegenüber wurde bei den Patienten mit steroidpflichtigen symptomatischen Hirnmetastasen eine intrakranielle Krankheitskontrollrate von 10%, ein OS von 3,7 Monaten und eine 1-Jahres-Überlebensrate von 10% beobachtet. Als immunvermittelte Nebenwirkungen traten am häufigsten Fatigue, Diarrhö, Übelkeit, Kopfschmerzen, Exantheme und Juckreiz auf. Eine frühzeitige Diagnose der Nebenwirkungen sowie deren adäquate immunmodulatorische Therapie ist zeitnah erforderlich [49].

In Deutschland sind seit 2015 überdies die PD (**programmed death**)-1-Antikörper (PD1-AK) **Nivolumab** und **Pembrolizumab**, die ebenfalls T-Zellen reaktivieren, für die Therapie des fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Melanoms zugelassen. In einer Phase-II-Studie wurden 18 Melanom-Patienten mit mindestens einer asymptomatischen Hirnmetastase mit Pembrolizumab (10 mg/kg alle 2 Wochen) behandelt. Die Ansprechrate (PR) lag zwischen 22–29% und die 6-Monats-Überlebensrate bei 67% [50].

Aus der retrospektiven Datenlage kann abgeleitet werden, dass bei Melanom-Patienten mit Hirnmetastasen eine Kombinationstherapie von **Ipilimumab plus Strahlentherapie** nicht mit einer erhöhten Toxizität einherzugehen scheint. Gleiches gilt für die Kombination **PD1-AK plus Radiatio** [51]. Zudem sprechen retrospektive Analysen für eine Verbesserung der lokalen Kontrolle der Hirnmetastasen [52] und eine Verlängerung des Überlebens bei Kombination einer stereotaktischen Radiatio mit PD1-AK [53].

Zusammenfassung und Perspektiven

▼ Durch die Zulassung neuer Therapien stehen für Melanom-Patienten mit Hirnmetastasen neben der lokalen Behandlung aktuell verschiedene wirksame systemische Therapieoptionen zur Verfügung. Das therapeutische Vorgehen sollte in jedem Fall inter- bzw. multidisziplinär geplant und umgesetzt werden. Neue Behandlungsstrategien mit PD-1-Antikörpern, Ipilimumab und Nivolumab, BRAF-plus-MEK-Inhibitoren sowie stereotaktische Radiatio plus Immun- bzw. zielgerichtete Therapie werden in laufenden Studien evaluiert.

Interessenkonflikt

▼ *F. Meier* erhielt Honorare für Beratungstätigkeiten von Roche, Bristol-MyersSquibb, Novartis, MSD; Honorare für Vorträge von Roche Pharma, Bristol-MyersSquibb, Novartis, MSD; Reisekostenübernahmen von Roche Pharma, Bristol-MyersSquibb und Novartis; Unterstützung für präklinische und klinische Forschung von Novartis.

R. Rauschenberg erhielt Honorare für Beratungstätigkeiten von GlaxoSmithKline, Novartis; Reisekostenübernahmen von Bristol-MyersSquibb.

M. Garzarolli erhielt Honorare für Beratungstätigkeiten von Roche, Bristol-MyersSquibb; Honorare für Vorträge von Roche Pharma, Bristol-MyersSquibb, GlaxoSmithKline, Novartis, MSD; Reisekostenübernahmen von Roche Pharma, Bristol-MyersSquibb und AMGEN.

Abstract

Melanoma Brain Metastases

▼ The majority of melanoma patients with metastatic disease stage IV is also affected by brain metastases, which are the main cause of death. If there is suspicion of brain metastases, staging diagnostics including cranial magnetic resonance imaging (cMRI) and a neurological examination are indicated. Prognostic factors, such as the number and symptoms of brain metastases, serum LDH and S100, existence of extracerebral metastases and ECOG status, should be considered in treatment planning. In addition, therapeutic interventions should be based on an interdisciplinary and multimodal approach. In case of a single brain metastasis, treatment by neurosurgical resection or stereotactic radiotherapy is standard of care. Until recently, the sole option for controlling brain metastases was local treatment. However, the spectrum of therapies has significantly expanded by approval of effective immune checkpoint (CTLA-4 and PD-1 antibody) and targeted therapies (BRAF and MEK inhibitors). In case of multiple symptomatic brain metastases, palliative whole-brain radiotherapy is used although there is no significant prolongation of overall survival (OS) but only some improvement of neurological symptoms and quality of life. Corticosteroids and anticonvulsants are indicated for increased intracranial pressure and epileptic seizures. New treatment options in melanoma with brain metastasis such as PD-1 antibodies and several combination strategies (e.g. ipilimumab plus nivolumab, BRAF inhibitors plus MEK inhibitors, or stereotactic radiotherapy plus immune or targeted therapy) will be evaluated in ongoing clinical trials.

Institute

- ¹ Medizinische Fakultät Carl-Gustav-Carus, Technische Universität Dresden
- ² Hauttumorzentrum am Universitätsklinikum Dresden (UCC), Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus Dresden
- ³ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus, Technische Universität Dresden
- ⁴ OncoRay – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie, Dresden
- ⁵ Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Dresden
- ⁶ Institut für Radioonkologie, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf
- ⁷ Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen (NCT), Partnerstandort Dresden

Literatur

- 1 S2k-Leitlinie 030/060: Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica. Stand: 03/2014
- 2 *Nayak L, Lee EQ, Wen PY.* Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep* 2012; 14: 48–54
- 3 *Fonkem E, Uhlmann EJ, Floyd SR et al.* Melanoma brain metastasis: overview of current management and emerging targeted therapies. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 1207–1215
- 4 *Staudt M, Lasithiotakis K, Leiter U et al.* Determinants of survival in patients with brain metastases from cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 2010; 102: 1213–1218
- 5 *Fife KM, Colman MH, Stevens GN et al.* Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1293–1300
- 6 *Lawrence MS, Stojanov P, Polak P et al.* Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013; 499: 214–218
- 7 *Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S.* Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011; 164: 776–784
- 8 *Niessner H, Forscher A, Klumpp B et al.* Targeting hyperactivation of the AKT survival pathway to overcome therapy resistance of melanoma brain metastases. *Cancer Med* 2013; 2: 76–85
- 9 *Lin Q, Balasubramanian K, Fan D et al.* Reactive astrocytes protect melanoma cells from chemotherapy by sequestering intracellular calcium through gap junction communication channels. *Neoplasia* 2010; 12: 748–754
- 10 *Kienast Y, von Baumgarten L, Fuhrmann M et al.* Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation. *Nat Med* 2010; 16: 116–122
- 11 *Eigentler TK, Figl A, Krex D et al.* Dermatologic Cooperative Oncology Group and the National Interdisciplinary Working Group on Melanoma. 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: 1697–1703
- 12 *Raizer JJ, Hwu W-J, Panageas KS et al.* Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. *Neuro Oncol* 2008; 10: 199–207
- 13 *Ajithkumar T, Parkinson C, Fife K et al.* Evolving treatment options for melanoma brain metastases. *Lancet Oncol* 2015; 16: e486–e497
- 14 *Lin NU, Lee EQ, Aoyama H et al.* Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) group. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol* 2015; 16: e270–e278
- 15 Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 2.0. 2016
- 16 *Manon R, O'Neill A, Knisely J.* Eastern Cooperative Oncology Group. et al. Phase II trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma, and sarcoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E 6397). *J Clin Oncol* 2005; 23: 8870–8876
- 17 *Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T et al.* Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 387–395
- 18 *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: 2483–2491
- 19 *Bernard ME, Wegner RE, Reinman K et al.* Linear accelerator based stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases. *J Cancer Res Ther* 2012; 8: 215–221
- 20 *Zindler JD, Thomas CR, Hahn SM et al.* Increasing the Therapeutic Ratio of Stereotactic Ablative Radiotherapy by Individualized Isotoxic Dose Prescription. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: 1–6
- 21 *Ghia A, Tomé WA, Thomas S et al.* Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 971–977
- 22 *Gondi V, Pugh SL, Tome WA et al.* Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3810–3816
- 23 *Brown PD, Pugh S, Laack NN et al.* Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013; 15: 1429–1437
- 24 *Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al.* Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280: 1485–1489
- 25 *Soon YY, Tham IWK, Lim KH et al.* Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases. *Cochrane database Syst Rev* 2014; CD009454
- 26 *Rauschenberg R, Garzarolli M, Dietrich U et al.* Systemic therapy of metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 1223–1235; quiz 1236–1237
- 27 *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: 1118–1125
- 28 *Patel PM, Suci S, Mortier L et al.* EORTC Melanoma Group. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer* 2011; 47: 1476–1483
- 29 *Schild SE, Behl D, Markovic SN et al.* Brain metastases from melanoma: is there a role for concurrent temozolomide in addition to whole brain radiation therapy? *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 633–636
- 30 *Davies H, Bignell GR, Cox C et al.* Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949–954
- 31 *Mittapalli RK, Vaidhyanathan S, Dudek AZ et al.* Mechanisms limiting distribution of the threonine-protein kinase B-RaF(V600E) inhibitor dabrafenib to the brain: implications for the treatment of melanoma brain metastases. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 344: 655–664
- 32 *Mittapalli RK, Vaidhyanathan S, Sane R et al.* Impact of P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) on the brain distribution of a novel BRAF inhibitor: vemurafenib (PLX4032). *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 342: 33–40
- 33 *Kefford RF, Maio M, Arance A.* Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: An open-label, single-arm, phase 2, multicenter study. *Pigment Cell Melanoma Res* 2013; 26: 965
- 34 *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: 1087–1095
- 35 *Peuvrel L, Saint-Jean M, Quéreux G et al.* Incidence and characteristics of melanoma brain metastases developing during treatment with vemurafenib. *J Neurooncol* 2014; 120: 147–154
- 36 *Solit DB, Rosen N.* Resistance to BRAF inhibition in melanomas. *N Engl J Med* 2011; 364: 772–774
- 37 *Nazarian R, Shi H, Wang Q et al.* Melanomas acquire resistance to B-RaF (V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature* 2010; 468: 973–977
- 38 *Larkin J, Ascierto PA, Dréno B et al.* Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1867–1876
- 39 *Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al.* Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1877–1888
- 40 *Zahnreich S, Mayer A, Loquai C et al.* Radiotherapy with BRAF inhibitor therapy for melanoma: progress and possibilities. *Future Oncol* 2016; 12: 95–106
- 41 *Ahmed KA, Freilich JM, Sloat S et al.* LINAC-based stereotactic radiosurgery to the brain with concurrent vemurafenib for melanoma metastases. *J Neurooncol* 2015; 122: 121–126

- 42 Hecht M, Zimmer L, Loquai C et al. Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy-mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. *Ann Oncol* 2015; 26: 1238 – 1244
- 43 Narayana A, Mathew M, Tam M et al. Vemurafenib and radiation therapy in melanoma brain metastases. *J Neurooncol* 2013; 113: 411 – 416
- 44 Rompoti N, Schilling B, Livingstone E et al. Combination of BRAF Inhibitors and Brain Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma Shows Minimal Acute Toxicity. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3844 – 3845
- 45 Gaudy-Marqueste C, Carron R, Delsanti C et al. On demand Gamma-Knife strategy can be safely combined with BRAF inhibitors for the treatment of melanoma brain metastases. *Ann Oncol* 2014; 25: 2086 – 2091
- 46 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: 395 – 401
- 47 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711 – 723
- 48 Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 459 – 465
- 49 Fachinformation Ipilimumab. www.bms-onkologie.de
- 50 Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 976 – 983
- 51 Liniker E, Kong B, Menzies AM et al. 3302 Safety and Activity of Combined Radiotherapy (RT) and Anti-PD-1 Antibodies (PD-1) in Patients (pts) with Metastatic Melanoma. *Eur J Cancer* 2015; 51: S664
- 52 Qian JM, Yu JB, Kluger HM et al. Timing and type of immune checkpoint therapy affect the early radiographic response of melanoma brain metastases to stereotactic radiosurgery. *Cancer* 2016; 122: 3051 – 3058
- 53 Ahmed KA, Abuodeh YA, Echevarria MI et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery and anti-PD-1 therapy, anti-CTLA-4 therapy, BRAF/MEK inhibitors, BRAF inhibitor, or conventional chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2016; Sep 15. pii: mdw417. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/annonc/mdw417