

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Prognosefaktoren und  
therapeutische Optionen bei  
Hirnföliae des malignen Melanoms**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stephanie Hernández

aus München

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. U. Trefzer

2. Prof. Dr. med. J. C. Simon

3. Prof. Dr. med. E. Späth-Schwalbe

Datum der Promotion: 14. Juni 2009

# INHALT

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1	Epidemiologie	6
1.2	Einteilung und Verlauf	7
1.3	Stadieneinteilung und Prognose	9
1.4	Diagnostik und Bestimmung des Tumorstadiums	12
1.5	Therapie	13
1.5.1	Operative Therapie	13
1.5.2	Adjuvante Therapie	14
1.5.3	Strahlentherapie	15
1.5.4	Chemotherapie	16
1.6	Hirnfilae des malignen Melanoms	17
<b>2</b>	<b>Problemstellung und Zielsetzung</b>	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>Methodik</b>	<b>20</b>
3.1	Eigene Patientendaten	20
3.2	Datenerhebung und Auswertungskriterien	21
3.3	Studiendesign, Software und statistische Auswertung	22
3.4	Literaturrecherche	22
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>23</b>
4.1	Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten	23
4.2	Eigenschaften des Primärtumors	24
4.3	Anzahl, Größe und Lokalisation der Hirnfilae	26
4.4	Neurologische Symptomatik	27
4.5	Weitere Organfilae	28

4.6	Therapie.....	28
4.7	Überlebenszeiten .....	29
4.8	Prognosefaktoren.....	37
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>38</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>45</b>
	<b>Literatur .....</b>	<b>46</b>
	<b>Tabellen .....</b>	<b>53</b>
	<b>Abbildungen.....</b>	<b>54</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>55</b>
	<b>Erklärung.....</b>	<b>56</b>

# 1 Einleitung

Das maligne Melanom gehört zu den aggressivsten Tumoren des Menschen und ist die am häufigsten tödlich verlaufende Hauterkrankung. Es wird definiert als bösartiger Tumor, dessen Ursprung das melanozytäre Zellsystem darstellt und manifestiert sich überwiegend an der Haut, in seltenen Fällen auch am Auge, an den Hirnhäuten und an den Schleimhäuten. Der Tumor weist in den meisten Fällen eine starke Pigmentierung auf, kommt aber auch unpigmentiert als amelanotisches Melanom vor.

Die meisten Melanome werden heute im Primärstadium mit geringer Tumordicke diagnostiziert und haben bei entsprechender Behandlung eine gute Prognose. Eine Metastasierung ist auf lymphogenem und hämatogenem Weg möglich. Das Metastasierungsrisiko steigt mit zunehmender Tumordicke. Sobald eine Fernmetastasierung aufgetreten ist, verschlechtert sich die Prognose und kann mit den bisher bekannten Therapieformen nur schlecht beeinflusst werden.

Eine Metastasierung in das zentrale Nervensystem ist häufig und mit einer deutlichen Verkürzung der Lebenserwartung und teilweise erheblichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden. In vielen Studien hat sich gezeigt, dass trotz vorhandener therapeutischer Möglichkeiten eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bisher noch nicht erzielt werden konnte. Wir haben in dieser Analyse die Daten der Patienten mit Hirnfiliae bei malignem Melanom, die im Hauttumorzentrum der Charité Berlin im Zeitraum vom 1. September 1995 bis 31. Dezember 2003 behandelt wurden, in Bezug auf Prognosefaktoren und die Lebenserwartung unter verschiedenen Therapieformen ausgewertet. Des Weiteren haben wir die Literatur zu diesem Thema ausgewertet.

## 1.1 Epidemiologie

In Deutschland macht das maligne Melanom der Haut etwa 1,3-2% der bösartigen Neubildungen aus und ist damit ein vergleichsweise seltener Tumor. Allerdings wurde in den letzten Jahrzehnten in der weißen Bevölkerung ein Anstieg der Melanominzidenz um 3-7% pro Jahr beobachtet. Dieser wird erklärt durch eine häufigere Erkennung, frühere Diagnosestellung, aber auch durch einen realen Anstieg der Inzidenz. In Deutschland beträgt sie derzeit 12-15 Fälle pro 100000 Einwohner und Jahr. In den USA und Australien liegt die Inzidenz deutlich höher (15-20 bzw. 40-60 Fälle pro 100000 Einwohner und Jahr) (Armstrong & Kricger 1994, Garbe & Blum 2001).

Der Tumor tritt überwiegend bei der weißen Bevölkerung und im mittleren Lebensalter auf, bei stark pigmentierten Bevölkerungsgruppen ist das Melanom vergleichsweise selten. Das relative Risiko ist bei bestimmten konstitutionellen Faktoren erhöht: eine hohe Anzahl typischer Nävi (>100), fünf oder mehr atypische Nävi, multiple aktinische Lentigines, eine helle Haut- und Haarfarbe (Hauttyp I und II, Rothaarige und Blonde) und das Wachstum eines Nävus (Garbe et al. 1994). Wichtigster erworbener Risikofaktor ist die UV-Strahlung. Vermehrte Sonnenexposition vor allem in der Kindheit und Jugend, die vorwiegend intermittierend erfolgt, gehen mit einem erhöhten Melanomrisiko einher. Die Häufigkeit der abgelaufenen schweren Sonnenbrände korreliert mit der Melanominzidenz (Garbe 1997).

## 1.2 Einteilung und Verlauf

Die klinisch-histologische Einteilung des Melanoms erfolgt in vier klassische Wuchstypen (Sebastian & Stein 2000).

Das superfiziell spreitende Melanom (SSM) kommt mit 57,4% am häufigsten vor und betrifft bevorzugt Frauen. Es ist charakterisiert durch eine frühe radiäre Wachstumsphase und eine meist Jahre später auftretende vertikale Ausbreitung mit knotiger Transformation. Die Pigmentierung weist eine starke Vielfalt auf, die von dunkelbraun, schwarz, grau bis rosa reicht. Es ist unregelmäßig, polyzyklisch und meist scharf begrenzt. Die histologischen Merkmale sind: eine horizontale Ausbreitung mit relativ scharfer Begrenzung; eine verbreiterte Epidermis, die von pagetoiden und epitheloiden, einzeln oder in Zellnestern liegenden, atypischen Melanozyten durchwandert wird; ein basales lymphohistiozytäres Infiltrat. In der vertikalen Wachstumsphase wird auch die Dermis von Tumorzellen infiltriert.

Das noduläre Melanom (NM, 21,4% aller Melanome) ist ein rasch vertikal wachsender knotiger, schwarzbrauner Tumor ohne horizontale Ausbreitung. Charakteristisch sind eine scharfe seitliche Begrenzung, eine häufig dünne epidermale Bedeckung und die Neigung zur Ulzeration. Histologisch besteht das NM aus epitheloiden, spindelzelligen und/oder polygonalen atypischen Melanozyten, die nester- oder ballenförmig angeordnet sind.

Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM, 8,8% aller Melanome) entsteht immer auf dem Boden einer Lentigo maligna, einer obligaten Präkanzerose. Es ist zunächst eine flache, später knotige Pigmentläsion unterschiedlicher Brauntöne mit unscharfer und unregelmäßiger Begrenzung. Die Histologie zeigt spindelzellige oder epitheloide atypische Melanozyten, die einzeln oder in Nestern in der basalen Epidermis gelegen sind und im Verlauf in die Dermis einbrechen. Die Epidermis ist atrophisch, es besteht eine aktinische Elastose im Korium und ein basales lymphohistiozytäres Infiltrat.

Das akral-lentiginöse Melanom (ALM, 4,0% aller Melanome) ist im palmoplantaren und subungualen Bereich lokalisiert. Palmoplantar ist es durch zusammenhängende, unscharf begrenzte Pigmentierung, später mit knotigen Anteilen, subungual durch eine braunschwarz gesprenkelte, fleckige oder streifenförmige Pigmentierung des Nagelbettes gekennzeichnet.

Neben diesen vier Haupttypen gibt es Sonderformen, unter ihnen das Aderhautmelanom, das amelanotische Melanom und das Schleimhautmelanom. Des Weiteren finden sich nicht klassifizierbare Melanome und Mischformen.

Der stadienhafte Verlauf des Melanoms beginnt mit der Proliferation transformierter melanozytärer Zellen, die den Primärtumor bilden. Dieser bleibt zunächst als so genanntes Melanoma in situ auf die Epidermis beschränkt. Eine Metastasierung ist in diesem Stadium ausgeschlossen. Sie ist erst bei invasivem Wachstum möglich, d.h. nach Durchbrechen der Basalmembran und Eindringen der Tumorzellen in die Dermis (invasives Melanom). Etwa die Hälfte der Melanome metastasieren primär in die regionären Lymphknoten, bei ca. 25% treten zuerst Satelliten- oder Intransitmetastasen auf und bei ca. 25% erfolgt die Erstmetastasierung in Form von Fernmetastasen. Am häufigsten befallene Organe sind Lungen, Haut, Leber, ZNS, Knochen und Gastrointestinaltrakt.

### 1.3 Stadieneinteilung und Prognose

Die TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung erfolgt seit 2002 offiziell nach einem Vorschlag des American Joint Committee on Cancer (AJCC), der die wichtigsten prognostischen Faktoren berücksichtigt (Balch et al. 2001). Der T-Klassifikation (T= Primärtumor, Tab. 1) werden die vertikale Tumordicke nach Breslow und die Ulzeration zugrunde gelegt. Keine prognostische Relevanz mehr hat der Invasionslevel nach Clark (außer für T<sub>1</sub>). Anzahl der Lymphknotenmetastasen sowie die Unterscheidung zwischen klinisch okkulten und apparenten Lymphknotenmetastasen (Mikro- bzw. Makrometastasen) sind die Kriterien der N-Klassifikation (N= Lymphknotenmetastasen, Tab. 2). Eine zusätzliche Untergruppe existiert für Patienten mit Intransit- und Satellitenmetastasen. Die M-Klassifikation (M= Fernmetastasen, Tab. 3) beinhaltet die Lokalisation der Fernmetastasen und eine Erhöhung der Serum-LDH.

Tab. 1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2001)

T-Klassifikation	Tumordicke	weitere prognostische Faktoren
Tis		Melanoma in situ, keine Tumorinvasion
T1	≤ 1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Clark-Level II-III b: mit Ulzeration oder Clark-Level IV-V
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

Tab. 2: N-Klassifikation der regionalen Lymphknoten beim malignen Melanom (AJCC 2001)

N-Klassifikation	Anzahl befallener Lymphknoten (LK)	Art der Lymphknotenmetastasierung
N1	1 LK	a: Mikrometastase b: Makrometastase
N2	2-3 LK	a: Mikrometastasen b: Makrometastasen c: Intransit-/Satellitenmetastasen
N3	$\geq 4$ LK	oder Intransit-/Satellitenmetastasen + befallene Lymphknoten

Tab. 3: M-Klassifikation der Fernmetastasierung beim malignen Melanom (AJCC 2001)

M-Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M1a	Haut, subkutan oder Lymphknoten	normal
M1b	Lunge	normal
M1c	alle anderen Organmetastasen jede Art von Fernmetastasierung	normal erhöht

Für die Stadieneinteilung sind die histologische Untersuchung des Primärtumors und der entnommenen Lymphknoten (Ausnahme: Stadium 0 und IA, es werden keine Lymphknoten entnommen), sowie eine klinische und radiologische Untersuchung des Patienten auf Fernmetastasen notwendig. Durch die Ermittlung des Tumorstadiums kann eine Aussage über die Überlebensprognose gemacht werden (Tab. 4).

Tab. 4: Stadieneinteilung und 5-Jahres-Überlebens-Rate (5-JÜR) des malignen Melanoms (AJCC 2001)

Stadium	T	N	M	5-JÜR
0	Tis	0	0	100%
IA	T1a	0	0	95%
IB	T1b, 2a	0	0	90%
IIA	T2b, 3a	0	0	78%
IIB	T3b, 4a	0	0	65%
IIC	T4b	0	0	45%
IIIA	T1-4a	N1a, 2a	0	66%
IIIB	T1-4b	N1a, 2a	0	ca. 50%
	T1-4a	N1b, 2b	0	
IIIC	jedes T	N2c	0	26%
	T4b	N1b, 2b, 3	0	
IVA	jedes T	jedes N	M1a	19%
IVB	jedes T	jedes N	M1b	7%
IVC	jedes T	jedes N	M1c	10%

## 1.4 Diagnostik und Bestimmung des Tumorstadiums

Die Diagnostik umfasst die klinische und histopathologische Diagnostik, die hochauflösende Sonographie der Haut und die Ausbreitungsdiagnostik.

Bei der klinischen Diagnostik wird die Pigmentläsion mit Hilfe der ABCD-Regel beurteilt. Diese beschreibt die morphologischen Charakteristika des Melanoms: Asymmetrie im Aufbau, unregelmäßige, teils scharfe, teils unscharfe Begrenzung, inhomogenes Colorit, Durchmesser >6mm. Diese Kriterien gelten auch für die Dermatoskopie, die detaillierte Aussagen zur Struktur, den Farbtönen, dem Pigment- und Gefäßmuster erlaubt. Eine wichtige Ergänzung in der präoperativen Diagnostik ist die hochauflösende 20 MHz-Sonographie der Haut, mit der eine genaue Messung der Tumordicke möglich ist (Krähn et al. 1998).

Zur Diagnosesicherung wird der Primärtumor nach der Exzision histopathologisch beurteilt. Der Befundbericht sollte die folgenden prognostisch und therapeutisch relevanten Tumorparameter enthalten: Melanomtyp, Tumordicke nach Breslow, Invasionslevel nach Clark, Ulzeration, Regression, Einbruch in Lymph- und Blutgefäße oder in Perineuralscheiden und Mikrosatelliten (Tronnier et al. 1997).

Zur Feststellung des Tumorstadiums (Staging) ist nach der Beurteilung des Primärtumors der Nachweis bzw. Ausschluss von Lymphknoten-, Satelliten-, Intransit- und Fernmetastasen erforderlich. Diese Ausbreitungsdiagnostik umfasst die Sentinel-Lymphknotenbiopsie, die klinische Untersuchung und die bildgebenden Verfahren Ultraschall, Röntgen, CT, MRI und PET.

Tumormarker des malignen Melanoms sind die Proteine S100 $\beta$  und MIA. Das S100 $\beta$ -Protein wird als immunhistopathologischer Marker zur Identifizierung melanozytärer Tumore eingesetzt. Zusätzlich ist es im Serum nachweisbar und dient somit als Verlaufsparemeter und zum Therapiemonitoring, da erhöhte Werte insbesondere bei fernmetastasiertem Melanom nachzuweisen sind. MIA (Melanin Inhibitory Activity) wird stark in Melanomen und Melanomzelllinien, in geringen Mengen auch in Melanozyten normaler Haut exprimiert. Die MIA-Werte im Serum sind ebenso im Verlauf zu werten und eignen sich daher auch zur Verlaufskontrolle in der Tumornachsorge und im Therapiemonitoring (Sebastian & Stein 2000).

## 1.5 Therapie

### 1.5.1 Operative Therapie

Die einzige Möglichkeit einer kurativen Therapie ist die operative Entfernung des Primärtumors oder Lymphknotens. Die Exzision bei klinisch und dermatoskopisch eindeutigem Verdacht auf ein Melanom sollte im Gesunden und mit geeignetem Sicherheitsabstand erfolgen, der sich nach der sonographisch ermittelten Tumordicke richtet. Ist die Diagnose klinisch nicht eindeutig, wird der verdächtige Herd nach Exzisionsbiopsie histologisch untersucht. Bei histologisch gesicherter Diagnose wird innerhalb von 4-6 Wochen mit entsprechendem Sicherheitsabstand nachexzidiert. Bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren wie Ulzeration oder Regression wird der nächst höhere Sicherheitsabstand gewählt (Garbe et al. 2005). Die Sicherheitsabstände sind aus Tabelle 5 zu entnehmen.

Tab. 5: Empfehlungen zu Sicherheitsabständen (Garbe et al. 2005)

Tumordicke nach Breslow	Sicherheitsabstand
MM in situ	0,5 cm
bis 2,0 mm	1 cm
> 2,0 mm	2 cm

Patienten ohne klinisch nachweisbare Lymphknotenmetastasen, bei denen der Tumor eine Dicke von >1mm hat, wird eine Entnahme und histologische Untersuchung des Sentinel-Lymphknotens empfohlen (Morton et al. 1992). Der Sentinel- oder Wächterlymphknoten ist der erste drainierende Lymphknoten des regionären Lymphabflussgebietes des Primärtumors. Ist dieser befallen, wird eine therapeutische Lymphknotendissektion durchgeführt. Der Status des Sentinel-Lymphknotens hat nicht nur therapeutische, sondern auch prognostische Aussagekraft, denn er korreliert mit der rezidivfreien Überlebenszeit (Gershenwald et al. 1999).

Die operative Entfernung ist die Therapie der Wahl für lokoregionale Metastasen, da eine Heilung möglich ist. Im Stadium der Fernmetastasierung ist die Therapie palliativ, da eine Heilung durch alleinige operative Therapie in der Regel nicht erfolgen kann. Eine operative Therapie sollte primär erwogen werden bei der Möglichkeit einer R0-Resektion und Befall nur eines Organs. Bei disseminierter Metastasierung kann ein Fortschreiten der Erkrankung nicht aufgehalten werden, daher besteht hier eine palliative Operationsindikation zur Linderung von Beschwerden (Garbe & Eigentler 2004).

### **1.5.2 Adjuvante Therapie**

Die adjuvante Therapie wird im Stadium der Tumorfreiheit mit dem Ziel durchgeführt, die rezidivfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko zu verlängern. Sie wird bei Patienten mit mittlerem (Tumordicke >1,5-4mm) und hohem Risiko (Tumordicke >4mm) sowie bei bereits eingetretener Lymphknotenmetastasierung empfohlen und sollte möglichst kurz nach der operativen Entfernung des Tumors beginnen (Hauschild 1997).

Eine adjuvante Chemotherapie mit Substanzen, die im Stadium der Fernmetastasierung wirksam sind, wird außerhalb von Studien nicht mehr durchgeführt, da in großen multizentrischen Studien die behandelten Patienten keinen Überlebensvorteil gegenüber den unbehandelten Kontrollgruppen hatten (Hauschild 1997, Veronesi et al. 1982, Hill et al. 1981). Gleichermaßen wurden unspezifische immunstimulatorische Therapien mit BCG (Bacille Calmette Guérin) und Corynebakterium parvum untersucht und ergaben keinen Vorteil im Hinblick auf die Überlebenszeit (Hauschild 1997). Die isolierte Extremitätenperfusion mit Mephalan als lokoregionär durchgeführte adjuvante Chemotherapie sollte aufgrund der hohen Toxizität nicht mehr durchgeführt werden (Koops et al. 1998).

Das erste immuntherapeutische Verfahren, das in prospektiv randomisierten Studien einen signifikanten Vorteil der Behandelten zeigte, ist die Therapie mit den rekombinanten Interferonen IFN $\alpha$ -2a und -2b (Roferon A<sup>®</sup>, Intron A<sup>®</sup>). Die Wirkung besteht in der Verlängerung des rezidivfreien Überlebens, nicht sicher jedoch der Gesamtüberlebenszeit. Eine optimale Dosierung und Dauer der Behandlung muss noch gefunden werden. Hierzu stehen Therapieprotokolle der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) und EORTC-Melanomgruppe zur Verfügung. Patienten mit einer Tumordicke von >1,5mm ohne Lymphknotenmetastasierung wird eine Therapie mit niedrigdosiertem IFN $\alpha$  über 18 Monate

empfohlen (Grob et al. 1998, Pehamberger et al. 1998). Bei bereits eingetretener Lymphknotenmetastasierung konnte mit einer Hochdosis-Interferon-Therapie zwar eine Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit, nicht aber der Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen werden (Kirkwood et al. 2004, Hauschild 1999). Aufgrund der beträchtlichen Toxizität dieser Behandlung muss individuell entschieden werden und die dadurch bedingten Nebenwirkungen und der erwartete Nutzen abgewogen werden.

### **1.5.3 Strahlentherapie**

Die Indikation zur Bestrahlung des Primärtumors ist in Einzelfällen gegeben, die lokale Tumorkontrolle ist der chirurgischen Behandlung jedoch unterlegen. Solche Indikationen bestehen bei Inoperabilität des Primärtumors, makro- oder mikroskopischem Resttumor und bei der Lentigo maligna bzw. beim Lentigo-maligna-Melanom an ungünstiger Lokalisation (Schmid-Wendtner et al. 2000, Seegenschmiedt et al. 1999). Auch die postoperative Bestrahlung von Melanomen mit hohem Rezidivrisiko kann die lokale Rezidivrate senken (Stevens et al. 2000).

Im Stadium der Lymphknotenmetastasierung wird die Strahlentherapie bei Inoperabilität, unvollständiger Resektion oder Rezidiven empfohlen. Eine postoperative adjuvante Strahlentherapie kann bei folgenden Risikofaktoren durchgeführt werden: extrakapsuläres Tumorstadium, Lymphknoten  $\geq 3\text{cm}$ , multiple Lymphknotenmetastasen, Rezidive nach Lymphknoten-dissektion der Hals-Nackenregion (Cooper et al. 2001, Ballo et al. 2003).

Im Stadium der Fernmetastasierung nimmt die Strahlentherapie eine wichtige Position im Rahmen der Palliativbehandlung von Haut-, Lymphknoten-, Knochen- und Hirnmetastasen ein. Hautmetastasen sprechen gut auf Bestrahlung an, sodass eine lokale Tumorkontrolle auch bei ausgedehnten, nicht operablen Metastasen der Haut möglich ist. Auch wird sie postoperativ bei rezidivierenden Intransitmetastasen empfohlen (Seegenschmiedt et al. 1999). Sehr gute Ergebnisse hinsichtlich der Symptomlinderung werden durch Bestrahlung von Knochenmetastasen erzielt (Kirova et al. 1999). Indikationen sind Schmerz, Frakturgefährdung und neurologische Symptomatik infolge einer Kompression des Spinalkanals. Auf die Strahlentherapie der Hirnfiliae wird im Kapitel 1.6 ausführlich eingegangen.

#### 1.5.4 Chemotherapie

Im Stadium der Fernmetastasierung ist eine Chemotherapie als lebensverlängernde und symptomlindernde Maßnahme indiziert; eine kurative Therapie ist bisher nicht möglich. Sie ist indiziert bei inoperablen Metastasen eines Organs oder bei Befall mehrerer Organe.

Für die Monotherapie werden verschiedene Zytostatika eingesetzt, die vergleichbare Remissionsraten von ca. 7-20% aufweisen. Dacarbazin (DTIC) wird am häufigsten eingesetzt und ist bei gleichzeitiger antiemetischer Therapie relativ gut verträglich (Chiarion Sileni et al. 2001, Young et al. 2001). DTIC ist jedoch nicht liquorgängig und daher zur Therapie bei zerebraler Metastasierung nicht geeignet. Alternative liquorgängige Substanzen sind Fotemustin und Temozolomid. Letzteres hat den zusätzlichen Vorteil, dass es oral angewendet werden kann (Middleton et al. 2000, Mornex et al. 2003). Eine weitere Substanz, die ähnliche Remissionsraten erzielt, ist Vindesin (Carmichael et al. 1982). Auch für die Zytokine Interferon und Interleukin-2 werden in Studien objektive Remissionsraten angegeben, die mit denen der Zytostatika vergleichbar sind.

Eine Polychemotherapie bzw. Polychemoimmuntherapie (Kombination verschiedener Chemotherapeutika bzw. Chemotherapeutika mit Zytokinen) ist in Einzelfällen zur palliativen Therapie indiziert. Dafür existieren diverse Protokolle: BHD-, BOLD-, DVP-, DBCT-Protokoll. Es werden höhere Remissionsraten als bei einer Monotherapie erreicht, allerdings ohne Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und bei erhöhter Toxizität, die vor allem beim Zusatz von Zytokinen auftritt (Atzpodien et al. 2002).

Eine Standardempfehlung für die Wahl des Therapieschemas existiert nicht. DTIC als Monotherapie oder in Kombination mit Interferon- $\alpha$  wird am ehesten als Standard angesehen.

## 1.6 Hirnfiliae des malignen Melanoms

Hirnfiliae werden autoptisch in 10-20% aller Karzinompatienten nachgewiesen. Die bei weitem häufigsten Primärtumoren sind das Bronchialkarzinom, das Mammakarzinom, das maligne Melanom und das Adenokarzinom der Niere. Bei Melanompatienten werden Hirnfiliae in 6-43% diagnostiziert, laut Autopsieberichten in 12-74%. Sie können bis zu mehreren Zentimetern groß sein und zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung auftreten. In 12-20% ist das ZNS das erste Organ der Fernmetastasierung. 25-40% der Patienten haben solitäre Hirnfiliae, in den meisten Fällen sind diese jedoch multipel. Alle Bereiche des ZNS können betroffen sein, am häufigsten sind sie im Großhirn lokalisiert. Hirnfiliae des malignen Melanoms zeigen eine ausgeprägte Tendenz zur Blutung, die in 33-50% auftritt. Ein Umgebungsoedem kann vorkommen. Symptome wie Kopfschmerzen, fokale neurologische Ausfälle, Ataxie oder mentale Defizite werden vielfach beobachtet. Krampfanfälle werden im Unterschied zu zerebralen Metastasen anderer Primärtumore beim Melanom häufiger berichtet (Oberndorfer et al. 2002). Diagnostiziert werden sie meist erst nach Auftreten der Symptome durch kraniale Computertomographie oder Magnetresonanztomographie. Sie erscheinen als rundliche, gut abgrenzbare, kontrastmittelaufnehmende Läsionen (Paulus et al. 2002, Hwu et al. 2003).

Die intrakranielle Metastasierung ist eine gefürchtete Komplikation bei Melanompatienten, da sie meist das Terminalstadium der Erkrankung bedeutet. Die Überlebensprognose ist mit nur wenigen Monaten schlecht. Sie ist eine der häufigsten Todesursachen beim malignen Melanom. Die Ziele der therapeutischen Interventionen sind die Linderung von Symptomen sowie eine Verlängerung der Überlebenszeit.

Das therapeutische Vorgehen ist abhängig von Anzahl, Größe und Lokalisation der Metastasen sowie von der Ausdehnung der extrakraniellen Metastasierung. Ein standardisiertes Therapiekonzept existiert bis heute nicht. Multiple Hirnfiliae stellen eine Indikation für die Ganzhirnbestrahlung dar. In 10-13 Fraktionen wird über zwei seitliche Gegenfelder mit einer Gesamtdosis von 30-39 Gy über einen Zeitraum von zwei Wochen bestrahlt. Hierbei tritt als Nebenwirkung eine reversible komplette Alopezie auf. Solitäre größere Hirnfiliae, die oberflächlich liegen, können neurochirurgisch exzidiert werden. Eine weitere Möglichkeit einzelne, bis zu 3 cm große Hirnfiliae zu entfernen besteht in der nichtinvasiven Radiochirurgie (stereotaktische Einzeit-Konvergenzbestrahlung), bei der ein definiertes Zielvolumen mit der Einzeldosis von 16-20 Gy bestrahlt wird. Die Ergebnisse der stereotaktischen Bestrahlung mit dem Gamma-Knife oder dem Linearbeschleuniger sind mit denen der chirurgischen Exzision vergleichbar. Diese Behandlungsmethode bietet gegenüber der konventionellen Chirurgie die

Vorteile der kurzen Behandlungszeiten und niedrigeren Morbidität durch Komplikationen. Weiterhin können auch anatomisch kritisch lokalisierte Hirnfiliae, sowie mehrere Hirnfiliae gleichzeitig behandelt werden. Durch Strahlennekrosen können ein perifokales Ödem und Kompressionseffekte entstehen, die Nebenwirkungen verursachen können. Diese können mittels Steroidgabe reduziert werden. In Einzelfällen kann eine Ganzhirnbestrahlung nach lokaler Therapie durch Neuro- oder Radiochirurgie die Überlebenszeiten deutlich verlängern (Douglas & Margolin 2002, Cattell et al. 2002).

Für Patienten mit Hirnfiliae existiert keine Standard-Chemotherapie. Wie die extrakraniellen Metastasen sprechen auch die intrakraniellen nur begrenzt auf Zytostatika an. Zeitlich begrenzte Remissionsraten können allerdings mit den liquorgängigen Substanzen Temozolomid und Fotemustin erzielt werden. Das Alkylans Temozolomid besitzt die gleiche Wirkungsweise und Toxizität wie DTIC, wird oral verabreicht und ist mit einer vergleichbaren Ansprechrate ähnlich effizient (Middleton et al. 2000). Fotemustin ist ein Nitrosearnstoff-Derivat, dessen Remissionsraten ebenfalls vergleichbar sind mit denen von DTIC (Jaquillat et al. 1990). Aufgrund der emetogenen Potenz dieser Substanzen ist auf eine ausreichende antiemetische Therapie mit 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten zu achten. Eine weitere unerwünschte Wirkung ist bei der Therapie mit Temozolomid ist die Hepatotoxizität. Bei der Behandlung mit Fotemustin ist eine ausgeprägte Myelosuppression möglich, die dann der dosislimitierende Faktor ist. (Garbe & Eigentler 2004, Douglas & Margolin 2002, Cattell et al. 2002).

Bei symptomatischen Hirnfiliae werden Kortikosteroide verabreicht, die eine deutliche Besserung der Symptome häufig schon in den ersten 24 Stunden bewirken. Kortikosteroid der Wahl ist Dexamethason aufgrund seiner geringen mineralokortikoiden Wirkung. Unerwünschte Wirkungen sind unter anderem Immunsuppression, Muskelschwäche, Gewichtszunahme, eine diabetische Stoffwechsellage und das exogene Cushing-Syndrom. Das Risiko der Nebenwirkungen steigt mit der Dosis und der Dauer der Anwendung. Steroide sollten daher nicht länger als notwendig verabreicht werden und die Dosierung langsam reduziert werden, sobald eine Besserung der Symptome erfolgt ist (Soffietti et al. 2002).

Eine Meningiosis carcinomatosa ist die meningeale Aussaat von Tumorzellen. Die klinische Symptomatik ist unspezifisch in Form von Kopfschmerz, meningealer Reizung oder Verwirrtheit. Die Diagnose wird mittels kontrastmittelverstärkter CT und zytologischer Untersuchung des Liquor cerebrospinalis gestellt. Therapeutisch kommen die intrathekale oder systemische Chemotherapie (z.B mit Methotrexat) und die Bestrahlung in Betracht (Hwu et al. 2003).

## **2 Problemstellung und Zielsetzung**

Hirnfiliae des malignen Melanoms sind im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eine häufige Folge, die durch eine erhebliche Prognoseverschlechterung bezogen auf Lebensqualität und Überlebenszeit charakterisiert ist. In den meisten klinischen Studien ist ihr Auftreten ein Ausschlusskriterium. Die Zahl der zu behandelnden Patienten mit Hirnfiliae wird sich erhöhen, nicht zuletzt aufgrund der starken Zunahme der Melanominzidenz. Auch Fortschritte in der Therapie extrakranieller Metastasen führen zu längeren Überlebenszeiten im Stadium der Fernmetastasierung und somit zu einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, im weiteren Verlauf der Erkrankung Hirnfiliae zu entwickeln. Daher erlangen die Fragen nach prognostischen Faktoren und standardisierten Therapiekonzepten im Bezug auf die Verlängerung der Überlebenszeiten eine größere Bedeutung.

Es wurden alle Patienten mit Hirnfiliae des malignen Melanoms untersucht, die am Hauttumorzentrum der Charité Berlin im Zeitraum vom 1. September 1995 bis 31. Dezember 2003 in Behandlung waren. Ziel dieser Untersuchung war die Ermittlung möglicher prognostischer Faktoren und die Evaluation unterschiedlicher Behandlungsmethoden in dieser Patientengruppe, und deren Einfluss auf die Überlebenszeiten zu bestimmen. Im Weiteren wurde die Literatur zu diesem Themenkomplex ausgewertet. Zu den Ergebnissen unserer Untersuchung sollte dann eine Korrelation zur ausgewerteten Literatur dargestellt werden.

## **3 Methodik**

### **3.1 Eigene Patientendaten**

Im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung konnten insgesamt 133 Patienten mit Hirnfiliae bei malignem Melanom evaluiert werden, die im Zeitraum vom 1. September 1995 bis 31. Dezember 2003 an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité Berlin behandelt wurden. Zunächst wurden alle Melanompatienten im Stadium IV (416 Patienten) der Patientendatei dieser Klinik aufgelistet. Wir durchsuchten die elektronische Patientendatei der Hautklinik und identifizierten dabei alle Patienten, die im genannten Zeitraum wegen der Diagnose Stadium IV Melanom entweder ambulant oder stationär behandelt wurden. Es wurden diejenigen Patienten eingeschlossen, welche die Diagnose „Hirnfiliae“ aufwiesen. Ein weiteres Einschlusskriterium war das Vorhandensein der Diagnose „Meningeosis carcinomatosa“. Zur Stadieneinteilung wurde das aktuelle Klassifikationssystem des AJCC 2002 verwendet.

Die für die Auswertung relevanten Daten der Patienten wurden aus den stationären und ambulanten Akten erhoben, die aus den Archiven der Charité bezogen wurden. Aus den Akten wurden Arztbriefe, CT- beziehungsweise MRT-Befunde, (Strahlentherapieberichte, Chemotherapiechema) und Kurven verwendet. Wenn Informationen fehlten, z.B. über den weiteren Krankheitsverlauf oder über den Todeszeitpunkt, wurden diese bei den gegebenenfalls weiterbehandelnden Ärzten oder Krankenhäusern eingeholt oder über die Einwohnermeldeämter bezogen.

### **3.2 Datenerhebung und Auswertungskriterien**

Die Krankenakte jedes Patienten wurde auf die folgenden Auswertungskriterien hin durchgearbeitet und die relevanten Daten in einer Datenbank verwaltet.

In der Datenbank berücksichtigte Auswertungskriterien:

- a) Alter und Geschlecht des Patienten
- b) Art und Lokalisation des Primärtumors
- c) Zeitpunkt der Diagnose Stadium IV
- d) Art und Zeitpunkt der Rezidive
- e) Zeitpunkt, Anzahl, Größe und Lokalisation der Hirnfiliae
- f) Neurologische Symptomatik
- g) Operative Therapie
- h) Chemotherapie
- i) Art und Dosierung der Bestrahlung
- j) Steroidtherapie
- k) Meningeosis carcinomatosa
- l) Todesdatum und Todesursache

### **3.3 Studiendesign, Software und statistische Auswertung**

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse.

Als Datenbank diente eine Excel-Tabelle. Zur statistischen Auswertung wurde die Software SPSS Version 11.5 verwendet. Die Textverarbeitung sowie die Erstellung der Tabellen erfolgten mit Microsoft Word 2003. Die dargestellten Grafiken wurden mit dem Microsoft Office Picture Manager angefertigt.

Die statistische Untersuchung erfolgte mit Hilfe des Institutes für Medizinische Biometrie, Charité - Universitätsmedizin, Campus Mitte. Die Daten wurden auf absolute und relative Häufigkeiten, Mittelwerte und Mediane hin untersucht. Zur Berechnung des Überlebens und der Darstellung der Überlebenskurven wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Diese berechnet die kumulative Wahrscheinlichkeit des Überlebens in der Zeit des Ereignisses (z.B. der Tod) als die Überlebensfunktion  $S(t)$ . Der Vergleich zwischen den Untergruppen der verschiedenen Variablen wurde mit dem Log-rank-Test durchgeführt. Mit der Cox-Regressionsanalyse wurde die multivariate Analyse der Variablen durchgeführt. Diese erlaubt die Analyse der prognostischen Faktoren. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0,05$  festgelegt.

### **3.4 Literaturrecherche**

Als Datenquelle für die Literaturrecherche diente der Publikationsserver PubMed. Folgende Suchwörter wurden benutzt: melanoma, brain/cerebral/CNS metastases/metastasis, therapy, survival. Bei allen Ergebnissen wurde zunächst das Abstract gelesen und bei Notwendigkeit auch der Volltext studiert und analysiert.

## 4 Ergebnisse

Im Zeitraum vom 1. September 1995 bis 31. Dezember 2003 wurden in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité Berlin 416 Patienten mit der Diagnose malignes Melanom im Stadium IV behandelt. Von diesen wiesen 133 Patienten eine zerebrale Metastasierung auf und wurden in diese Analyse eingeschlossen.

### 4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

Von den 133 Patienten waren 77 männlich (57,9%) und 56 weiblich (42,1%). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des malignen Melanoms betrug 50,8 Jahre, der Median lag bei 51 Jahren. Der jüngste Patient war 17, der älteste 82 Jahre alt. Die Altersverteilung ist in Abbildung 1 veranschaulicht.

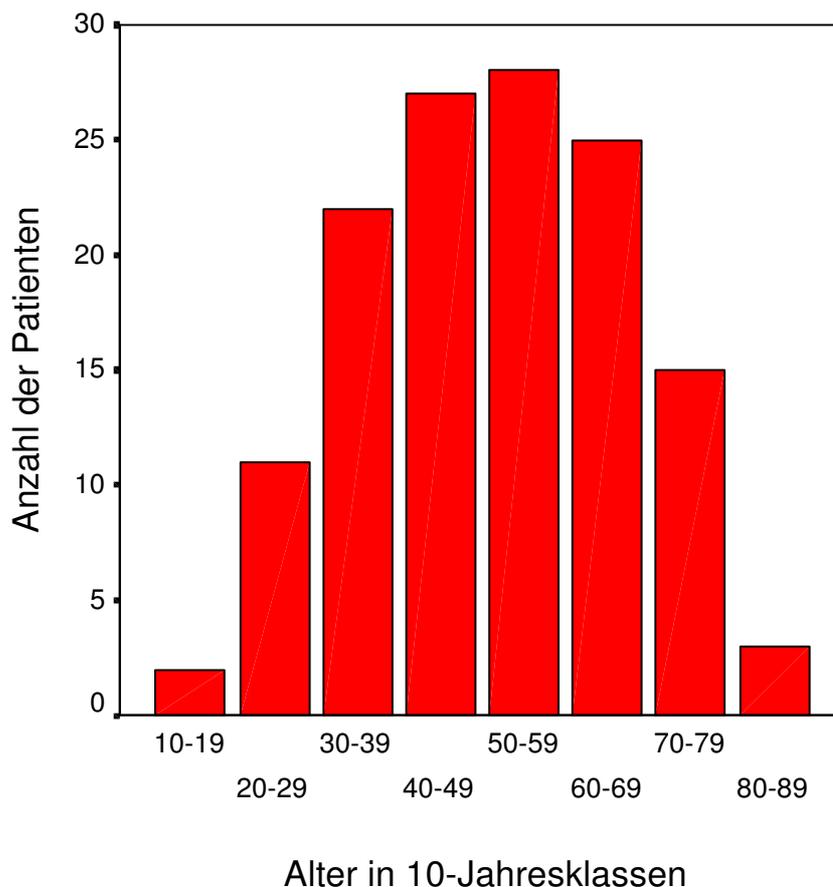


Abb. 1: Alter bei Erstdiagnose malignes Melanom in 10-Jahresklassen

## **4.2 Eigenschaften des Primärtumors**

Die histologische Untersuchung der Primärtumoren ergab 36 superfiziell spreitende Melanome (27,1%), 34 noduläre Melanome (25,6%), 7 akral-lentiginöse Melanome (5,3%) und 2 Lentigo-maligna-Melanome (1,5%). 6 Patienten hatten Aderhaut-, Schleimhaut- oder nicht klassifizierbare Melanome (4,5%). Bei 13 Patienten (9,8%) blieb der Primärtumor okkult. Bei dieser Patientengruppe wurde in 7 Fällen die Diagnose des Melanoms aufgrund symptomatischer Hirnmetastasierung gestellt. In den Krankenakten von 35 Patienten (26,3%) wurden keine Angaben über den histologischen Typ gemacht. Die mediane Tumordicke nach Breslow betrug 2,70 mm (Spannbreite 0,14-15,0 mm). Bei der Mehrzahl der Patienten befand sich der Primärtumor am Rumpf, am zweithäufigsten an den Extremitäten.

In Tabelle 6 sind die demographischen Daten der in die Analyse eingeschlossenen Patienten und die Eigenschaften der Primärtumoren mit Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten zusammengefasst.

Tab. 6: Demographische Daten und Eigenschaften des Primärtumors

	Anzahl der Patienten	Relative Häufigkeit
Patienten gesamt	133	
Alter bei Erstdiagnose Melanom		
Median		51 Jahre
Spannbreite		17-82 Jahre
Geschlecht		
männlich	77	57,9%
weiblich	56	42,1%
Lokalisation des Primärtumors		
Rumpf	67	50,7%
Kopf/Hals	18	13,5%
Extremitäten	28	21,1%
Primärtumor okkult	13	9,8%
keine Angabe	7	5,3%
Tumordicke nach Breslow		
Median		2,7 mm
Spannbreite		0,14-15,0 mm

### 4.3 Anzahl, Größe und Lokalisation der Hirnfiliae

Bezüglich der Anzahl der Hirnfiliae bildeten wir drei Untergruppen. So waren solitäre Hirnfiliae bei 50 Patienten zu finden (37,6%), 39 Patienten hatten zwei, drei oder vier Hirnfiliae (29,3%) und 44 Patienten hatten mehr als vier Hirnfiliae (33,1%). Bei 82 Patienten (61,7%) war die initiale Lokalisation der Hirnfiliae nur im Cerebrum und bei 7 Patienten im Cerebellum oder Hirnstamm (5,3%). 40 Patienten (30,1%) hatten eine Beteiligung mehrerer Teile des ZNS. 100 Patienten (75,2%) hatten Hirnfiliae in einer Größe von weniger als 40 mm, bei 15 Patienten (11,2%) waren sie größer als 40 mm. Die mittlere Größe war 24,02 mm. Bei 18 Patienten (13,5%) wurden keine Angaben über die Größe der Hirnfiliae gemacht (Tab. 7).

Tab. 7: Eigenschaften der Hirnfiliae bei Diagnosestellung

	Anzahl der Patienten	relative Häufigkeit
<b>Anzahl</b>		
1	50	37,6%
2-4	39	29,3%
> 4	44	33,1%
<b>Größe</b>		
< 10 mm	9	6,8%
10-19 mm	35	26,3%
20-29 mm	27	20,3%
30-39 mm	29	21,8%
≥ 40 mm	15	11,3%
keine Angabe	18	13,5%
<b>Lokalisation</b>		
Cerebrum	82	61,7%
Cerebellum oder Hirnstamm	7	5,3%
mehrere Teile	40	30,1%
keine Angabe	4	13,5%

#### 4.4 Neurologische Symptomatik

Zum Zeitpunkt der Diagnose der Hirnfiliae zeigten 62 Patienten (46,6%) folgende neurologische Symptomatik: Cephalgien, Krampfanfälle, Paresen, Vertigo, Nausea oder Emesis, Sprechstörungen, Sehstörungen, hirnorganisches Psychosyndrom oder cerebelläre Symptomatik. 64 Patienten (48,1%) blieben initial asymptomatisch (Tab. 8).

Tab. 8: neurologische Symptomatik bei Diagnosestellung

Art der Symptome	Anzahl der Patienten	relative Häufigkeit
Kopfschmerzen	30	23%
Krampfanfälle	29	22%
Paresen	27	20%
Schwindel, Übelkeit, Erbrechen	22	17%
Störungen der Sprache	15	11%
Sehstörungen	11	8%
hirnorganisches Psychosyndrom	8	6%
cerebelläre Symptomatik	1	1%
Kombinationen	51	38%
symptomatisch	61	46,6%
asymptomatisch	64	48,1%
unbekannt	8	5,3%

## 4.5 Weitere Organfiliae

Bei Diagnosestellung der Hirnfiliae war bei 40 Patienten (30,1%) das ZNS das einzige Organ der Fernmetastasierung. Bei 44 Patienten (33,1%) war der Tumor bereits in ein weiteres Organ metastasiert, bei 30 Patienten (22,6%) in zwei und bei 19 Patienten (14,3%) in mehr als zwei weitere Organe. Im weiteren Verlauf blieb das ZNS in 19 Fällen (14,3%) der einzige Ort der Fernmetastasierung. 51 Patienten (38,3%) wiesen ein, 37 Patienten (27,8%) zwei und 26 Patienten (19,5%) drei oder mehr weitere Organfiliae auf. 21 Patienten (15,8%) hatten die Diagnose Meningeosis carcinomatosa.

## 4.6 Therapie

Die folgenden Therapieformen wurden durchgeführt: neurochirurgische Exzision, stereotaktische Bestrahlung, Ganzhirnbestrahlung und Chemotherapie. Die Therapieentscheidung war abhängig von Größe, Anzahl und Lokalisation der Hirnfiliae, von der Anzahl weiterer Organfiliae und vom Vorhandensein einer Symptomatik. 33 Patienten unterzogen sich einer Operation und 100 Patienten wurden nicht operiert. 28 Patienten wurden stereotaktisch bestrahlt, 33 Patienten erhielten eine Ganzhirnbestrahlung, 14 Patienten eine Kombination aus stereotaktischer und Ganzhirnbestrahlung und 58 Patienten wurden nicht bestrahlt. Bei 105 Patienten wurde eine Chemotherapie durchgeführt, bei 76 dieser Patienten in Kombination mit einer Bestrahlung. 22 Patienten erhielten keine spezifische Therapie, sondern wurden palliativ betreut. Eine Steroidtherapie war zum Zeitpunkt der Diagnose der Hirnfiliae bei 63 Patienten (47,4%) notwendig. 70 Patienten (52,6%) erhielten zu Beginn keine Steroide. Im Verlauf der Erkrankung mussten insgesamt 89 Patienten (66,9%) mit Steroiden behandelt werden und 44 Patienten (33,1%) benötigten diese gar nicht.

## 4.7 Überlebenszeiten

Am Endpunkt der Studie waren 129 Patienten (97%) verstorben und 4 Patienten (3%) lebten. Die mediane Gesamtüberlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnose Hirnfiliae war 24 Wochen (Spannbreite 1-196 Wochen) und 42 Wochen (Spannbreite 1-279 Wochen) ab dem Zeitpunkt Stadium IV (Tab. 9). Abbildung 2 zeigt die Überlebensfunktion aller Patienten ab der Diagnose der Hirnfiliae.

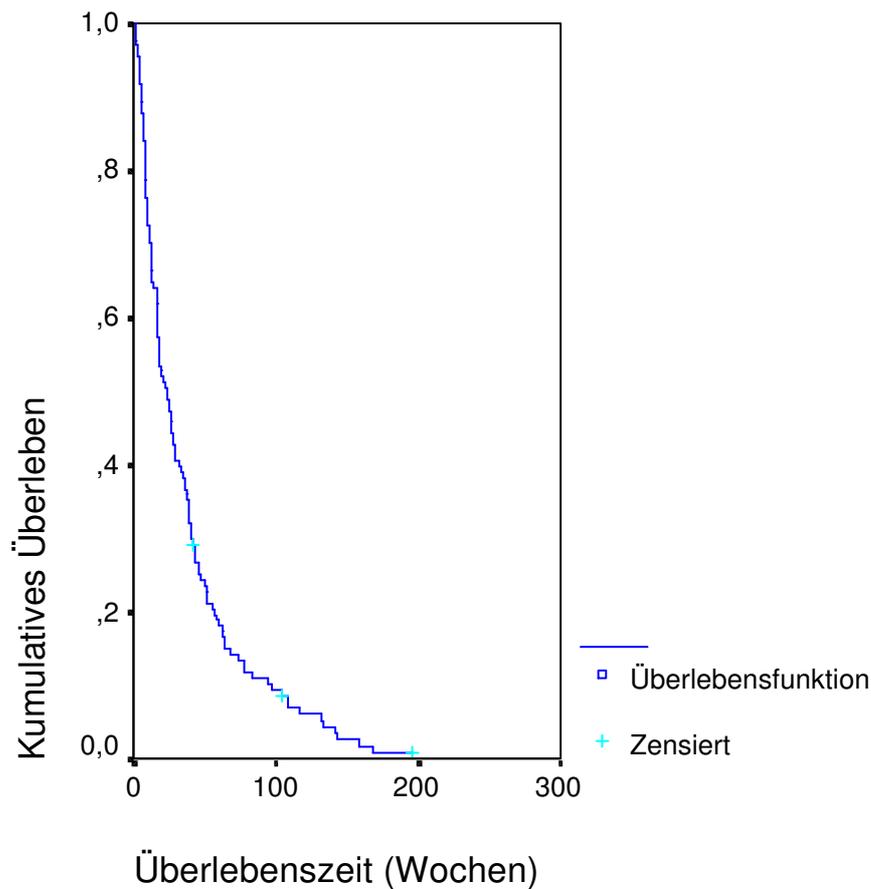


Abb. 2: Gesamtüberlebenszeit ab Datum der Hirnfiliae

Tab. 9: Überlebenszeiten

	Anzahl der Patienten	mediane Überlebenszeit (Wochen)	p-Wert
Diagnose Stadium IV	133	42 (1-279)	
Diagnose Hirnfiliae	133	24 (1-196)	
Beginn der Steroidtherapie*	89	12 (1-154)	
Geschlecht			
weiblich	56	36	0,0119
männlich	77	17	
Anzahl der Hirnfiliae			
1	50	52	0,033
2-4	39	18	
>4	44	12	
			<0,0001
weitere Organfiliae			
nur Hirnfiliae	19	27 (1-168)	0,5788
weitere Organfiliae	114	21 (1-159)	

\*Kortikosteroide bei Diagnosestellung oder im Verlauf

Zwischen weiblichen und männlichen Patienten gab es einen statistisch signifikanten Unterschied des medianen Überlebens (36 Wochen gegenüber 17 Wochen,  $p=0,0119$ ) (Abb. 3).

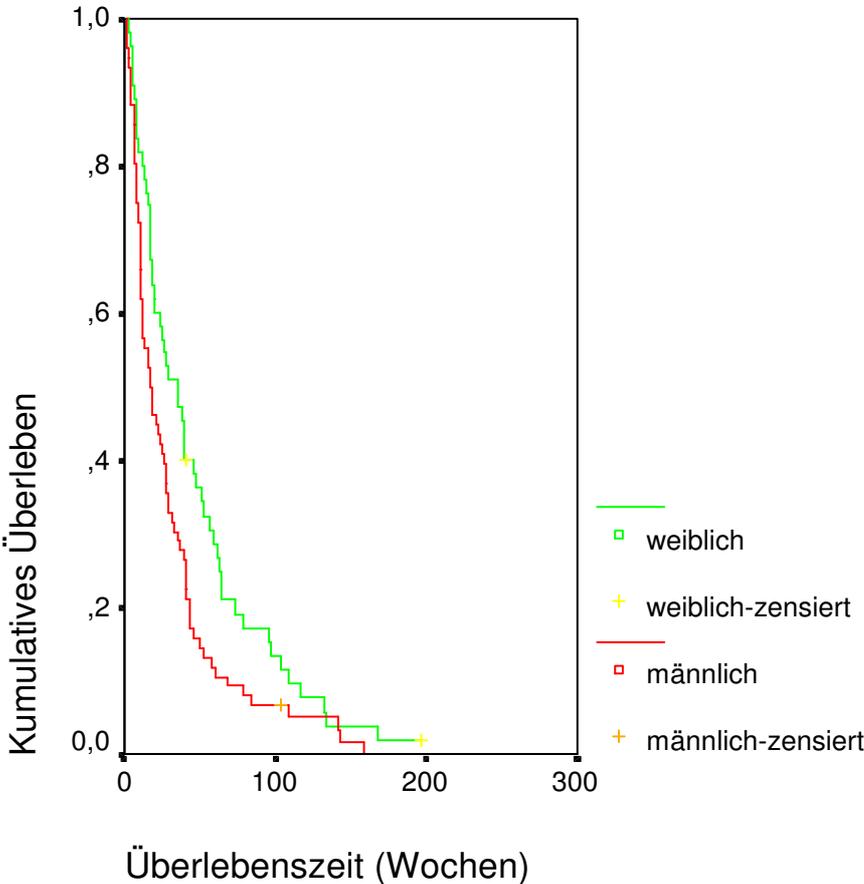


Abb. 3: Der Einfluss des Geschlechtes auf das Überleben

Einen deutlichen Überlebensvorteil hatten Patienten mit solitären Hirnfiliae (52 Wochen) gegenüber den Patienten mit zwei bis vier (18 Wochen) und mehr als vier Hirnfiliae (12 Wochen). Vergleicht man die Überlebenszeiten der Gruppe mit solitären Hirnfiliae mit denen der Gruppe mit zwei bis vier, bzw. mehr als vier Hirnfiliae mittels univariater Analyse, war der Unterschied statistisch signifikant ( $p=0,033$  bzw.  $p<0,0001$ ) (Abb. 4).

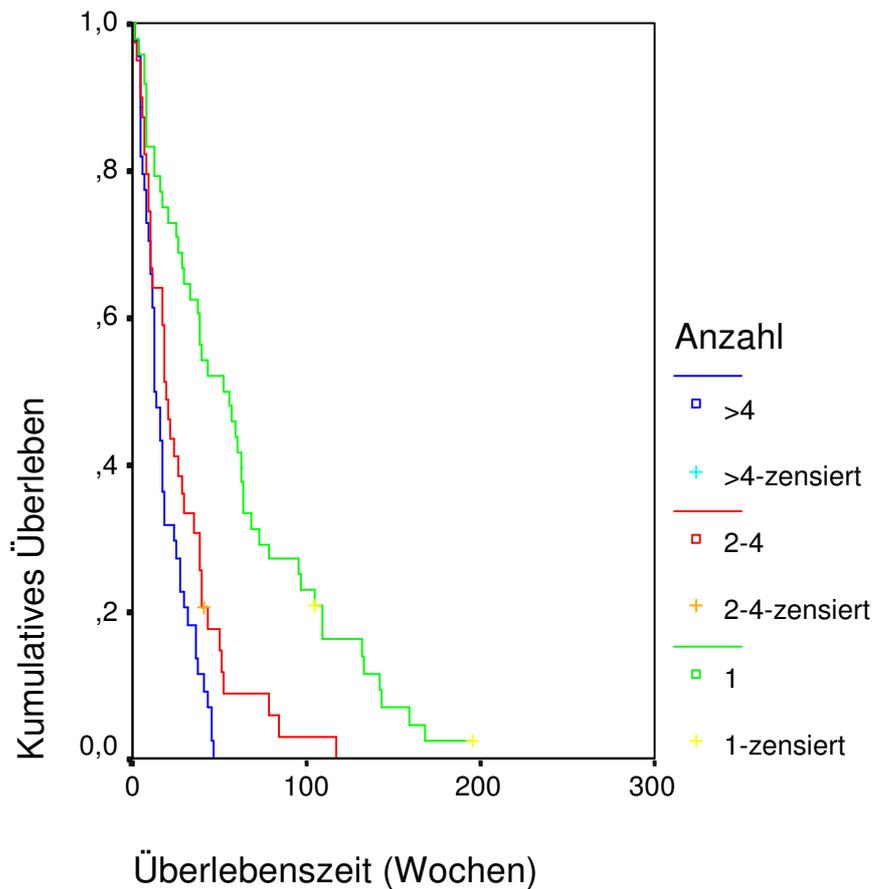


Abb. 4: Der Einfluss der Anzahl der Hirnfiliae auf das Überleben

Patienten mit einer alleinigen Metastasierung in das ZNS hatten eine Überlebenszeit von 27 Wochen, wohingegen Patienten mit weiteren Fernmetastasen 21 Wochen überlebten ( $p=0,5788$ ). Die Diagnose Meningeosis carcinomatosa hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.

Die Überlebenszeiten der unterschiedlichen Behandlungsgruppen sind in Tabelle 10 aufgeführt. Die univariate Analyse zeigte ein statistisch signifikant verlängertes Überleben der Patienten, die mit einer Kombination aus systemischer Chemotherapie und Bestrahlung behandelt wurden gegenüber den Patienten, die nur eine Chemotherapie erhielten (33 Wochen gegenüber 12 Wochen,  $p=0,0472$ ). Vergleicht man diese beiden Behandlungsgruppen mit der Patientengruppe ohne Therapie (5 Wochen), so war das Überleben ersterer signifikant verlängert ( $p<0,0001$  bzw.  $p=0,009$ , Abb. 5). Patienten, die stereotaktisch bestrahlt wurden, hatten eine mediane Überlebenszeit von 40 Wochen gegenüber 24 Wochen Überlebenszeit bei Patienten, die eine Ganzhirnbestrahlung erhielten, und 11 Wochen bei Patienten ohne Bestrahlung.

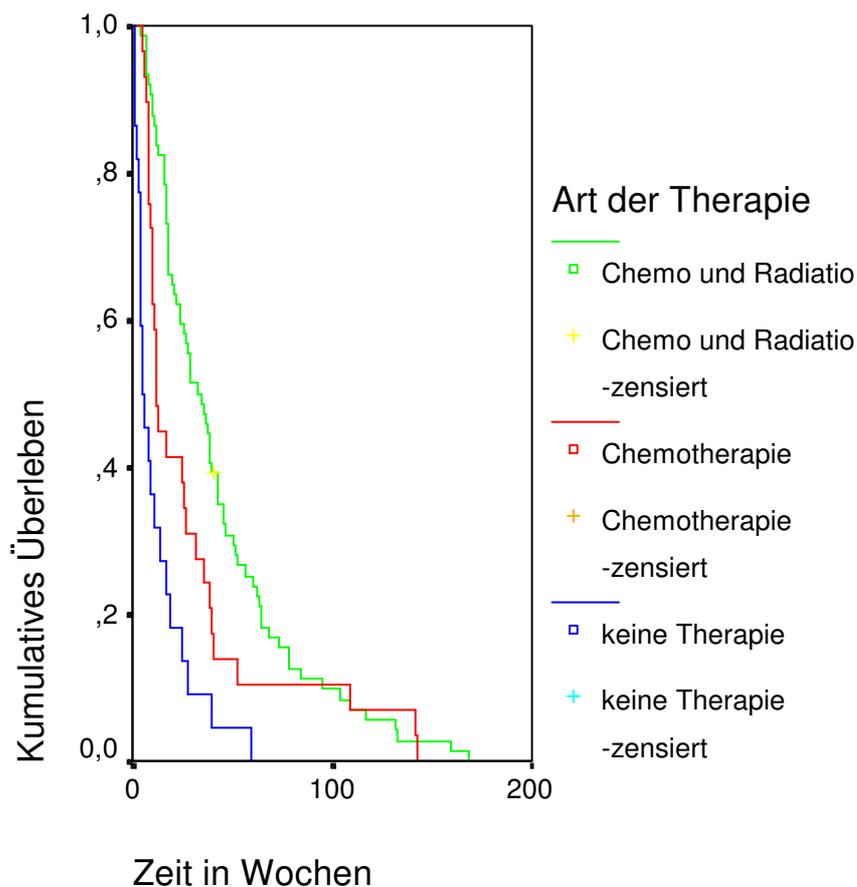


Abb. 5: Der Einfluss der Therapie auf das Überleben

Die längste Überlebenszeit in unserer Patientengruppe wurde bei den Patienten verzeichnet, die sich einer neurochirurgischen Exzision der Hirnfiliae unterzogen (57 Wochen), verglichen mit 17 Wochen bei Patienten ohne Operation ( $p < 0,0001$ , Abb. 6).

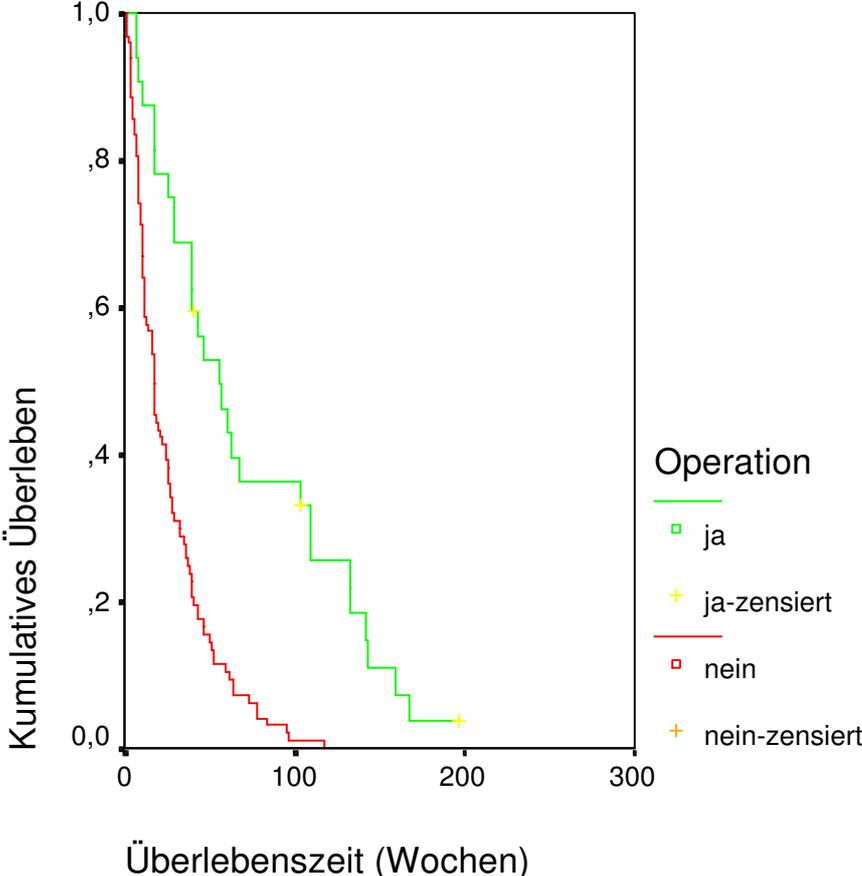


Abb. 6: Der Einfluss der neurochirurgischen Exzision auf das Überleben

Patienten, die entweder bei Erstdiagnose der Hirnfiliae oder im Verlauf Kortikosteroide benötigten, hatten ein signifikant verkürztes Überleben verglichen mit den Patienten, die keine Kortikosteroide benötigten (17 Wochen gegenüber 27 Wochen,  $p=0,0408$ , Abb. 7). Patienten, die ab der Diagnosestellung der Hirnfiliae Kortikosteroide benötigten, hatten eine Überlebenszeit von nur 12 Wochen.

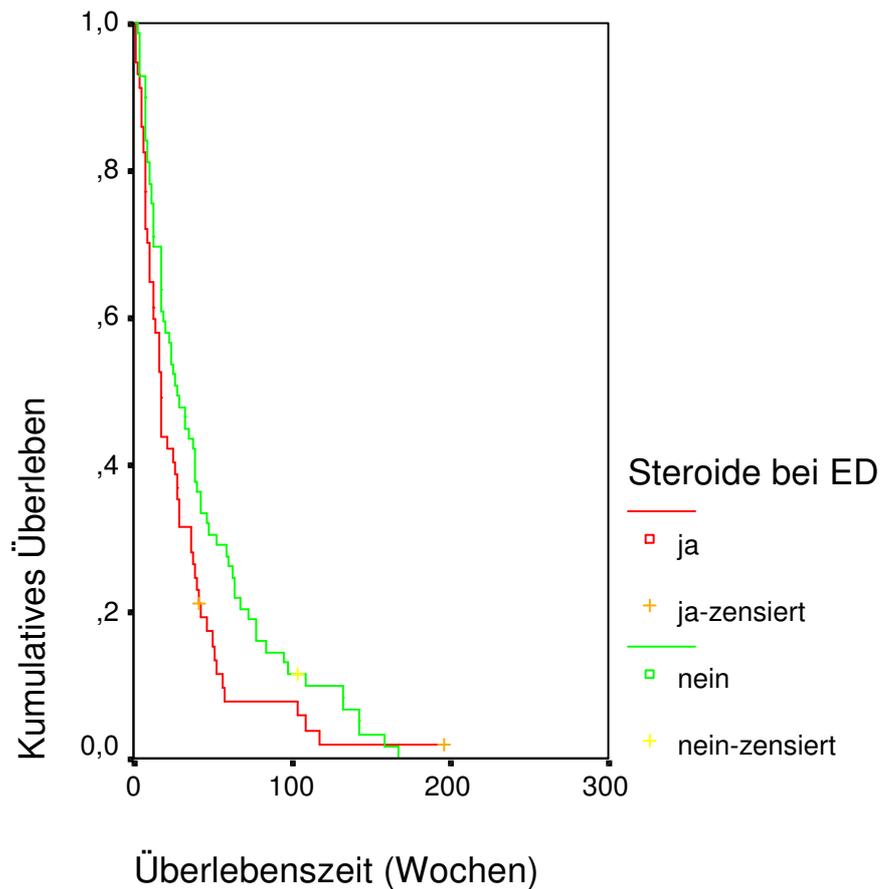


Abb. 7: Einfluss einer notwendigen Steroidtherapie bei Erstdiagnose (ED) auf das Überleben

In Tabelle 10 sind die Überlebenszeiten der unterschiedlichen Therapiegruppen zusammengefasst.

Tab. 10: Überlebenszeiten der unterschiedlichen Therapiegruppen

	Anzahl der Patienten	mediane Überlebenszeit (Wochen)	p-Wert
<b>Operation</b>			
keine Operation	100	17 (1-117)	<0,0001
Operation	33	57 (7-196)	
<b>Strahlentherapie</b>			
keine Strahlentherapie	57	11 (1-196)	
Ganzhirnbestrahlung	33	24 (8-104)	
Stereotaktische Bestrahlung	43	40 (1-168)	
<b>Kortikosteroide*</b>			
keine Kortikosteroide	70	27	0,0408
Kortikosteroide	63	17	

\*Kortikosteroide bei Diagnosestellung

## 4.8 Prognosefaktoren

Prognostische Faktoren in unserer Patientengruppe waren das Geschlecht, die Anzahl der Hirnfiliae, die Art der Therapie und die Notwendigkeit von Kortikosteroiden. Eine bessere Prognose hatten weibliche Patienten, Patienten mit solitären Hirnfiliae und diejenigen, die keine Kortikosteroide benötigten. Des Weiteren hatten Patienten, die sich einer neurochirurgischen Exzision unterzogen oder eine Chemotherapie mit oder ohne Bestrahlung erhielten, eine bessere Prognose. Eine Übersicht gibt Tabelle 11.

Tab. 11ab. 12: Cox-Regressionsanalyse der prognostischen Faktoren

	Relatives Risiko	95% CI	p-Wert
Geschlecht	2,299	1,478-3,576	<0,0001
Anzahl der Hirnfiliae	0,242	0,148-0,398	<0,0001
Operation	3,675	2,300-6,654	<0,0001
Chemotherapie	0,265	0,140-0,504	<0,0001
Chemo- und Radiotherapie	0,203	0,127-0,419	<0,0001
Kortikosteroide	1,806	1,240-2,632	0,002

## 5 Diskussion

Bis heute existiert kein akzeptiertes standardisiertes therapeutisches Vorgehen für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms mit zerebraler Metastasierung. Trotz der kurzen Gesamtüberlebenszeit muss beachtet werden, dass bestimmte Untergruppen eine günstigere Prognose haben und von einer aggressiven Therapie profitieren können. Deshalb ist es von Interesse, die prognostischen Faktoren mit einem möglichen Einfluss auf das Überleben zu identifizieren. In unserem Hauttumorzentrum beinhalteten die Behandlungsmöglichkeiten operative Intervention, Strahlentherapie in Form von Ganzhirnbestrahlung (WBRT) oder stereotaktischer Einzeitbestrahlung (SRS), Chemotherapie (Temozolomid oder Fotemustin), Kortikosteroide und Kombinationen dieser Verfahren. Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurden alle im Zeitraum vom 1. September 1995 bis 31. Dezember 2003 konsekutiv in der Hautklinik der Charité behandelten Patienten mit zerebralen Melanommetastasen im Bezug auf die Überlebenszeiten und Prognosefaktoren analysiert.

Die demographischen Daten dieser Analyse stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien weitgehend überein, was wir als Indiz für eine repräsentative Zusammenstellung unserer Patienten interpretieren. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des malignen Melanoms war 51 Jahre. Dies entspricht den allgemeinen Angaben der Literatur mit einem medianen Alter zwischen 47 und 57 Jahren. Bezüglich des Geschlechtsverhältnisses wird regelmäßig ein Überwiegen der männlichen Patienten mit einem Anteil von 62-69% der untersuchten Patientengruppen berichtet (Meier et al. 2004, Fife et al. 2004, Sampson et al. 1998, Wronski & Arbit 2000, Isokangas et al. 1995, Ellerhorst et al. 2000, Zacest et al. 2002). Auch mehr als die Hälfte (57%) unserer Patienten waren männlich.

Weibliche Patienten hatten mit 36 Wochen ein statistisch signifikant längeres Überleben als männliche Patienten mit 17 Wochen ( $p=0,0119$ ). Es ist bekannt, dass in frühen Stadien des Melanoms weibliche Patienten einen signifikanten Vorteil bezüglich des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens haben (Gershenwald et al. 2003., Stidham et al. 1994), wohingegen die Bedeutung des Geschlechts als Prognosefaktor im Stadium IV nicht eindeutig geklärt ist. Einige Studien, die Prognosefaktoren in diesem Stadium untersuchten, zeigten, dass das weibliche Geschlecht einen positiven Einfluss auf die Überlebenszeit hatte. Ryan et al. und Brand et al., die 635 bzw. 442 Melanompatienten im Stadium IV untersuchten, machten diese Beobachtung (Ryan et al. 1993, Brand et al. 1997). Auch in weiteren Analysen wird das Geschlecht als signifikanter Prognosefaktor beschrieben (Eton et al. 1998, Sirott et al.

1993). Im Gegensatz dazu konnten andere Studien keinen Nachweis für eine statistische Signifikanz des Prognosefaktors Geschlecht erbringen (Unger et al. 2001, Balch et al. 1983). Der Einfluss des Geschlechts auf die Überlebenszeit bei Patienten mit Hirnfiliae wurde bisher nur in wenigen Studien analysiert und die Ergebnisse dieser Studien variieren. Sampson et al. konnte eine Assoziation zwischen männlichem Geschlecht und der Entwicklung von Hirnfiliae feststellen ( $p < 0,0001$ ) (Sampson et al. 1998). In der größten untersuchten Patientengruppe mit Hirnfiliae bei malignem Melanom hatten weniger als halb so viele Frauen wie Männer Hirnfiliae (Fife et al. 2004). In einer Analyse von Koc et al. gehörte das weibliche Geschlecht zu den wichtigsten Faktoren, die mit einem verlängerten Überleben bei zerebraler Metastasierung des Melanoms assoziiert waren ( $p = 0,004$ ) (Koc et al. 2005). Andere Studien fanden hingegen keine Signifikanz (Stone et al. 2004, Wronski & Arbit 2000, Mori et al. 1998). Eine Ursache für eine bessere Prognose für Frauen kann in einer möglichen neuroprotektiven Wirkung von Östrogenen liegen. Es ist bekannt, dass  $17\beta$ -Östradiol das Wachstum menschlicher Melanomzellen im In-vitro-Modell supprimiert (Kanda et Watanabe 2001). Der hormonelle Status der weiblichen Patienten wurde in unserer Analyse nicht berücksichtigt, daher kann diesbezüglich keine weitere Beurteilung erfolgen.

Hinsichtlich der Lokalisation des Primärtumors wurde eine signifikant erhöhte Inzidenz von Hirnfiliae bei Patienten mit Primärtumoren am Kopf oder Hals im Vergleich zu Rumpf oder Extremitäten berichtet (Daryanani et al. 2005). Auch Fife et al. stellten diese Assoziation fest, wenn auch nicht statistisch signifikant. In anderen Studien waren die Primärtumoren bei Patienten, die später Hirnfiliae entwickelten, weitaus häufiger am Rumpf als an Kopf oder Hals bzw. Extremitäten lokalisiert (Sampson et al. 1998, Wronski & Arbit 2000, Zacest et al. 2002), so auch in unserer Analyse, in der sich 50% am Rumpf, 21% an den Extremitäten und 14% an Kopf oder Hals befanden.

Hirnfiliae finden sich in der Mehrzahl der Patienten im Cerebrum, wohingegen das Cerebellum und der Hirnstamm weniger häufig befallen werden (Soffiatti et al. 2002). Auch bei unseren Patienten fanden sich die Hirnfiliae zu 82% im Cerebrum, zu 5% im Cerebellum oder Hirnstamm und in 30% waren mehrere Teile des Gehirns befallen. Solitäre Metastasen waren in 38% unserer Patienten zu finden, 62% hatten mehr als eine oder multiple Metastasen. Im Vergleich der Überlebenszeiten dieser Patientengruppen hatten Patienten mit solitären Hirnfiliae einen statistisch signifikanten Vorteil ( $p < 0,0001$ ). Die Korrelation zwischen der Anzahl der Hirnfiliae und der Überlebenszeit wurde in Studien mehrfach beschrieben (Sampson et al.

1998, Zacest et al. 2002, Radbill et al. 2004, Mori et al. 1998, Mingione et al. 2002). Einheitlich wird über längere Überlebenszeiten von Patienten mit solitären Hirnfiliae berichtet.

Die neurologischen Symptome, die unsere Patienten am häufigsten präsentierten, waren Cephalgien, epileptische Anfälle und fokale Paresen. Die klinische Manifestation ist auch bei zerebraler Metastasierung anderer Primärtumore in den meisten Fällen durch Cephalgien, fokal neurologische Symptome und Krampfanfälle charakterisiert. Kortikosteroide führen in bis zu 75% eine deutliche Verbesserung der Symptomatik innerhalb von 24-72 Stunden herbei und werden daher routinemäßig bei symptomatischer Hirnmetastasierung eingesetzt (Soffietti et al. 2002). Es ist bekannt, dass das Melanom, verglichen mit anderen soliden Tumoren, mit einer größeren Wahrscheinlichkeit zu epileptischen Anfällen führt. Die Prävalenz epileptischer Anfälle ist mit 48% am höchsten, verglichen mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 30% bei Hirnfiliae aller soliden Primärtumoren. Die symptomatische Therapie mit Antikonvulsiva ist unumstritten. Ein prophylaktischer Effekt konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, daher ist eine prophylaktische Gabe nicht zu empfehlen (Soffietti et al. 2002, Oberndorfer et al. 2002). Nur die Hälfte unserer Patienten zeigte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Hirnfiliae neurologische Symptome. Folglich wurde bei der anderen Hälfte die Hirnmetastasierung im Zuge von Staginguntersuchungen diagnostiziert. Auch Cattell et al. berichteten, dass in der Mehrzahl der Patienten die Hirnfiliae bei fehlender neurologischer Symptomatik diagnostiziert werden (Cattell et al. 2002). Dies unterstreicht die Notwendigkeit der regelmäßigen Einbeziehung des kraniellen CT oder MRT in die Staginguntersuchungen.

Es ist bekannt, dass Hirnfiliae die schlechteste Prognose aller viszeralen Metastasen haben. Während Patienten ab dem Stadium IV eine durchschnittliche Überlebenszeit von 6-9 Monaten haben (Agarwala et al. 2004), wird bei Patienten mit Hirnfiliae eine mediane Überlebenszeit von nur 2-5 Monaten angegeben (Meier et al. 2004, Douglas et al. 2002, Daryanani et al. 2005, Fife et al. 2004, Agarwala et al. 2004, van den Bent 2003). Diese Angaben können wir mit 24 Wochen ab dem Zeitpunkt der Diagnose Hirnfiliae und 42 Wochen ab Stadium IV bekräftigen. Die größte retrospektive Studie zu diesem Thema zeigte, dass die Art der Therapie der wichtigste prognostische Faktor für ein verlängertes Überleben war (Sampson et al. 1998).

Die kürzeste Überlebenszeit unserer Patienten von nur 5 Wochen hatte diejenige Gruppe, die nur palliativ therapiert wurde. Patienten, die eine systemische Chemotherapie erhielten, hatten mit einer medianen Überlebenszeit von 12 Wochen einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den Patienten mit alleiniger palliativer Therapie ( $p=0,009$ ). Als liquorgängige Chemotherapeutika werden das Alkylans Temozolomid und der Nitroseharstoff Fo-

temustin eingesetzt. Trotz guter Penetration in das ZNS können beim malignen Melanom mit diesen Substanzen nur geringe objektive Ansprechraten der Hirnfiliae von 7-25% erzielt werden (Agarwala et al. 2004, Mornex et al. 2003, Jaquillat et al. 1990). Nur in Einzelfällen sind vollständige Remissionen berichtet worden (Frick et al. 2002, Middleton et al. 2000, Agarwala et al. 2004). Trotz der geringen Ansprechraten kann eine systemische Chemotherapie zu einer deutlichen Verlängerung der Überlebenszeiten führen (Frick et al. 2002). Im Vergleich zu Dacarbazin waren in einer randomisierten Phase-II-Studie die Ansprechraten der viszeralen Metastasen auf Temozolomid ähnlich (DTIC 12,1% vs. Temozolomid 13,5%). Mit Temozolomid behandelte Patienten hatten in dieser Studie ein verlängertes progressionsfreies Intervall (1,9 Monate gegenüber 1,5 Monaten) (Middleton et al. 2000). Ein Vorteil von Temozolomid ist die Verabreichung per os und eine bessere Verträglichkeit (Kiebert et al. 2003). In einer kleinen Studie wurde eine Ansprechraten der zerebralen Metastasen auf Fotemustin von 25% berichtet (Jaquillat et al. 1990). Paul et al. berichteten in einer retrospektiven Studie mit kleiner Fallzahl einen möglichen protektiven Effekt von Temozolomid auf die Entwicklung von Hirnfiliae bei Patienten mit systemischer Metastasierung, die auf die systemische Therapie ansprechen. Es entwickelten nur zwei von 20 Patienten Hirnfiliae unter Therapie mit Temozolomid und 9 von 21 Patienten unter Therapie mit Dacarbazin (Paul et al. 2002). Diese Beobachtung müsste allerdings in größeren Studien untersucht werden.

Ein signifikant längeres Überleben hatten Patienten, die eine Kombination einer Chemotherapie mit einer Ganzhirnbestrahlung erhielten, gegenüber Patienten, die nur eine Chemotherapie erhielten (33 Wochen gegenüber 12 Wochen,  $p=0,0472$ ). Die Kombination von Temozolomid oder Fotemustin mit Strahlentherapie oder anderen Chemotherapeutika ist bisher in kleinen Studien untersucht worden. In einer Phase-II-Studie wurde Temozolomid in niedriger Dosierung in Kombination mit Thalidomid getestet und eine Ansprechraten von 12% sowie eine mediane Überlebenszeit von 5 Monaten erzielt (Hwu et al. 2005). In kleineren Studien wurden für Temozolomid in der Kombination mit einer Ganzhirnbestrahlung mediane Überlebenszeiten von 6-8 Monaten berichtet (Hofmann et al. 2006, Margolin et al. 2002). Ein Vergleich von Fotemustin und Fotemustin in Kombination mit einer Ganzhirnbestrahlung ergab keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für eine der Vergleichsgruppen (86 gegenüber 105 Tage), aber das Zeitintervall bis zur Progression der Hirnfiliae war bei letztgenannter Patientengruppe signifikant verlängert ( $p=0,028$ ) (Mornex et al. 2003).

Das maligne Melanom wurde lange Zeit als strahlenresistenter Tumor angesehen. Zahlreiche Studien befassen sich mit der Auswirkung unterschiedlicher Radiotherapieformen auf Hirnfi-

liae. Bei Patienten, die eine Ganzhirnbestrahlung erhielten, wurde eine mediane Überlebenszeit von 17-19 Wochen beobachtet (Sampson et al. 1998, Ellerhorst 2000). Dies ist mit unseren Ergebnissen (24 Wochen) vergleichbar. Eine signifikant längere Überlebenszeit der Patienten mit Ganzhirnbestrahlung im Vergleich zu Patienten mit alleiniger supportiver Therapie berichteten Fife et al. ( $p < 0,0001$ ) (Fife et al. 2004). Auch in unserer Analyse war dieser Unterschied statistisch signifikant (24 Wochen bzw. 5 Wochen,  $p < 0,0001$ ). Die Gesamtdosis der Ganzhirnbestrahlung scheint einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit zu haben. In einer retrospektiven Studie hatten Patienten mit einer Gesamtdosis von mehr als 30 Gy mit 9,6 Monaten ein signifikant verlängertes Überleben als Patienten, die eine Gesamtdosis von weniger als 30 Gy erhielten (2,1 Monate,  $p < 0,0001$ ) (Isokangas et al. 1995). Diese Assoziation bestand in einer anderen Studie allerdings nicht (Stevens et al. 1992).

Retrospektive Studien, die die Überlebenszeiten und Prognosefaktoren von ausgewählten Patientengruppen mit alleiniger stereotaktischer Bestrahlung analysierten, berichteten Gesamtüberlebenszeiten von 6-10 Monaten ab dem Zeitpunkt der Bestrahlung bzw. 9-13 Monate ab dem Zeitpunkt der Diagnose Hirnfiliae bei malignem Melanom (Koc et al. 2005, Mingione et al. 2002, Mori et al. 1998, Radbill et al. 2004, Herfarth et al. 2003). Einen signifikanten Vorteil im Hinblick auf die Überlebenszeit hatten bei diesen Untersuchungen Patienten mit solitären Hirnfiliae, einer geringeren Tumormasse und limitierter extrakranieller Metastasierung. Die Überlebenszeiten dieser Studien sind vergleichbar mit denen unserer Patienten, deren Hirnfiliae stereotaktisch bestrahlt wurden (40 Wochen). Diese Patienten hatten eine längere Überlebenszeit als Patienten, die eine Ganzhirnbestrahlung oder gar keine Bestrahlung erhielten (24 Wochen bzw. 11 Wochen). Die stereotaktische Radiochirurgie ist als effektive und sichere Therapieoption bei ausgewählten Patienten mit solitären Hirnfiliae zu werten und erzielt vergleichbare Ergebnisse wie die neurochirurgische Exzision. Aber auch bei der Behandlung mehrerer Hirnfiliae, die nicht neurochirurgisch exzidiert werden können, stellt die stereotaktische Bestrahlung eine effektive Therapieoption dar, da mehrere Hirnfiliae gleichzeitig bestrahlt werden können. Ein Vergleich von alleiniger Ganzhirnbestrahlung mit der kombinierten Strahlentherapie bei Patienten mit multiplen (2-4) Hirnfiliae ergab einen statistisch signifikanten Vorteil der letztgenannten Gruppe im Bezug auf die lokale Tumorkontrolle ( $p = 0,0016$ ) und auf das Überleben (7,5 vs. 11 Monate) (Kondziolka et al. 1999). Die Rolle der zusätzlichen Ganzhirnbestrahlung zur stereotaktischen Bestrahlung wird unterschiedlich bewertet. Mori et al. berichten keinen Überlebensvorteil und keine verbesserte lokale Tumorkontrolle der Patienten mit kombinierter Strahlentherapie gegenüber der allein stereotaktisch bestrahlten Patienten, jedoch eine geringere Anzahl neu auftretender Hirnfiliae bei kombinier-

ter Bestrahlung (23% vs. 44%) (Mori et al. 1998). Eine andere Studie, die Patienten mit unterschiedlichen soliden Primärtumoren einschloss, beschreibt eine verlängerte progressionsfreie Überlebenszeit der Patienten mit solitären Hirnfiliae und ohne extrakranielle Metastasierung, deren Hirnfiliae kombiniert bestrahlt wurden (Pirzkall et al. 1998).

Die neurochirurgische Exzision ist bei einer Untergruppe der Patienten mit Hirnfiliae durchführbar und stellt dann die beste therapeutische Option dar, um eine Verlängerung des Überlebens zu bewirken. Es wurden mediane Überlebenszeiten von 8,5 Monaten (Zacest et al. 2002, Wronski & Arbit 2000), 10,6 Monaten (Meier et al. 2004) und 10,9 Monaten (Stone et al. 2004) berichtet. Auch in unserer Analyse hatte diese Untergruppe mit 57 Wochen die günstigste Prognose und einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber nicht operierten Patienten ( $p < 0,0001$ ). In der retrospektiven Studie von Fife et al. hatten Patienten, die sich einer Operation unterzogen, einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patienten, die mit einer Ganzhirnbestrahlung oder nur palliativ therapiert wurden ( $p < 0,0001$ ) (Fife et al. 2004). Zu diesen Ergebnissen kamen auch Sampson et al. ( $p < 0,0001$ ) (Sampson et al. 1998).

Der Einsatz einer postoperativen Ganzhirnbestrahlung wird unterschiedlich bewertet. Eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und eine Verminderung des neurologischen Defizits wurden häufiger erreicht als bei alleiniger operativer Therapie (Patchell et al. 1998). Ein verlängertes medianes Überleben postoperativ bestrahlter Patienten konnten Smalley et al. beobachten (21 vs. 11,5 Monate) (Smalley et al. 1987). Ebenso wurde dies von Fife et al. berichtet, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,21$ ) (Fife et al. 2004). Keinen Unterschied beobachteten Sampson et al. ( $p = 0,9998$ ) (Sampson et al. 1998) und Wronski und Arbit ( $p = 0,67$ ) (Wronski & Arbit 2000).

Bezüglich der Anwendung von Kortikosteroiden wurde festgestellt, dass Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose der Hirnfiliae keine Kortikosteroide benötigten, einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil hatten (27 Wochen gegenüber 17 Wochen,  $p = 0,0408$ ). In der Behandlung symptomatischer Hirnfiliae ist die Verabreichung von Kortikosteroiden aufgrund der raschen Symptomlinderung Standard. Auch die prophylaktische Gabe zur Vorbeugung eines Hirnödems als Nebenwirkung der Ganzhirnbestrahlung und der stereotaktischen Bestrahlung ist im Allgemeinen akzeptiert (Wick & Küker 2004). Eine Steroidtherapie ist allerdings auch mit der Möglichkeit schwerer Nebenwirkungen im Laufe der Behandlung verbunden, die die Lebensqualität erheblich einschränken können, aber auch lebensbedrohlich werden können. Hierzu zählen Steroidmyopathie, eine diabetische Stoffwechsellage, das Cushing-Syndrom, erhöhte Infektionsneigung, Thromboembolien und gastrointestinale Ulzera

und Blutungen. Über Indikationen, Dosierung und Dauer einer Steroidtherapie in der Neuroonkologie gibt es bisher keine detaillierten Angaben. Mögliche ungünstige Auswirkungen auf die Überlebenszeit sind in bisherigen Analysen nicht berücksichtigt oder untersucht worden. Daher werden im Bezug auf den Nutzen der Steroide als Präventivmedikation weitere Analysen benötigt.

## 6 Zusammenfassung

Hirnfiliae sind eine häufige Komplikation bei Patienten mit malignem Melanom im Stadium der Fernmetastasierung und mit einer schlechten Prognose verbunden. Ziel war die Untersuchung der Prognosefaktoren und die Evaluation unterschiedlicher Behandlungsoptionen dieser Patientengruppe.

Es wurden in unserem Hauttumorzentrum 133 Patienten mit Hirnfiliae bei malignem Melanom in Hinblick auf Prognosefaktoren und den Einfluss der unterschiedlichen Behandlungsmethoden auf das Überleben analysiert. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung 24 Wochen. In unserer Patientengruppe hatten weibliche Patienten eine günstigere Prognose. Dieser Prognosefaktor wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Solitäre Hirnfiliae waren mit einer signifikant längeren Überlebenszeit verbunden. Dies wird in der Literatur einheitlich berichtet. Eine neurologische Symptomatik trat bei der Hälfte der Patienten auf, als die Diagnose Hirnfiliae gestellt wurde. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der regelmäßigen Einbeziehung des kraniellen CT oder MRT in die Staginguntersuchungen. Als Therapieformen wurden die operative Intervention, die stereotaktische Einzelbestrahlung, die Ganzhirnbestrahlung und die Chemotherapie durchgeführt. Einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil hatten diejenigen Patienten, bei denen eine operative Behandlung möglich war. Des Weiteren war die Prognose günstiger, wenn eine Bestrahlung durchgeführt werden konnte. Der Vergleich der unterschiedlichen Bestrahlungsmethoden ergab einen prognostischen Vorteil für die stereotaktische Bestrahlung gegenüber der Ganzhirnbestrahlung. Es wurde weiterhin die Notwendigkeit einer Behandlung mit Kortikosteroiden im Bezug auf die Überlebenszeit untersucht, diese war mit einer ungünstigeren Prognose verbunden. Die Auswertung der Literatur zeigte einheitlich, dass bei ausgewählten Patienten mit solitären oder wenigen Hirnfiliae, bei denen die Möglichkeit einer Operation oder einer stereotaktischen Bestrahlung besteht, eine signifikant bessere Überlebensprognose besteht. Bei Patienten mit multiplen Hirnfiliae und einer ausgeprägten extrakraniellen Metastasierung ist mit einer Ganzhirnbestrahlung oder einer Chemotherapie die Überlebenszeit nur begrenzt beeinflussbar.

## Literatur

1. **Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B, Thatcher N, Czarnetski B, Atkins M, Buzaid A, Skarlos D, Rankin EM.** Temozolomide for the Treatment of Brain Metastases Associated With Metastatic Melanoma: A Phase II Study. *J Clin Oncol* 2004; 22(11): 2101-07
2. **Armstrong BK, Kricger A.** Cutaneous melanoma. *Cancer Surv* 1994; 19-20: 219-40
3. **Atzpodien J, Neuber K, Kamanabrou D, Fluck M, Brocker EB, Neumann C, Runger TM, Schuler G, von den Driesch P, Muller I, Paul E, Patzelt T, Reitz M.** Combination chemotherapy with or without s.c. IL-2 and IFN-alpha: results of a prospectively randomized trial of the Cooperative Advanced Malignant Melanoma Chemoimmunotherapy Group (ACIMM). *Br J Cancer* 2002 Jan 21; 86(2): 179-84
4. **Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JR.** A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol* 1983 Feb; 1(2): 126-34
5. **Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins M, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton Jr A, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF.** Final Version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635-48
6. **Ballo MT, Bonnen MD, Garden AS, Myers JN, Gershenwald JE, Zagars GK, Schechter NR, Morrison WH, Ross MI, Kian Ang K.** Adjuvant irradiation for cervical lymph node metastases from melanoma. *Cancer* 2003 Apr 1; 97(7): 1789-96
7. **Brand CU, Ellwanger U, Stroibel W, Meier F, Schlagenhauff B, Rassner G, Garbe C.** Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. *Cancer* 1997 Jun 15; 79(12): 2345-53
8. **Carmichael J, Atkinson RJ, Calman KC, Mackie RM, Naysmith AM, Smyth JF.** A multicentre phase II trial of vindesine in malignant melanoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982 Dec; 18(12): 1293-95
9. **Cattell E, Kelly C, Middleton MR.** Brain metastases in melanoma: A European perspective. *Sem Oncol* 2002 Oct; 29: 513-17
10. **Chiarion Sileni V, Nortilli R, Aversa SM, Paccagnella A, Medici M, Corti L, Favaretto AG, Cetto GL, Monfardini S.** Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. *Melanoma Res* 2001 Apr; 11(2): 189-96
11. **Cooper JS, Chang WS, Oratz R, Shapiro RL, Roses DF.** Elective radiation therapy for high-risk malignant melanomas. *Cancer J* 2001 Nov-Dec; 7(6): 498-502
12. **Daryanani D, Plukker JT, de Jong MA, Haaxma-Reiche H, Nap R, Kuiper H, Hoikstra HJ.** Increased incidence of brain metastases in cutaneous head and neck melanoma. *Melanoma Res* 2005; 15: 119-24

13. **Douglas JG, Margolin K.** The Treatment of Brain Metastases From Malignant Melanoma. *Semin Oncol* 2002; 29(5): 518-24
14. **Ellerhorst J, Strom E, Nardone E, McCutcheon I.** Whole brain irradiation for patients with metastatic melanoma: a review of 87 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(1): 93-97
15. **Eton O, Legha SS, Moon TE, Buzaid AC, Papadopoulos NE, Plager C, Burgess AM, Bedikian AY, Ring S, Dong Q, Glassmann AB, Balch CM, Benjamin RS.** Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. *J Clin Oncol* 1998 Mar; 16(3): 1103-11
16. **Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, Harman R, Petersen-Schaefer K, Zacest AC, Besser M, Milton GW, McCarthy WH, Thompson JF.** Determinants of Outcome in Melanoma Patients With Cerebral Metastases. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1293-300
17. **Frick S, Lischner S, Rosien F, Haacke TC, Schäfer F, Christophers E, Hauschild A.** Temozolomid als Therapieoption bei Patienten mit fernmetastasiertem Melanom und ungünstiger Prognose. *Hautarzt* 2002; 53: 659-65
18. **Garbe C, Blum A.** Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001 Sep-Oct; 14(5): 280-90
19. **Garbe C, Eigentler TK.** Therapie des malignen Melanoms im Stadium der Fernmetastasierung. *Hautarzt* 2004; 55: 195-213
20. **Garbe C.** Epidemiologie des Hautkrebses. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W: *Dermatologische Onkologie*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokio. Springer 1997
21. **Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, et al.** Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994 May; 102(5): 695-9
22. **Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R.** Malignes Melanom. In: Korting HC, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W: *Dermatologische Qualitätssicherung, Leitlinien und Empfehlungen*. Berlin. ABW Wissenschaftsverlag 2005
23. **Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, Lee JJ, Balch CM, Reingten DS, Ross MI.** Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999; 17(3): 976-83
24. **Gershenwald JE, Balch CM, Soong SJ, Thompson JF.** Prognostic factors and natural history. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ: *Cutaneous Melanoma*. 2003
25. **Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, Souteyrand P, Sassolas B, Cesarini JP, Lionnet S, Lok C, Chastang C, Bonerandi JJ.** Randomised trial of interferon alpha-2a

- as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* 1998 Jun 27; 351(9120): 1905-10
26. **Hauschild A.** Adjuvante Therapie des Melanoms. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W: *Dermatologische Onkologie*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokio. Springer 1997
  27. **Hauschild A.** Aktuelle Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie zur Hochdosis-therapie mit Interferon alpha 2b. *Hautarzt* 1999; 50(6): 395-97
  28. **Hempfen C, Weiss E, Hess CF.** Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects? *Support Care Cancer* 2002; 10: 322-28
  29. **Herfarth KK, Izwekova O, Thilmann C, Pirzkall A, Delorme S, Hofmann U, Schadendorf D, Zierhut D, Wannemacher M, Debus J.** Liniac-based radiosurgery of cerebral melanoma metastases. Analysis of 122 metastases treated in 64 patients. *Strahlenther Onkol* 2003 Jun; 179(6): 366-71
  30. **Hill GJ 2nd, Moss SE, Golomb FM, Grage TB, Fletcher WS, Minton JP, Kremenz ET.** DTIC and combination therapy for melanoma: III. DTIC (NSC 45388) Surgical Adjuvant Study COG PROTOCOL 7040. *Cancer* 1981 Jun 1; 47(11): 2556-62
  31. **Hofmann M, Kiecker F, Wurm R, Schlenger L, Budach V, Sterry W, Trefzer U.** Temozolomide with or without radiotherapy in melanoma with unresectable brain metastases. *J Neurooncol* 2006 Jan; 76(1): 59-64
  32. **Hwu WJ, Balch CM, Houghton AN.** Diagnosis of Stage IV Disease. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ: *Cutaneous Melanoma* 2003
  33. **Hwu WJ, Lis E, Menell JH, Panageas KS, Lamb LA, Merrell J, Williams LJ, Krown SE, Chapman PB, Livingston PO, Wolchok JD, Houhton AN.** Temozolomide Plus Thalidomide in Patients with Brain Metastases from Melanoma. *Cancer* 2005; 103(12): 2590-97
  34. **Isokangas OP, Muhonen T, Kajanti M, Pyrhönen S.** Radiation therapy of intracranial malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1996; 38: 139-44
  35. **Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, Weil M, Fumoleau P, Avril MF, Namer M, Bonnetterre J, Kerbrat P, Bonerandi JJ, et al.** Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosurea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with brain metastases. *Cancer* 1990 Nov 1; 66(9): 1873-78
  36. **Kiebert GM, Jonas DL, Middleton MR.** Health-Related Quality of Life in Patients with Advanced Metastatic Melanoma: Results of a Randomized Phase III Study Comparing Temozolomide with Dacarbazine. *Cancer Invest* 2003; 21(6): 821-29
  37. **Kanda N, Watanabe S.** 17 $\beta$ -Estradiol, progesterone, and dihydrotestosterone suppress the growth of human melanoma by inhibiting interleukin-8 production. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 274-83.

38. **Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U.** A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004 Mar 1; 10(5): 1670-77
39. **Kirova YM, Chen J, Rabarijaona LI, Piedbois Y, Le Bourgeois JP.** Radiotherapy as palliative treatment for metastatic melanoma. *Melanoma Res* 1999 Dec; 9(6): 611-13
40. **Koc M, McGregor J, Grecula J, Bauer CJ, Gupta N, Gahbauer RA.** Gamma Knife radiosurgery for intracranial metastatic melanoma: an analysis of survival and prognostic factors. *J Neurooncol* 2005; 71: 307-13
41. **Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC.** Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(2):427-34
42. **Koops HS, Vaglini M, Suci S, Kroon BB, Thompson JF, Gohl J, Eggermont AM, Di Filippo F, Krementz ET, Ruiter D, Lejeune FJ.** Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. *J Clin Oncol* 1998 Sep; 16(9): 2906-12
43. **Krähn G, Gottlob P, Sander C, Peter RU.** Dermatoscopy and high frequency sonography: two useful non-invasive methods to increase preoperative diagnostic accuracy in pigmented skin lesions. *Pigment Cell Res* 1998 Jun; 11(3): 151-4
44. **Margolin K, Atkins MB, Thompson JA, Ernstoff MS, Weber J, Flaherty L, Clark JI, Weiss G, Sosman J, Smith II JW, Dutcher JP, Gollob J, Longmate J, Johnson D.** Temozolomide and whole brain irradiation in melanoma metastatic to the brain: a phase II trial of the Cytokine Working Group. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002; 128: 214-18
45. **Meier S, Baumert BG, Maier T, Wellis G, Burg G, Seifert B, Dummer R.** Survival and Prognostic Factors in Patients with Brain Metastases from Malignant Melanoma. *Onkologie* 2004; 27: 145-49
46. **Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, Gore M, Aamdal S, Cebon J, Coates A, Dreno B, Henz M, Schadendorf D, Kapp A, Weiss J, Fraass U, Statkevich P, Muller M, Thatcher N.** Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000 Jan; 18(1): 158-66
47. **Mingione V, Oliveira M, Prasad D, Steiner M, Steiner L.** Gamma surgery for melanoma metastases in the brain. *J Neurosurg* 2002; 96: 544-51
48. **Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, Kirkwood JM, Agarwala S, Lunsford LD.** Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(3): 581-89

49. **Mornex F, Thomas L, Mohr P, Hauschild A, Delaunay MM, Lesimple T, Tilgen W, Bui BN, Guillot B, Ulrich J, Bourdin S, Mousseau M, Cupissol D, Bonnetterre ME, De Gislain C, Bensadoun RJ, Clavel M.** A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res* 2003 Feb; 13(1): 97-103
50. **Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ.** Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992 Apr; 127(4):392-99
51. **Oberndorfer S, Schmal T, Lahrmann H, Urbanits S, Lindner K, Grisold W.** Häufigkeit von epileptischen Anfällen bei Patienten mit primären Hirntumoren oder zerebralen Metastasen. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114/21-22: 911-16
52. **Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B.** Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998 Nov 4; 280(17): 1485-9
53. **Paul MJ, Summers Y, Calvert AH, Rustin G, Brampton MH, Thatcher N, Middleton MR.** Effect of temozolomide on central nervous system relaps in patients with advanced melanoma. *Melanoma Res* 2002; 12: 175-78
54. **Paulus W.** Hirnmetastasen. In: Pfeiffer J: *Neuropathologie*. Berlin. Springer 2002
55. **Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, Pachinger W, Aubock J, Fritsch P, Kerl H, Wolff K.** Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998 Apr; 16(4): 1425-29
56. **Pirzkall A, Debus J, Lohr F, Fuss M, Rhein B, Engenhart-Cabillic R, Wannemacher M.** Radiosurgery Alone or in Combination with Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases. *J Clin Oncol* 1998; 16(11): 3563-69
57. **Radbill AE, Ficeash JF, Falkenberg ET, Guthrie BL, Young PE, Meleth S, Markert JM.** Initial Treatment of Melanoma Brain Metastases Using Gamma Knife Radosurgery. *Cancer* 2004 Aug; 101(4): 825-33
58. **Ryan L, Kramar A, Borden E.** Prognostic factors in metastatic melanoma. *Cancer* 1993 May; 71(10): 2995-3005
59. **Sampson JH, Carter JH, Friedman AH, Seigler HF.** Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain mitastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 1998; 88: 11-20
60. **Schmid-Wendtner MH, Brunner B, Konz B, Kaudewitz P, Wendtner P, Wendtner CM, Peter RU, Plewig G, Volkenandt M.** Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000 Sep; 43(3): 477-82

61. **Sebastian G, Stein A.** Klinische Diagnose, Differentialdiagnose und Histologie. In: Sebastian G: Das maligne Melanom der Haut. Bremen, UNI-MED-Verlag 2000
62. **Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Pieritz A, Altendorf-Hofmann A, Urban A, Schell H, Hohenberger W, Sauer R.** Locally recurrent and metastatic malignant melanoma. Long-term results and prognostic factors after percutaneous radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 1999 Sep; 175(9): 450-57
63. **Sirott MN, Bajorin DF, Wong GY, Tao Y, Chapman PB, Templeton MA, Houghton AN.** Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma. A multivariate analysis. *Cancer* 1997 Nov 15; 72(10): 3091-98
64. **Smalley SR, Schray MF, Laws ER Jr, O'Fallon JR.** Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastases: association with pattern of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987 Nov; 13(11): 1611-16
65. **Soffietti R, Ruda R, Mutani R.** Management of brain metastases. *J Neurol* 2002; 294: 1357-69
66. **Stevens G, Firth I, Coates A.** Cerebral metastases from malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1992 Mar; 23(3): 185-91
67. **Stevens G, Thompson JF, Firth I, O'Brien CJ, McCarthy WH, Quinn MJ.** Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 2000 Jan 1; 88(1): 88-94
68. **Stidham KR, Johnson JL, Seigler HF.** Survival Superiority of Females With Melanoma. *Arch Surg* 1994; 129: 316-24
69. **Stone A, Cooper J, Koenig KL, Golfinos JG, Oratz R.** A Comparison of Survival Rates for Treatment of Melanoma Metastatic to the Brain. *Cancer Invest* 2004; 22(4): 492-97
70. **Tronnier M, Garbe C, Bröcker EB, Stadler R, Steinkraus V, Soyer HP, Wolff HH.** Standards der histopathologischen Diagnose maligner Melanome. *Hautarzt* 1997; 48: 720-29
71. **Unger JM, Flaherty LE, Liu PY, Albain KS, Sondak VK.** Gender and Other Survival Predictors in Patients with Metastatic Melanoma on Southwest Oncology Group Trials. *Cancer* 2001 Mar; 91(6): 1148-55
72. **van den Bent MJ.** The role of chemotherapy in brain metastases. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2114-20
73. **Veronesi U, Adamus J, Aubert C, Bajetta E, Beretta G, Bonadonna G, Bufalino R, Cascinelli N, Coccini G, Durand J, De Marsillac J, Ikonopisov RL, Kiss B, Lejeune F, MacKie R, Madej G, Mulder H, Mechl Z, Milton GW, Morabito A, Peter H, Priario J, Paul E, Rumke P, Sertoli R, Tomin R.** A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1982 Oct 7; 307(15): 913-16
74. **Wick W, Küker W.** Brain Edema in Neurooncology: Radiological Assessment and Management. *Onkologie* 2004; 27: 261-66

75. **Wronski M, Arbit E.** Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg* 2000; 93: 9-18
76. **Young AM, Marsden J, Goodman A, Burton A, Dunn JA.** Prospective randomized comparison of dacarbazine (DTIC) versus DTIC plus interferon-alpha (IFN-alpha) in metastatic melanoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001; 13(6): 458-65
77. **Zacest AC, Besser M, Stevens G, Thompson JF, McCarthy WH, Culjak G.** Surgical management of cerebral metastases from melanoma: outcome in 147 patients treated at a single institution over two decades. *J Neurosurg* 2002; 96: 552-58

## **Tabellen**

Tab. 1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2001)

Tab. 2: N-Klassifikation der regionalen Lymphknoten beim malignen Melanom (AJCC 2001)

Tab. 3: M-Klassifikation der Fernmetastasierung beim malignen Melanom (AJCC 2001)

Tab. 4: Stadieneinteilung und 5-Jahres-Überlebens-Rate (5-JÜR) des malignen Melanoms (AJCC 2001)

Tab. 5: Empfehlungen zu Sicherheitsabständen (Garbe et al. 2005)

Tab. 6: Demographische Daten und Eigenschaften des Primärtumors

Tab. 7: Eigenschaften der Hirnfiliae bei Diagnosestellung

Tab. 8: neurologische Symptomatik bei Diagnosestellung

Tab. 9: Überlebenszeiten

Tab. 10: Überlebenszeiten der unterschiedlichen Therapiegruppen

Tab. 11: Cox-Regressionsanalyse der prognostischen Faktoren

## **Abbildungen**

Abb. 1: Alter bei Erstdiagnose malignes Melanom in 10-Jahresklassen

Abb. 2: Gesamtüberlebenszeit ab Datum der Hirnfiliae

Abb. 3: Der Einfluss des Geschlechtes auf das Überleben

Abb. 4: Der Einfluss der Anzahl der Hirnfiliae auf das Überleben

Abb. 5: Der Einfluss der Therapie auf das Überleben

Abb. 6: Der Einfluss der neurochirurgischen Exzision auf das Überleben

Abb. 7: Einfluss einer notwendigen Steroidtherapie bei Erstdiagnose (ED) auf das Überleben

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Erklärung**

Ich, Stephanie Hernández, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Prognosefaktoren und therapeutische Optionen bei Hirnfiliae des malignen Melanoms“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

München, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(Stephanie Hernández)