

G. Tabatabai, Interdisziplinäre Sektion Neuroonkologie, Zentrum für Neurologie und Klinik für Neurochirurgie, Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Universitätsklinik Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Zentrum für Neuroonkologie, Südwestdeutsches Tumorzentrum Tübingen-Stuttgart, Universitätsklinik Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Zentrum für Personalisierte Medizin, Eberhard Karls Universität Tübingen, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), DKFZ Partnerstandort Tübingen. F. Meier, Hauttumorzentrum am Universitäts KrebsCentrum Dresden, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden.

10. März 2016

ZNS-Metastasierung bei Melanomen – Aktuelle

Therapiekonzepte

Die meisten Patienten mit einem Melanom erleiden im Laufe ihrer Erkrankung eine Metastasierung in das Zentralnervensystem (ZNS). Gelegentlich liegt die ZNS-Metastasierung bereits bei Diagnosestellung vor. Bis vor kurzem wurden diese Patienten jedoch von klinischen Studien ausgeschlossen, so dass evidenzbasierte Strategien rar sind. Die jüngste Entwicklung auf dem Gebiet der zielgerichteten Substanzen und der Immuncheckpoint-Inhibitoren zeigen auch für Patienten mit ZNS-Metastasen erste Fortschritte, deren Weiterentwicklung eine konsequente interdisziplinäre synergistische Zusammenarbeit erfordert. Wir fassen hier aktuelle Therapiekonzepte auf diesem Gebiet zusammen.

Epidemiologie

Melanome gehören nach Bronchialkarzinomen und Mammakarzinomen zu den dritthäufigsten Primärtumoren, die zu einer Metastasierung in das Zentralnervensystem (ZNS) führen. Etwa zwei Drittel der Patienten mit Melanomen entwickeln ZNS-Metastasen im Laufe ihrer Erkrankung. Hierbei tritt meist die ZNS-Metastasierung in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf. Jedoch liegt bei knapp 10% der Patienten eine ZNS-Metastasierung bereits bei Diagnosestellung vor (1-3). Hierbei sind die genauen Ursachen für den ZNS-Tropismus noch nicht vollständig eruiert. Auch bezüglich der Risikofaktoren, die mit einer ZNS-Metastasierung einhergehen, gibt es unterschiedliche Befunde in den retrospektiven Fallserien. Übereinstimmend ist in diesen publizierten Serien, dass eine Manifestation des Primärtumors im Kopf- oder Halsbereich, eine fortgeschrittene Metastasierung mit viszerale Metastasen, erhöhte Spiegel von Laktatdehydrogenase im Serum, ein höheres Invasionslevel nach Clark und eine höhere Tumordicke nach Breslow mit einem erhöhten Risiko für eine ZNS-Metastasierung korrelieren (4).

Klinik

Symptome einer ZNS-Metastasierung können je nach neuroanatomischer Lokalisation neben Diagnose-weisenden epileptischen Anfällen, Kopfschmerzen, fokale-neurologischen Defiziten (je nach Ausdehnung der Metastasierung und evtl. zusätzlichem Vorliegen einer Meningeosis melanomatosa) auch sehr unspezifische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und radikuläre Symptome sein.

Diagnostik

Sorgfältige Anamnese, klinisch-neurologische Untersuchung und Zusatzdiagnostik

Ein klinisch-neurologischer Status, eine MRT-Bildgebung des Neurokraniums und der Wirbelsäule, eine Liquorpunktion zur Erfassung einer bildmorphologisch nicht sichtbaren nicht-adhärennten Meningeosis, ein EEG und eine neuropsychologische Testung sind für eine sorgfältige vollständige neurologische Beurteilung notwendig. Da Patienten mit ZNS-Metastasierung häufig diverse Vortherapien bereits absolviert haben, ist eine möglichst lückenlose Erfassung der stattgehabten Behandlungen unerlässlich. Diese Erhebungen sind häufig dadurch erschwert, dass Patienten die Vorbehandlung an verschiedenen Stellen absolviert haben, jedoch ist ein Zusammentragen dieser Informationen eine *conditio sine qua non*, um eine fundierte Basis für eine interdisziplinäre Diskussion bezüglich der verfügbaren Therapieoptionen zu führen.

Prognostische und prädiktive Faktoren

Der Karnofsky-Index und die Anzahl der ZNS-Metastasen sind gemäß des Melanoma-specific graded prognostic assessment (msGPA) prognostische Faktoren für den klinischen Verlauf der Erkrankung. In der Anwendung dieser von Sperduto und Kollegen definierten Kriterien, haben Patienten mit einem Karnofsky-Index von $< 70\%$ und mehr als 3 Metastasen nur ein medianes Überleben von ca. 3 Monaten, während Patienten mit einem Karnofsky-Index $> 90\%$ und einer singulären Metastase ein Überleben von 13 Monaten erreichten (5).

Therapieansätze

Lokale Therapiemaßnahmen: Neurochirurgische Resektion, Bestrahlung

Ob eine neurochirurgische Resektion indiziert ist, hängt maßgeblich von der Anzahl der Metastasen, dem klinischen Zustand des Patienten und der Tumorkontrolle außerhalb des ZNS ab. Bei Vorliegen infratentorieller Metastasen wird in der klinischen Praxis ggf. eine neurochirurgische Resektion auch unabhängig von der Gesamtanzahl vorliegender ZNS-Metastasen in Erwägung gezogen und interdisziplinär diskutiert. Häufigste Indikationen für eine neurochirurgische Resektion oder eine stereotaktische Einzeldosisbestrahlung (sog. Radiochirurgie) sind singuläre ZNS-Metastasen bei einem Patienten in einem sehr guten klinischen Zustand.

Neurochirurgische Resektion und Bestrahlung (sei es Radiochirurgie, stereotaktische fraktionierte Bestrahlung oder Ganzhirnbestrahlung) und auch mögliche Kombinationen wurden in klinischen Studien eruiert. Randomisierte Studien evaluierten die Rolle der Ganzhirnbestrahlung im Vergleich zu einer Kombination aus neurochirurgischer Resektion und Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit singulären ZNS-Metastasen. Da diese

Studien nicht nur spezifisch für Patienten mit ZNS-Metastasen bei Melanom durchgeführt wurden, ist die Anzahl der Melanom-Patienten insgesamt gering, z.B. 3 von 48 Patienten (6) oder 6 von 63 Patienten (7). Die genannten Studien zeigen für die Gesamtzahl aller eingeschlossenen Patienten eine Überlegenheit einer Kombination aus neurochirurgischer Resektion und Ganzhirnbestrahlung bei singulären ZNS-Metastasen im Vergleich zur alleinigen Ganzhirnbestrahlung. In einer dritten Studie wird der Vorteil der neurochirurgischen Resektion allerdings nicht bestätigt (8). Zu bedenken ist jedoch, dass in dieser letztgenannten Studie bei nur ca. 20% der Patienten eine stabile Tumorkontrolle außerhalb des ZNS vorlag und dass zudem die bildmorphologischen Untersuchungen mittels CT und nicht via MRT durchgeführt wurden, so dass die Vergleichbarkeit zu den beiden erstgenannten Studien eingeschränkt ist.

Die Notwendigkeit einer postoperativen Ganzhirnbestrahlung oder einer postoperativen lokalen Bestrahlung der Resektionshöhle ist auch noch nicht vollständig geklärt. Zwar ist bei postoperativer Ganzhirnbestrahlung eine Kontrolle des Tumors im ZNS möglicherweise verbessert, ein Vorteil für das mediane Gesamtüberleben zeigt sich jedoch nicht im Vergleich zur alleinigen neurochirurgischen Resektion ohne postoperative Ganzhirnbestrahlung (9). Für die Evaluation einer postoperativen lokalen Bestrahlung der Resektionshöhle weisen publizierte Serien auf das mögliche Risiko einer Radionekrose hin (10).

In der internationalen multizentrischen EORTC 22952-26001-Studie wurden 359 Patienten (darunter 18 Patienten mit ZNS-Metastasen bei Melanom) im Anschluss an die neurochirurgische Resektion oder Radiochirurgie für bis zu 3 ZNS-Metastasen in folgende 2 Behandlungsarme randomisiert: Die Patienten erhielten entweder anschließende Ganzhirnbestrahlung oder nicht. Zwar war die lokale Kontrolle im ZNS durch die anschließende Ganzhirnbestrahlung verbessert, ein Vorteil für das mediane Gesamtüberleben zeigte sich jedoch nicht (11).

Die Kombination aus Radiochirurgie und Ganzhirnbestrahlung für Patienten mit 1-3 Metastasen im ZNS wurde in der RTOG 9508-Studie evaluiert. Unter den 333 eingeschlossenen Patienten waren 14 Melanom-Patienten mit ZNS-Metastasen. Auch hier zeigte sich zwar eine Verbesserung der Kontrolle der Tumorerkrankung im ZNS durch eine kombinierte Behandlung, jedoch keine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens (12). Eine wichtige Frage ist hierbei, welche Effekte eine Kombinationsbehandlung auf die neurokognitive Leistungsfähigkeit der Patienten hat. Diese Fragestellung wurde in einer anschließenden randomisierten klinischen Studie adressiert, deren primärer Endpunkt eine Analyse der neurokognitiven Leistungsfähigkeit nach 4 Monaten nach einer Therapie mit alleiniger Radiochirurgie versus Radiochirurgie mit anschließender Ganzhirnbestrahlung war. Nach einer Interimsanalyse wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, da die neurokognitive Leistungsfähigkeit im Kombinationsarm signifikant verschlechtert war.

Systemische Therapie

Der Einsatz einer alleinigen Therapie mit zytotoxischen Substanzen, z.B. Dacarbazin, Temozolomid oder Fotemustin, ist mittlerweile angesichts der neuen immunmodulatorischen oder zielgerichteten Substanzen (s.u.) eher von untergeordneter Bedeutung.

Die Immuncheckpoint-Inhibitoren Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab sind mittlerweile in der Therapie des Melanoms zugelassen. Die Zulassung von Ipilimumab beruht auf Daten aus 2 internationalen multizentrischen klinischen Studien (13, 14) in metastasierten Melanomen. Die Anzahl von Patienten mit ZNS-Metastasen unter der Studienpopulation war gering. Eine anschließende einarmige Phase-II-Studie untersuchte die Therapie mit Ipilimumab bei 72 Melanom-Patienten mit ZNS-Metastasen, von denen in der ersten Kohorte

51/72 Patienten asymptomatisch waren ohne Steroid-Bedarf, während in Kohorte 2 17/72 Patienten zuvor eine Ganzhirnbestrahlung erhalten hatten und in Kohorte 3 21/72 bereits bei Studieneinschluss Steroide einnahmen. Die Behandlung führte in Kohorte 1 zu einem Gesamtüberleben nach 1 Jahr von 31% und nach 2 Jahren von 26%, während Patienten der anderen Kohorten weniger profitierten (19% 1-Jahres-Überleben, 10% 2-Jahres-Überleben). In der Folge wurden Kombinationen von Ipilimumab mit zytotoxischen Substanzen (Fotemustin) oder mit Radiotherapie analysiert. Interessanterweise zeigten sich bei der Kombination von Ipilimumab und fraktionierter Radiotherapie Hinweise auf abskopale Effekte (15). Der Stellenwert der Immuncheckpoint-Inhibitoren, ihr genauer Einsatz, der geeignete Zeitpunkt für den Einsatz und die geeignete Kombinationsbehandlung bei ZNS-Metastasen wird noch in derzeit laufenden Studien weiter definiert.

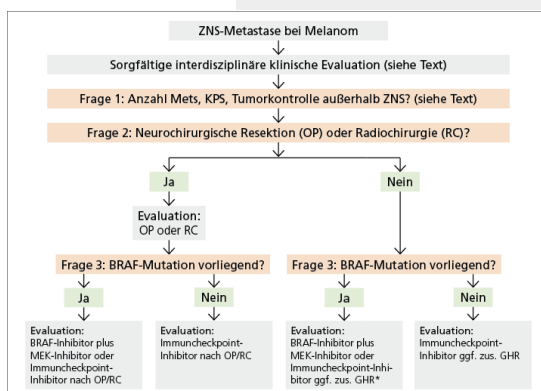
Zielgerichtete Substanzen, die auf Tumor-spezifische Mutationen abgestimmt sind, werden für Patienten mit Melanomen bereits in der klinischen Routine eingesetzt. Hierbei stehen BRAF-inhibierende Substanzen im Vordergrund, da BRAF-Mutationen bei 40-60% der Melanom-Patienten vorhanden sind, meist als BRAF^{V600E} oder BRAF^{V600K}.

Die BRAF-Inhibitoren Dabrafenib und Vemurafenib wurden auch bei Melanom-Patienten mit ZNS-Metastasen evaluiert, jedoch ist das Therapieansprechen bei Metastasen außerhalb des ZNS höher (50-60%) als bei ZNS-Metastasen (20-40%) (16). Kombinationen aus BRAF- und MEK-Inhibitoren (Dabrafenib plus Trametinib bzw. Vemurafenib plus Cobimetinib) sind inzwischen für Patienten mit metastasiertem Melanom – auch für Patienten mit Hirnmetastasen –, zugelassen, wobei die Studiendaten für Patienten mit Hirnmetastasen noch ausstehen.

Supportivtherapie

Eine Deeskalation der Tumor-spezifischen Therapie bedeutet gleichzeitig eine weitere Optimierung der Symptom-orientierten Therapie, um Tumor-assoziierte Symptome zu lindern. Hierzu gehören in erster Linie für Patienten mit ZNS-Metastasen eine kontinuierliche sorgfältige Evaluation der Notwendigkeit von Medikation, z.B. antikonvulsiver Medikation, Schmerzmitteln, antiemetischen Mitteln.

Abb. 1: Algorithmus für Leitfragen zur interdisziplinären Evaluation einer Therapiestrategie in der klinischen Routine außerhalb klinischer Studien.
*OP=neurochirurgische Resektion; RC=Radiochirurgie, RT=Radiotherapie, Mets=Metastasen; KPS= Karnofsky-Index, GHR=Ganzhirnbestrahlung *Cave: Mögliche Potenzierung von Nebenwirkungen mit kombinierter Anwendung von Radiotherapie und BRAF-Inhibitoren +/- MEK-Inhibitoren*



Zusammenfassung und Ausblick

Basierend auf den o.g. Abschnitten ist ein möglicher Algorithmus aus wichtigen klinischen Fragen für eine interdisziplinäre Entscheidung bezüglich der Therapiestrategie bei Patienten mit ZNS-Metastasen bei Melanom skizziert (Abb. 1). Entscheidend für einen weiteren Fortschritt in der Therapie für diese epidemiologisch zunehmende Patientengruppe ist eine weitere Verzahnung der Disziplinen in der klinischen Routine, in der klinischen Forschung und in der Grundlagenforschung.



**Prof. Dr. med. Dr. rer.
nat. Ghazaleh
Tabatabai**

Interdisziplinäre Sektion
Neuroonkologie,
Zentrum für Neurologie
und Klinik für

Neurochirurgie,
Hertie-Institut für
Klinische Hirnforschung,
Universitätsklinik
Tübingen

Eberhard Karls
Universität Tübingen

Tel.: 07071/298 3269

E-Mail:

ghazaleh.tabatabai@uni-
tuebingen.de

ABSTRACT

G. Tabatabai, Interdisziplinäre Sektion Neuroonkologie, Zentrum für Neurologie und Klinik für Neurochirurgie, Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Universitätsklinik Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Zentrum für Neuroonkologie, Südwestdeutsches Tumorzentrum Tübingen-Stuttgart, Universitätsklinik Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Zentrum für Personalisierte Medizin, Eberhard Karls Universität Tübingen, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), DKFZ Partnerstandort Tübingen. F. Meier, Hauttumorzentrum am Universitäts KrebsCentrum Dresden, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden.

Most patients with malignant melanoma will eventually experience a progression of their disease to the central nervous system (CNS). Occasionally, CNS metastases are even present at primary diagnosis of a melanoma. Until very recently, these patients were excluded from clinical trials. Consequently, evidence-based data are rare for guiding clinical practice. Yet, recent developments in the field of targeted therapies and immune checkpoint inhibition suggest potential benefit for CNS metastases, too. Interdisciplinary synergistic research efforts are necessary for a further and enduring clinical and scientific progress in this field.

Keywords: *CNS metastases, melanoma, targeted therapy, immune checkpoint inhibition*

