ZNS-Metastasen – eine interdisziplinäre Herausforderung

Joachim Steinbach^a Dirk Vordermark^b Ralf Gutzmer^c

^a Dr. Senckenbergisches Institut für Neuroonkologie, Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie, Frankfurt/M.,

^b Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Halle (Saale),

^c Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland

Neuroonkologie: Wo stehen wir bei ZNS-Befall?

Hirnmetastasen sind trotz intensiver multimodaler Behandlung mit einer hohen Morbidität und einer schlechten Prognose assoziiert. Sie rufen schwerwiegende physische, kognitive und psychische Symptome wie neurologische und kognitive Defizite, Persönlichkeits- und Stimmungsänderungen, epileptische Anfälle, Kopfschmerzen, Verwirrtheit und Übelkeit/Erbrechen hervor.

In den USA werden jährlich über 100 000 Patienten neu mit Hirnmetastasen diagnostiziert [1]. Das Bronchialkarzinom als häufigster Tumor ist für die Hälfte aller Hirnmetastasen verantwortlich, gefolgt vom Mammakarzinom mit knapp 10% und dem malignen Melanom mit knapp 3% aller Hirnmetastasen. Das maligne Melanom ist ein Tumor mit hohem Zentralnervensystem(ZNS)-Tropismus und nimmt beim Risiko für Hirnmetastasen (etwa 50%) den 1. Platz vor dem Bronchialkarzinom (etwa 30%) und dem Mammakarzinom (etwa 20%) ein. Die Zeit von der Diagnose des Primärtumors bis zur Diagnose einer Hirnmetastase ist beim Bronchialkarzinom mit rund 2 Monaten relativ kurz, während das Intervall beim Melanom durchschnittlich 36 Monate und beim Mammakarzinom 23 Monate beträgt.

Prognose-Scores

Die S2-Leitlinie der Deutschen Neurologischen Gesellschaft zur Diagnostik und Therapie solider Hirnmetastasen empfiehlt, bei allen Therapieentscheidungen Risiken und Nutzen abzuwägen und den Allgemeinzustand und neurologischen Zustand in das Therapiekonzept mit einzubeziehen [2]. Die Leitlinie verwendet die 3 Prognoseklassen der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) [3]. Mittlerweile existiert ein erweiterter Prognose-Score (graded prognostic assessment, GPA), der auch die Anzahl der Hirnmetastasen zur Prognoseabschätzung mit einbezieht (Abb. 1) [4]. Dieser GPA-Score wurde für mehrere Tumorentitäten spezifiziert und aktuell validiert [5].

Kriterien für die Therapieauswahl

Bei der palliativen Therapie von Hirnmetastasen stehen laut S2-Leitlinie lokale Kontrolle im Gehirn, Lebensqualität und neurokognitive Funktion im Vordergrund [2]. Therapieoptionen sind Neurochirurgie, Radiochirurgie, Ganzhirnbestrahlung und medikamentöse Therapie. Anzahl, Lokalisation und Größe der Hirnfiliae, Präsenz einer Meningeosis, Ausmaß extrakranieller Metastasen, Wachstumsdynamik der Metastasen und prognostische Faktoren wie Performance-Status und Alter bestimmen das therapeutische Vorgehen. Die Hirnmetastasierung wird zum einen nach dem Befallsmuster in parenchymatöse und leptomeningeale Metastasen differenziert, zum anderen nach dem quantitativen Muster, d.h., ob eine solitäre Hirnmetastase ohne extrazerebrale Erkrankungsaktivität oder eine singuläre Hirnmetastase mit extrazerebraler Metastasierung vorliegt. Letzteres ist bei rund 50% der Patienten der Fall. Auch die Anzahl der Metastasen (Oligometastasierung <3 oder <5 und multiple Metastasierung >3 oder >5, maximale Anzahl der Metastasen je nach nationalen Leitlinien) ist entscheidend, ob eine lokale Technik, eine Ganzhirnbestrahlung (whole brain radiation therapy, WBRT) und/oder eine systemische Therapie initiiert wird. Die Auswahl der Chemotherapie zur Behandlung der Hirnmetastasen sollte grundsätzlich dem gleichen Protokoll entsprechen, das auch bei der Behandlung der Organmetastasen desselben Primärtumors eingesetzt wird.

Für einen neurochirurgischen Eingriff sprechen große raumfordernde Läsionen, superfizielle Lage, progressive neurologische Symptome oder symptomatische Läsionen sowie eine unklare Diagnose. Für einen radiochirurgischen Eingriff sprechen Oligometastasierung, Läsionen in schwer erreichbaren Regionen und die Möglichkeit des ambulanten, minimal invasiven Vorgehens. Von einer konsolidierenden Ganzhirnbestrahlung können vor allem Patienten mit einer hohen Erkrankungslast und Symptomen profitieren, allerdings mit dem Risiko einer akuten und späten Neurotoxizität. Aktuell besteht der Trend, eine überschaubare Anzahl von Metastasen lokal zu behandeln und die Ganzhirnbestrahlung zurückzuhalten.

RPA-Score (Recursive Partitioning Analysis)	
Klasse I	Alter <65 Jahre, KPS ≥70, kontrollierter Primärtumor, keine extrakraniellen Metastasen
Klasse II	alle Patienten, die nicht Klasse I oder III zugeordnet werden können
Klasse III	KPS <70

GPA-Score (Graded Prognostic Assessment)			
Score	0	0,5	1,0
Alter (Jahre)	>60	50–59	<50
KPS	<70	70–80	90–100
Anzahl Hirnmetastasen	>3	2–3	1
Extrakranielle Metastasen	ja	–	nein

KPS = Karnofsky Performance-Status

Abb. 1. Der neue Prognose-Score GPA berücksichtigt im Vergleich zum RPA-Score auch die Anzahl der Metastasen (modifiziert nach [4]).

Ausblick

Die Diagnostik und Behandlung von Hirnmetastasen stellt heute eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Zukünftig können Neuroonkologische Tumorzentren im Rahmen eines Onkologischen Zentrums zertifiziert werden. Dabei ist eine alleinige Zertifizierung eines Neuroonkologischen Tumorzentrums ohne ein von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifiziertes Onkologisches Zentrum gegenwärtig nicht möglich.

Stereotaxie in der Therapie von ZNS-Metastasen?

Die stereotaktische Radiotherapie (stereotactic radiosurgery, SRS; Radiochirurgie) ist hocheffektiv in der lokalen Kontrolle von Hirnmetastasen und mindestens gleichwertig zur Operation. Die lokalen Therapiemodalitäten müssen jedoch vor dem Hintergrund der oft kurzen Überlebenszeit von Patienten mit Hirnmetastasen beurteilt werden. Der funktionelle Status der Patienten wurde in Studien oft nur alle 3 Monate erhoben. Das ist insbesondere bei Melanompatienten mit einem kurzen medianen Gesamtüberleben ein Problem. In einem monozentrischen Kollektiv von Melanompatienten mit Hirnmetastasen betrug das Gesamtüberleben 3,9 Monate ab Diagnose und in einem multizentrischen Kollektiv 5,0 Monate in Abhängigkeit von der Anzahl der Hirnmetastasen und dem Serum-Laktatdehydrogenase-Spiegel [6, 7].

Lebensqualität entscheidend

Bei Patienten mit Hirnmetastasen geht es darum, die Lebensqualität und die neurokognitiven Funktionen, die durch die zerebrale Manifestation und Komplikationen der Grunderkrankung sowie durch unerwünschte Therapiefolgen stark eingeschränkt sein können, möglichst lange zu erhalten. Eine große prospektive Stu-

die mit 151 Patienten (90 Bronchialkarzinome, 25 Mammakarzinome, 12 Melanome), die sich wegen multipler Hirnmetastasen einer palliativen Ganzhirnbestrahlung unterziehen mussten, bestätigte die Verschlechterung der Lebensqualität 3 Monate nach der Radiotherapie, vor allem die Verschlechterung der allgemeinen und körperlichen Funktionen [8]. Die Lebensqualität wurde mit dem Kurzfragebogen QLQ-C15-PAL und dem Hirnmodul BN20 erhoben.

Bei multiplen symptomatischen Hirnmetastasen empfiehlt die neue S3-Leitlinie «Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms», Patienten, die eine Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten haben, eine palliative Bestrahlung des ganzen Gehirns anzubieten [9]. Bei begrenzter Hirnmetastasierung empfiehlt die Leitlinie, eine Operation oder stereotaktische Einzelzeitbestrahlung einzusetzen. Beide Optionen verbessern die lokale Tumorkontrolle und können das Überleben von Patienten mit singulären Hirnmetastasen möglicherweise verlängern.

Stereotaktische Radiotherapie

Die stereotaktische Applikation einzelner hoher Strahlendosen mittels eines Linearbeschleunigers (Gamma-Knife, X-Knife oder Cyber-Knife) wird zunehmend in der Therapie von Hirnmetastasen als Alternative zur neurochirurgischen Resektion eingesetzt. Die Strahlendosen liegen je nach Verfahren bei 18–20 Gy. Mit dieser Hochpräzisionsbestrahlung ist ein steiler Dosisabfall vom Zielvolumen zum umgebenden Normalgewebe möglich, sodass ein kleiner Herd im Kreuzfeuer vieler Strahlenfelder liegt, und langfristige lokale Kontrollen sind mit dieser Methode belegt. So ergab eine X-Knife-Radiochirurgie von 1569 Läsionen bei 619 Patienten eine lokale Kontrollrate von 82% nach 1 Jahr und von 72% nach 2 Jahren (Abb. 2) [10].

Der Stellenwert der adjuvanten Ganzhirnbestrahlung nach fokaler Behandlung ist noch nicht geklärt. In der prospektiven Studie EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) 22952-26001 mit 359 Patienten mit stabilen oder asymptomatischen soliden Tumoren und 1–3 Hirnmetastasen (5% Melanom) verringerte die adjuvante Ganzhirnbestrahlung nach Radio- oder Neurochirurgie zwar die Raten der intrakraniellen Rezidive und neurologischen Mortalität, sie verbesserte jedoch weder die funktionelle Unabhängigkeit noch das Gesamtüberleben (10,9 vs. 10,7 Monate mit oder ohne WBRT) [11]. Aktuell wird in einer laufenden prospektiven Studie für verschiedene Subgruppen von Melanompatienten (z.B. Alter, Geschlecht, 1 oder >1 Hirnmetastase, extrakranielle Metastasen) untersucht, ob eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung im Vergleich zu Best Supportive Care nach Operation und/oder stereotaktischer Radiotherapie das Tumorgeschehen lokal kontrollieren kann [12].

Moderne Konzepte

Da die postoperative stereotaktische Radiotherapie von Metastasen die lokale Kontrolle erhöhen kann, ist ein Verzicht auf eine Ganzhirnbestrahlung möglich. Das Konzept Operation plus postoperative adjuvante oder additive stereotaktische Radiotherapie überzeugte bisher jedoch nicht [13]. Insgesamt 47 Patienten mit Hirnmetastasen (14% Melanom) erhielten eine adjuvante bzw. additive Einzelzeitbestrahlung mit 8–20 (Median 10) Gy der Resektionshöhle bzw. des Resttumors mit jeweils 2 mm Sicherheits-

Abb. 2. Langzeitergebnisse der X-Knife-Radiochirurgie von Hirnmetastasen (modifiziert nach [10]).

saum. Die lokale Kontrollrate war mit 85% nicht höher als mit alleiniger stereotaktischer Radiotherapie. Die Größe der Metastase ($\leq$ bzw. >3 cm) spielte für die lokale Kontrolle eine entscheidende Rolle.

Die Kombination stereotaktische Radiotherapie plus Ipilimumab wurde in einer prospektiven Kohorte von 77 Melanompatienten, deren limitierte Hirnmetastasierung zwischen 2002 und 2010 radiochirurgisch behandelt wurde, retrospektiv ausgewertet [14]. Insgesamt 27 (35%) Patienten erhielten Ipilimumab. Das mediane Gesamtüberleben verlängerte sich von 4,9 Monaten mit alleiniger Radiochirurgie auf 21,3 Monate mit Radiochirurgie plus Ipilimumab und das 2-Jahres-Überleben verlängerte sich von 19,7 auf 47,2% (Abb. 3).

Ausblick

Patienten mit einer lokal limitierten Hirnmetastasierung profitieren von einer lokalen Radiotherapie. Eine allgemeingültige Definition von «lokal limitiert» existiert bisher allerdings nicht. Im Kontext der neuen Therapieoptionen wie der Immuntherapie bzw. der zielgerichteten Therapie muss die lokale Therapie von Hirnmetastasen neu bewertet, d.h., die Integration der stereotaktischen Radiotherapie in Konzepte mit systemischen Therapien und Ganzhirnbestrahlung weiter untersucht werden.

Paradigmenwechsel in der Therapie von Hirnmetastasen beim Melanom?

Die medikamentöse Therapie von Hirnmetastasen ist mit den neuen Therapieoptionen in den Fokus gerückt. Aufgrund der insgesamt begrenzten Wirksamkeit der zytotoxischen Systemtherapien empfiehlt die neue Melanom-S3-Leitlinie, die Immuntherapie bzw. zielgerichtete Therapie als Optionen zu überprüfen.

Abb. 3. Verlängerung des Überlebens mit Radiochirurgie plus Ipilimumab im Vergleich zur alleinigen Radiochirurgie (modifiziert nach [14]).

Zytotoxische Therapie

Die Blutgefäße in Tumoren ähneln den Blutgefäßen außerhalb des ZNS – die den Tumor versorgenden Kapillaren haben eher eine «Blut-Tumor-Schranke» als eine Blut-Hirn-Schranke [15]. Temozolomid und Fotemustin sind als liquorgängige Medikamente grundsätzlich im Gehirn wirksam. In einer Phase-II-Studie mit 117 therapienaiven Melanompatienten mit Hirnmetastasen (ein Viertel hatte mehr als 4 Hirnfiliae) erreichten 29% der Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung (SD), 6% eine partielle Remission (PR) und 1% eine komplette Remission (CR) [16]. Die Kombination Fotemustin plus WBRT verzögerte im Vergleich zu Fotemustin allein in einer Phase-III-Studie mit 76 Melanompatienten mit Hirnmetastasen zwar signifikant die zerebrale Progression, allerdings ohne dass die Kombination einen signifikanten Einfluss auf das objektive Ansprechen und das Gesamtüberleben hatte [17]. Das Auftreten von Hirnfiliae scheint sich bei Melanompatienten durch liquorgängige Medikamente zu verzögern: Fotemustin und Temozolomid (jeweils vs. Dacarbazin) verlängerten die Zeit bis zur Hirnmetastasierung [18, 19].

Immuntherapie

Der vollständig humanisierte Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab (CTLA = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4) ist seit Juli 2011 zur Behandlung von Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom zugelassen. In der Ipilimumab-Zulassungsstudie hatten 10–15% der insgesamt 676 vorbehandelten Patienten eine stabile Hirnmetastasierung [20]. Das Gesamtüberleben mit Ipilimumab allein betrug 10,1 Monate (Hazard Ratio (HR) Ipilimumab vs. gp100 (glycoprotein 100) 0,66; $p = 0,003$). Zwischen den beiden Ipilimumab-Gruppen (Ipilimumab allein und Ipilimumab plus gp100) bestand kein Unterschied (HR 1,04; $p = 0,76$). Die Subgruppen-Analyse ergab ein vergleichbares Ansprechen von Pati-

enten mit Hirnmetastasen und mit extrakraniellen Metastasen (Ipilimumab plus gp100 HR 0,70 und Ipilimumab allein HR 0,76) [21].

Das ZNS ist zwar ein immunprivilegiertes Organ und als solches dem ungehinderten Zugriff des Immunsystems entzogen, aktivierte CD4+-Zellen und natürliche Killerzellen (NK-Zellen) sind jedoch in der Lage, die Blut-Liquor- und die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden [22]. Das Immuntherapeutikum war in Studien insbesondere bei nicht steroidpflichtigen Patienten mit asymptomatischen und kleinen Hirnmetastasen wirksam [23, 24]. So ergab die retrospektive Analyse einer Phase-II-Studie, in der auch Patienten mit asymptomatischen Hirnfiliae (n = 12) mit Ipilimumab behandelt werden konnten, für diese Patienten ein Gesamtüberleben von 14 (2,7–56,4+) Monaten [23]. In einer prospektiven Phase-II-Studie mit 72 Melanompatienten erreichten 11 von 15 Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen, die 4 Dosierungen mit Ipilimumab (komplette Induktion) erhielten, eine lokale Tumorkontrolle im Gehirn und 14 von 15 Patienten eine Tumorkontrolle außerhalb des Gehirns [25]. Die objektive Ansprechrate und das Plateau beim Überleben auch bei steroidpflichtigen Patienten weisen darauf hin, dass die Wirksamkeit mit gleichzeitiger Gabe von Steroiden zwar geringer ist, die immun-suppressive Wirkung der Steroide die Immuntherapie jedoch nicht gänzlich unwirksam macht (Abb. 4).

Die Kombinationen Ipilimumab plus Chemotherapie oder Ipilimumab plus lokale Radiotherapie werden zurzeit in Studien untersucht. Bisherige Untersuchungen zeigten, dass unter Ipilimumab plus Fotemustin (n = 86) 10 von 20 vorbehandelten Melanompatienten mit Hirnmetastasen eine Krankheitskontrolle erreichten [26]. Für die Kombination Ipilimumab plus lokale Radiotherapie wird ein absopaler Effekt, der wahrscheinlich durch die Aktivierung des Immunsystems ausgelöst wird, diskutiert, d.h., bei Bestrahlung eines Tumorbereiches reagieren auch Metastasen in anderen Körperregionen. Mittlerweile gibt es für die Synergie Ipilimumab und Bestrahlung mehrere Fallberichte [26, 27].

Zielgerichtete Therapie

In einer Phase-I-Studie zeigte sich unter dem noch in klinischer Entwicklung befindlichen BRAF-Inhibitor Dabrafenib kein klinisch relevanter Unterschied bei den Behandlungsverläufen zwischen Patienten mit und ohne Hirnmetastasen, die mittlere Überlebenszeit war mit Hirnmetastasen etwas schlechter (4,2 vs. 5,5 Monate) [28]. In der Phase-II-Studie BREAK-MB wurden 172 Melanompatienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen mit Dabrafenib behandelt [29]. Eine stabile Steroidtherapie war erlaubt. Bei Vorliegen der BRAF-V600E-Mutation betrug die Gesamtansprechrate der Hirnmetastasen (CR + PR) unabhängig von einer lokalen Vortherapie 39% (Kohorte A) bzw. 31% (Kohorte B), das mediane progressionsfreie Überleben betrug 4 Monate (Abb. 4). Patienten mit einer V600K-Mutation sprachen dagegen schlechter an (7% bzw. 22%). Das Gesamtüberleben der behandelten Patienten betrug im Median mehr als 8 Monate und war damit etwa doppelt so lang wie bei historischen Kontrollen. In der Phase-III-Studie BREAK-3 erreichten unter Dabrafe-

Abb. 4. Gesamtüberleben unter Ipilimumab von Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen (Kohorte A) und Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen und Steroidgabe (Kohorte B) (modifiziert nach [24]).

nib 47% der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ohne Hirnmetastasen eine Krankheitsstabilisierung, das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,7 Monate [30].

Der BRAF-Inhibitor Vemurafenib (Zelboraf®) ist seit Februar 2012 zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und nachgewiesener V600-BRAF-Mutation zugelassen. Ein Therapieversuch mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib scheint auch bei Melanompatienten mit ungünstiger Prognose gerechtfertigt, wie eine Pilotstudie an 24 steroidpflichtigen Melanompatienten mit symptomatischen Hirnfiliae (Median 4 Hirnmetastasen) zeigte [31]. Insgesamt 68,4% der Patienten erreichten eine Stabilisierung und 15,8% eine partielle Remission. Die mediane Ansprechdauer betrug 4,4 Monate. Die Wirksamkeit von Vemurafenib bei melanombedingten Hirnmetastasen wird derzeit noch in einer klinischen Phase-II-Studie geprüft.

Ausblick

Zurzeit findet ein Paradigmenwechsel hin zu einem größeren Stellenwert der medikamentösen Therapie statt, da neue Substanzen wie Anti-CTLA-4-Antikörper und BRAF-Inhibitoren auch bei Patienten mit Hirnmetastasen wirksam sind. Es herrscht jedoch noch Unklarheit über die optimale Kombination bzw. Sequenz von medikamentöser Therapie und lokalem Verfahren.

Disclosure Statement

Die Autoren waren Referenten beim «3. Interdisziplinären Expertenforum Hautkrebs», das von Bristol-Myers Squibb veranstaltet und unterstützt wurde.

Literatur

- Gavrilovic IT, Posner JB: Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol* 2005; 75:5–14.
- Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Solide Hirnmetastasen. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/043, Stand: 01.10.2008; gültig bis 01.10.2013.
- Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al.: Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745–751.
- Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, et al.: A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: An analysis of 1960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:510–514.
- Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al.: Summary report on the graded prognostic assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012;30:419–425.
- Bormann C, Fiedler E, Marsch W, et al.: Hirnmetastasen des malignen Melanoms: Einfluss von Lokaltherapie und Systemtherapie auf das Gesamtüberleben. *Strahlenther Onkol* 2012;188(suppl 1):79.
- Eigentler TK, Figl A, Krex D, et al.: Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2011;117:1697–1703.
- Steinmann D, Paelecke-Habermann Y, Geinitz H, et al.: Prospective evaluation of quality of life effects in patients undergoing palliative radiotherapy for brain metastases. *BMC Cancer* 2012;12:283–293.
- S3-Leitlinie «Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms», Version 1.0, Januar 2013, www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-024OL.html.
- Swinson BM, Friedman WA: Linear accelerator stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors: 17 years of experience at the University of Florida. *Neurosurgery* 2008;62:1018–1031.
- Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al.: Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952–26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29:134–141.
- Fogarty G, Morton RK, Vardy J, et al.: Whole brain radiotherapy after local treatment of brain metastases in melanoma patients – a randomised phase III trial. *BMC Cancer* 2011;11:142–150.
- Hartford AC, Paravati AJ, Spire WJ, et al.: Postoperative stereotactic radiosurgery without whole-brain radiation therapy for brain metastases: potential role of preoperative tumor size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:650–655.
- Knisely JP, Yu JB, Flanigan J, et al.: Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg* 2012;117:227–233.
- Deeken JF, Löscher W: The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses. *Clin Cancer Res* 2007;13:1663–1674.
- Agarala SS, Kirkwood JM, Gore M, et al.: Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2004;22:2101–2107.
- Mornex F, Thomas L, Hauschild A, et al.: A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res* 2003;13:97–103.
- Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al.: Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118–1125.
- Chiarion-Sileni V, Guida M, Ridolfi L, et al.: Central nervous system failure in melanoma patients: results of a randomised, multicentre phase 3 study of temozolomide- and dacarbazine-based regimens. *Br J Cancer* 2011;104:1816–1821.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711–723.
- Lebbe C, McDermott DF, Robert C, et al.: Ipilimumab improves survival in previously treated advanced melanoma patients with poor prognosis factors: subgroup analyses from a phase III trial. *Ann Oncol* 2010;21:401, abstr 13240.
- Prins RM, Vo DD, Khan-Farooqi H, et al.: NK and CD4 cells collaborate to protect against melanoma tumor formation in the brain. *J Immunol* 2006;177:8448–8455.
- Weber JS, Amin A, Minor D, et al.: Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase II trial. *Melanoma Res* 2011; 21:530–534.
- Margolin K, Ernstthoff MS, Hamid O, et al.: Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase-2 trial. *Lancet Oncol* 2012;3:459–465.
- Di Giacomo AM, Ascierto PA, Pilla L, et al.: Ipilimumab and fotemustine in patients with advanced melanoma (NIBIT-M1): an open-label, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:879–886.
- Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al.: Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012;366:925–931.
- Stamell EF, Wolchok JD, Gnatic S, et al.: The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:293–295.
- Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, et al.: Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2012;379:1893–1901.
- Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al.: Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1087–1095.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al.: Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAFV600E-mutated melanoma. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Meeting 2012; abstr LBA8500.
- Dummer R, et al.: Open-label pilot study of vemurafenib in previously treated metastatic melanoma (mM) patients (pts) with symptomatic brain metastases (BM). European Society for Medical Oncology (ESMO) Meeting 2012;abstr 2720.