



Technische Universität München, Fakultät für Medizin

Retrospektive Analyse möglicher neuer Prognosefaktoren im Rahmen von operierten Hirnmetastasen

Dennis Cem Thunstedt

Vollständiger Abdruck der von der
Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfende/-r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Jens Gempt
2. apl. Prof. Dr. Gerhard Rammes

Die Dissertation wurde am 10.02.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die
Fakultät für Medizin am 09.08.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1. Abkürzungsverzeichnis | 3 |
| 2. Einleitung | 5 |
| 2.1 Epidemiologie | 5 |
| 2.2 Ätiologie..... | 5 |
| 2.3 Klinik & Lokalisation..... | 6 |
| 2.4 Diagnostik | 6 |
| 2.5 Therapie..... | 8 |
| 2.6 Prognose | 11 |
| 2.7 Prognosegraduierung..... | 13 |
| 2.7.1 Der Charlson Comorbidity Index | 13 |
| 2.7.2 Karnofsky-Performance-Status Scale (KPSS) & Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) | 15 |
| 2.7.3 Metastasenspezifische Skalen: RTOG-RPA, GPA & DS-GPA..... | 16 |
| 3. Problemstellung..... | 18 |
| 4. Material und Methodik..... | 19 |
| 5. Ergebnisse | 22 |
| 5.1 Patientencharakteristika | 22 |
| 5.2 Krankheitscharakteristika..... | 23 |
| 5.2.1 Grunderkrankung | 23 |
| 5.2.2 Histologie | 25 |
| 5.2.3 Lokalisation..... | 25 |
| 5.2.4 Anzahl | 25 |
| 5.2.5 Therapie..... | 26 |
| 5.3 Aktivitätsindices..... | 26 |
| 5.3.1 Karnofsky Index und ECOG | 26 |
| 5.3.2 CCI-Index & Komorbiditäten | 27 |
| 5.4 Metastasen Scores | 29 |
| 5.4.1 GPA..... | 29 |
| 5.4.2 RTOG-RPA..... | 30 |
| 5.5 Auswertung Überleben & Prognose..... | 30 |
| 5.5.1 Gesamt - und progressionsfreies Überleben..... | 30 |

| | |
|---|----|
| 5.5.2 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben anhand ausgewählter Variablen | 34 |
| 5.5.3 ACCI und Einfluss von Anzahl der Metastasen auf das Gesamtüberleben ... | 37 |
| 5.5.4 ACCI und Einfluss von Tumorentität auf das Gesamtüberleben | 37 |
| 5.5.5 ACCI und Einfluss von präoperativen Paresen bei Metastasen auf das Gesamtüberleben | 37 |
| 5.5.6 ACCI und Einfluss von Chemotherapie auf das Gesamtüberleben | 37 |
| 5.5.7 ACCI und Auswirkungen extrakranieller Metastasen auf das Gesamtüberleben | 38 |
| 5.5.8 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben anhand der Prognose- und Aktivitätsindizes | 38 |
| 5.6.9 Grenzwertermittlung der Prognose – und Aktivitätsindizes | 42 |
| 6. Diskussion | 43 |
| 6.1 Synopsis der Fragestellung | 43 |
| 6.2 Synopsis der Ergebnisse | 44 |
| 6.3 Allgemeine deskriptive Daten und Vergleich mit der Literatur | 44 |
| 6.4 Überlebenszeiten, Prognosefaktoren und Vergleich mit der Literatur | 44 |
| 6.4.1 Ergebnisse anhand von Aktivitätsindizes und Vergleich mit Literatur | 45 |
| 6.4.2 Ergebnisse der Metastasen-Scores und Vergleich mit der Literatur | 46 |
| 6.4.3 Ergebnisse von CCI, ACCI und Vergleich mit der Datenlage | 46 |
| 6.5 Limitation | 48 |
| 7. Zusammenfassung und Ausblick | 50 |
| 8. Abbildungsverzeichnis | 51 |
| 9. Tabellenverzeichnis | 52 |
| 10. Literaturverzeichnis | 53 |
| 11. Danksagung | 69 |

1. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|---|
| ACCI | Age-adjusted/Alteradjustierter Charlson Comorbidity Index |
| AEG | Esophagogastric junction/gastroösophageale Übergang |
| ALK | Anaplastische lymphomkinase |
| B | Quotenverhältnis |
| BC | Bronchialcarcinoma/Bronchialkarzinom |
| BM | Brain metastases/Hirnmetastasen |
| CCI | Charlson Comorbidity Index |
| COPD | Chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| CT | Computertomographie |
| CUP | Cancer of unknown primary |
| Df | Degree of freedom |
| DGN | Deutsche Gesellschaft für Neurologie |
| DS-GPA | Diagnosis-specific GPA |
| DWI | Diffusion Weight Imaging |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor |
| EKG | Elektrokardiographie |
| FDG | Fluor-desoxy Glucose |
| FLAIR | Fluid attenuated inversion recovery |
| Gd | Gadolinium |
| GIT | Gastrointestinale Tumore |
| GPA | Graded Prognostic Assessment |
| HF-SRT | Hypofractionated-stereotactic radiotherapy |
| HER-2 | Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 |
| HR | Hazard Ratio |
| HS-WBRT | Hippocampus-sparing whole brain radiotherapy |
| IQR | Interquartilsabstand |
| IR-GRE | Inversion Recovery Fast Gradient Echo |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| KI | Konfidenzintervall |
| KM | Kontrastmittel |
| KPSS | Karnofsky-Performance-Status Scale |
| MRT | Magnetresonanztomographie |

| | |
|----------|--|
| NOS | Not Otherwise Specified |
| NSCLC | Non-small-cell lung cancer |
| OG | obere Grenze |
| OS | Overall survival/Gesamtüberleben |
| PD-1 | Programmed cell death protein 1 |
| PET-CT | Positronen-Emission-Tomographie |
| PFS | Progression-free survival/Progressionsfreies Überleben |
| RANO | Response assessment in neuro-oncology |
| ROC | Receiver Operating Characteristic |
| RTOG-RPA | Radiation Oncology Group Recursive Partition Analysis |
| SCLC | Small-cell lung cancer |
| SD | Standard-deviation/Standardabweichung |
| SE | Standard error/Standardfehler |
| SPSS | Statistical Package for the Social Sciences |
| SRS | Stereotactic radiosurgery/Stereotaktische Radiochirurgie |
| SRT | Stereotactic radiotherapy/Stereotaktische radiotherapie |
| TN | Triple-negativ |
| u.a. | unter anderem |
| UG | untere Grenze |
| VEGF | Vascular Endothelial Growth Factor |
| WBRT | Whole brain radiotherapy/Ganzhirnbestrahlung |
| ZNS | zentrales Nervensystem |

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie

Von Hirnmetastasen (BM) wird gesprochen, wenn sich ein malignes Grundleiden in dem Gehirn ansiedelt (Achrol et al. 2019). Hirnmetastasen bedeuten weiterhin eine Herausforderung im klinischen Alltag, sind häufiger bei fortgeschrittener systemischer Tumorerkrankung zu sehen und haben eine schlechte Prognose (Cagney et al. 2017; Lowery & Yu 2017). Allerdings haben sich in der systemischen Therapie neue Ansätze etabliert, die Hoffnung auf eine Verlängerung der Überlebenszeit geben (Johung et al. 2016). Allgemein gesprochen werden im Laufe des Lebens fast 25% der malignen Tumorerkrankungen im ZNS gefunden (Barnholtz-Sloan et al. 2004). Die Inzidenz beträgt ca. 24.000 jährlich (Cagney et al. 2017). Beobachtet werden zerebrale Metastasen vorwiegend beim männlichen Geschlecht, in der fünften Lebensdekade sowie bei Afroamerikanern (Barnholtz-Sloan et al. 2004).

2.2 Ätiologie

Es zeigen sich diese insbesondere beim Malignen Melanom, dem Nierenzellkarzinom, Mammakarzinom und dem Bronchialkarzinom (BC) zerebrale Metastasen, wobei in bis zu 15% der Fälle ein Primarius unklaren Ursprungs (CUP) zugrunde liegt (Ostrom et al. 2018). Was die Häufigkeitsverteilung dieser Primarien angeht, zeigt sich das Bronchialkarzinom am häufigsten, in absteigender Häufigkeit gefolgt vom Malignen Melanom, dem Mamma – und Nierenzell - sowie dem kolorektalen Karzinom (Barnholtz-Sloan et al. 2004; Salvati et al. 2018). Zu betonen ist das Überwiegen des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) verglichen zum kleinzelligen Typ (SCLC) bei Lungentumoren (Shibahara et al. 2018). Auf molekularer Ebene zeigt sich eine vermehrte Neigung zerebraler Metastasierung bei nachgewiesener Mutation des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR) oder der anaplastischen Lymphomkinase-1 (ALK-1) Mutation beim Bronchialkarzinom (BC) und HER-2 Mutation sowie Triple-negative (TN) Form des Mammakarzinoms (Hung et al. 2014; Rangachari et al. 2015; Toyokawa et al. 2015). Jedoch ist hervorzuheben, dass sich die molekularen Marker im Verlauf vom Primarius entfremden können (Brastianos et al. 2015). Diese Marker finden sich unter anderem in Indizes zur Prognoseabschätzung wieder (Sperduto et al. 2012, 2017).

Was die Mechanismen der Metastasierung angeht, wurden folgende Erkenntnisse erbracht: In einer Arbeit von Berghoff und Kollegen zeigten sich vorwiegend vaskuläre,

restriktive und diffuse Ausbreitungstendenzen. Nur 50% der Fälle zeigen ein klar abgrenzbares Wachstum (Berghoff et al. 2013). In anderen Studien zeigte sich sogar vermehrt ein infiltratives bis hin zum „pseudogliomatös“-diffusen Tumorwachstum (Baumert et al. 2006; Neves et al. 2001). Darüber hinaus ließ eine Arbeit von Kienast und Baumgarten et al. die Filialisierung in Echtzeit darstellen, bei denen eine verlangsamte Tumorzellmigration mit einer Extravasation von Filiae und anschließender Migration in den perivaskulären Raum und Kooption einherging. Während bei Malignen Melanomen insbesondere die eben aufgeführten Mechanismen eine Rolle spielen, war beim Bronchialkarzinom die Angiogenese im Mittelpunkt. (Kienast et al. 2010)

2.3 Klinik & Lokalisation

Auf die Frage, welche Symptome bei zerebralen Filiae imponieren, so zeigen sich in der Mehrheit der Fälle unspezifisch-diffuse Kopfschmerzen. Weitere Symptome sind, je nach Lokalisation, Paresen oder Sensibilitätsstörungen. Auch können Filiae zu epileptischen Anfällen oder zu Zeichen erhöhten Hirndrucks führen. (Ruscalleda et al. 1978) Ferner zeigt sich, dass initial diagnostizierte Metastasen im ZNS häufiger symptomatisch auffallen als Filiae, die zeitgleich zum Primarius diagnostiziert werden. Interessanterweise treten diese sog. „frühreife“ Metastasen vermehrt beim Bronchialkarzinom auf (Shibahara et al. 2018). Wenn über die Lokalisation zerebraler Filiae gesprochen wird, dann finden sich diese bevorzugt im Frontallappen, gefolgt vom Parietallappen, teilweise auch im Kleinhirn (Sampson et al. 1998; Schackert et al. 2001) oder seltener in der Sellaregion gefunden: Letzteres ist insbesondere durch einen Hypopituitarismus sowie Hemianopsien gekennzeichnet (Javanbakht et al. 2018).

Zusammengefasst findet sich je nach Lokalisation ein buntes Bild, welche die Aktivitätsbemessung und somit therapeutische Entscheidungen beeinflussen kann (Weller et al. 2015).

2.4 Diagnostik

Wie soeben angeführt, zeigen zerebrale Metastasen unspezifische Symptome. Dies unterstreicht die Tatsache, dass die perioperative neurologische Untersuchung unentbehrlich ist, zumal diese auch zur Verlaufsbeurteilung dient. In der apparativen Diagnostik spielt insbesondere die zerebrale multimodale Bildgebung eine zentrale Rolle. Diese dient zur Einordnung des Verdachts, zur Abgrenzung zu anderen Differentialdiagnosen und zur Planung weiterer Therapie. Im Notfall ist die CT-Bildgebung des Schädels, insbesondere unter dem zeitlichen Aspekt, zum Ausschluss bspw. einer intrakraniellen Blutung

oder Ischämie weiterhin Mittel der Wahl (Okada et al. 1992; Weisberg 1979). Eine native CT-Bildgebung ist bei BM unspezifisch und zeigt ggf. hypodense Läsionen. Anzumerken ist jedoch die genauere Beurteilung von Knocheninfiltrationen (Weller et al. 2014). Ähnlich zur MRT-Bildgebung können sich Filiae im CT als Läsionen mit ringförmiger Signalanhebung bei Kontrastmittelgabe von Gadolinium (Gd) darstellen (Ruscalleda et al. 1978). Die MRT-Bildgebung des Schädels mit Gd-haltigem Kontrastmittel (KM) zur initialen Befundung der Metastasen ist weiterhin aufgrund der besseren Sensitivität im Vergleich zur CT-Bildgebung Mittel der Wahl. Diese wird jedoch mit jodhaltigem Kontrastmittel durchgeführt. (Åkeson et al. 1995; Schellinger et al. 1999)

Meist zeigen sich suspekte Läsionen in der T1-Gewichtung hypointens mit ringförmigen KM-Enhancement und in der T2-Sequenz hyperintens. Begleitend findet sich häufig ein perifokales Ödem. (Russell et al. 1987) Als MRT-Standardprotokoll werden u.a. IR-GRE, T2 Spin-Echo mit Gd, FLAIR, DWI, T1 Nachkontrastsequenzen empfohlen (Kaufmann et al. 2020).

Zudem kann die DWI-Sequenz zur differentialdiagnostischen Abgrenzung von zerebralen Abszessen helfen, welche zwar auch ein ringförmige KM-Enhancement zeigen jedoch mit geringerer Diffusionsrestriktion als bei Metastasen (Desprechins et al. 1999).

Zur differentialdiagnostischen Einordnung hochgradiger Gliome (HGG) von zerebralen Metastasen erweist sich die Magnetresonanzspektroskopie als zielführend, bei welcher das Cholin/Kreatinin Verhältnis unter diesen geringer ist (Server et al. 2010).

Im Hinblick auf die zerebrale Bildgebung ist besonders erwähnenswert, dass nuklearmedizinische Verfahren eine wichtige Rolle spielen - insbesondere das PET-CT zum Staging der systemischen Grunderkrankung: Hier muss jedoch betont werden, dass das ¹⁸F-FDG-PET/CT wenig sensitiv und spezifisch ist (Manohar et al. 2013).

Sinnvoller ist das Aminosäure-PET, insbesondere zur differentialdiagnostischen Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und Strahlennekrose (Galldiks et al. 2012; Glaudemans et al. 2013). Gesichert wird die Diagnose mithilfe histopathologischer Untersuchung und ist insbesondere bei Patienten mit unklarem Primarius zur immunhistochemischen Einordnung relevant (Monzon & Koen 2010).

Handelt es sich um eine singuläre Läsion oder ist eine Resektion nicht indiziert, kann eine stereotaktisch-gesteuerte Biopsie erforderlich sein, welche meist komplikationsarm ist und einen hohen Erkenntnisgewinn verspricht. Insbesondere bei unklarer Läsion sollte eine Biopsie erwogen werden, da dies diagnose- und somit therapie relevant ist (Kreth et al. 2001; Patchell et al. 1990).

Zur Sprache bringen sollte man auch die Lumbalpunktion zum Ausschluss einer meningosis neoplastica. Dies ist insbesondere von therapeutischer und prognostischer Relevanz. Was die Nachsorge angeht, so wird laut aktueller Leitlinie eine Verlaufskontrolle alle drei Monate empfohlen, außer bei klinischen Anhaltspunkten für eine erneute bzw. notfallmäßige Bildgebung. (Weller et al. 2014)

2.5 Therapie

In folgendem Kapitel soll auf die Therapie zerebraler Metastasen eingegangen werden. Diese stützt sich auf drei grundlegende Säulen: Resektion, Strahlentherapie sowie systemische Tumorthherapie. (Weller et al. 2014)

Die Resektion mit adjuvanter Strahlentherapie, insbesondere bei singulären Metastasen, ist bezüglich gesamt (OS) - und progressionsfreiem Überleben (PFS) sowie Lebensqualität weiterhin erfolgsversprechend (Patchell et al. 1990; Vecht et al. 1993). Mithilfe der Neuronavigation kann eine gezielte Resektion erfolgen (Schackert et al. 2001). Bei größeren Tumoren (≥ 2 cm Durchmesser, ≥ 4 cm³) zeigt die Resektion mit Radiochirurgie (SRS), einen deutlichen Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen SRS, was die Annahme unterstreicht, dass eine Resektion bei diesen Läsionen Mittel der Wahl ist (Prabhu et al. 2017). Auch eine Resektion bei Rezidiven beispielsweise bei Melanomen kann die Gesamtüberlebensdauer günstig beeinflussen (Zacest et al. 2002).

Zweckmäßig ist eine mikroskopische Totalresektion, um die Tumorkontrolle zu verbessern bzw. die Rezidivrate zu reduzieren, jedoch sind die Daten nicht eloquente Tumoren übertragbar (Sankey et al. 2019; Yoo et al. 2009). Während die operative Entfernung für singuläre Metastasen, wie oben beschrieben, nützlich ist, zeigt sich auch bei Patienten mit multiplen Metastasen ein Vorteil, u.a. wenn sie gut zugänglich sind und die systemische Tumorerkrankung stabil ist (Salvati et al. 2018; Schackert et al. 2013). In Zusammenschau der aufgeführten Punkte bleibt weiterhin die Resektion vor allem bei singulären bzw. größeren ($> 2,5$ cm) Herden ein unentbehrlicher Therapieansatz, während neuere adjuvante Therapien z.B. SRS die Auswahl zunehmend bereichern (Mengue et al. 2020).

Zu diesen gehört als weitere Säule der Behandlung intrakranieller Metastasen die Strahlentherapie:

Die perkutane Ganzhirnstrahlentherapie (WBRT) wurde bisher standardmäßig angewandt. Eine Effektivität bei Hirnmetastasen wurde schon vor 40 Jahren gezeigt, auch postoperativ bei multiplen Metastasen (Aoyama et al. 2006; Cairncross et al. 1980; Schackert et al. 2001). Seither rückt die Anwendung der Ganzhirnbestrahlung vermehrt in den Hintergrund: Unter anderem, da neue randomisierte Studien die therapeutische Relevanz anzweifeln und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zeigen konnten.

(Kocher et al. 2011; Li & Brown 2017; Soffietti et al. 2013)

Eine Phase-III Studie hat gezeigt, dass bei Patienten mit bis zu 3 zerebralen Melanommetastasen eine adjuvante WBRT keinen Vorteil u.a. auf das Gesamtüberleben (OS) und Rezidivrate hat (Hong et al. 2019). Hinzu kommt das Risiko unerwünschter Nebenerscheinungen wie beispielsweise kognitive Defizite (Brown et al. 2013) oder Strahlennekrose (Galldiks et al. 2012). Ausgenommen hiervon ist die WBRT mit palliativem Therapieziel (Scharp et al. 2014) sowie eine Hippocampus-schonende WBRT (HS-WBRT) (Brown et al. 2020). Letztere zeigte sich sogar gegenüber WBRT bzgl. des OS und PFS nicht unterlegen. Bei fehlendem Nachweis von Hippocampus-nahen Läsionen sollte diese Modalität in Erwägung gezogen werden. Grund hierfür ist das günstige Nebenwirkungsprofil der HS-WBRT und eine Wirksamkeit von Memantin bei postradiogenen kognitiven Defiziten. (Brown et al. 2020)

Zusammenfassend zeigt sich insgesamt eine zunehmend ablehnende Haltung gegenüber WBRT bei zerebraler Metastasierung, insbesondere unter dem Gesichtspunkt wachsender individualisierter systemischer Verfahren und neuer Strahlenmodalitäten (Li & Brown 2017).

Zu letzterem gehört auch die hypofraktionierte (HF) stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie (SRT) (genannt HF-SRT), bei welcher mithilfe des bspw. Cyberknife® hohe Dosen auf einzelne Zielläsionen gebündelt werden können, was einerseits die postoperative Tumorkontrolle verbessert, andererseits die Toxizität reduziert (Combs et al. 2018; Kumar et al. 2018). Hierzu liefert eine retrospektive Studie effektive Raten postoperativer Kontrolle bei nahezu 90% der Patienten nach 6 Monaten mit hypofraktionierten SRT (Mengue et al. 2020). Allgemein steht daher mit der HF-SRT eine weitere effektive Bestrahlungsmodalität zur Verfügung, welche auch bei stammnahen Herden oder am Chiasma opticum angewandt werden kann (Loo et al. 2020).

Schlussendlich muss auf die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) verwiesen werden, welche im Gegensatz zur SRT ein einzeitig anwendbares Verfahren ermöglicht. Diese kann entweder alleine oder mit anderen Therapieverfahren kombiniert werden und hat

sich mittlerweile als Standardverfahren etabliert (Niranjan et al. 2019). Eine Arbeit von Mahajan et al. konnte den Nutzen der Radiochirurgie postoperativ im Vergleich zur Beobachtung mit einer signifikant niedrigeren Rezidivrate belegen (Mahajan et al. 2017). Vergleicht man die SRS mit WBRT, so zeigt sich die SRS gleichwertig im OS jedoch mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil (Brown et al. 2017). Eine gleiche Schlussfolgerung wurde durch eine multizentrische Studie erbracht, in welcher bei BM unter SCLC und alleiniger SRS keine Nachteile auf das Gesamtüberleben zu verzeichnen waren (Rusthoven et al. 2020). Dies unterstützt die oben genannte These, dass SRS die WBRT sukzessive in den Hintergrund drängt. Auch wurde in einer Studie SRS oder Resektion mit oder ohne adjuvanter WBRT verglichen und es zeigte sich kein Effekt auf das Gesamtüberleben bei WBRT (Kocher et al. 2011). Vergleicht man nun die SRS mit der Resektion, so konnte die SRS zwar eine bessere frühere Tumorkontrolle erreichen, jedoch war dieser Effekt zeitlich begrenzt (Churilla et al. 2019). Auch kann die SRS bei multiplen- bis zu 10 Metastasen - angewandt werden mit Nicht-Unterlegenheit im OS verglichen zur WBRT (Yamamoto et al. 2014). Auch gegenüber HF-SRT zeigte die SRS eine Gleichwertigkeit und ein erhöhtes Aufkommen einer Strahlennekrose in der HF-SRT-Gruppe (Loo et al. 2020).

Mit Blick auf die aufgeführten Punkte gilt zusammenfassend die Devise: Mehr Zielbestrahlung, weniger Ganzhirnbestrahlung (Niranjan et al. 2019).

Abschließend soll auf die systemische Therapie als dritte Säule der onkologischen Therapie zerebraler Metastasen eingegangen werden: Diese hat sich vor allem durch die Einführung der Immuntherapie stark gewandelt: In der klinischen Onkologie hat sich beispielsweise die Therapie mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren bei der Behandlung von fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) und Malignem Melanom bewährt (Topalian et al. 2019).

Beginnend mit der systemischen Therapie des NSCLC sind die ermutigenden Ergebnisse bei ALK-Mutation hervorzuheben, in welcher das mediane Überleben bei zerebralen Metastasen nahezu 5 Jahre erreichen konnte (Johung et al. 2016). Erfolgsversprechende Daten lassen sich insbesondere durch die ALEX-Studie mit dem ALK-1 Inhibitoren darstellen (Gadgeel et al. 2018). Hervorzuheben sind ferner die Ergebnisse der Anwendung von Nivolumab (Crinò et al. 2019) und Pembrolizumab bei PD-1 positivem NSCLC (Goldberg et al. 2020). Bei molekular nachgewiesener EGFR Mutation kann sich außerdem Gefitinib sowie Icotinib als effektiv erweisen (Shimato et al. 2006; Yang et al. 2017).

Ferner kann der VEGF-Inhibitor Bevacizumab eingesetzt werden, wobei Nebenwirkungen wie beispielsweise eine intrazerebrale Blutung die Anwendung limitieren können (De Braganca et al. 2010).

Zerebrale Melanom-Metastasen lassen sich unter Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab alleine oder mit Nivolumab behandeln (Margolin et al. 2012; Tawbi et al. 2018). Bei einer BRAF-V600 Mutation zeigt Dabrafenib mit Trametinib klinische Effektivität (Davies et al. 2017).

Betrachtet man nun das Mammakarzinom, lassen sich folgende Punkte zusammenfassen: Für das HER2-positive Mammakarzinom kann, laut der LANDSCAPE Studie, Lapatinib mit Capecitabin eine Option darstellen (Bachelot et al. 2013). Bezüglich eines fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit zerebraler Aussaat zeigte Nivolumab eine sichere Anwendung (Emamekhoo et al. 2019). Für oben genannte Entitäten scheint die simultane Gabe von Immuncheckpointinhibitoren mit SRS einen Vorteil auf das PFS sowie das OS zu haben (Chen et al. 2018). Immuncheckpointinhibitoren können jedoch in der MRT-Bildgebung des Schädels, trotz Therapieansprechen, einen Tumorprogress imitieren (Okada et al. 2015).

Es lässt sich also zusammenfassend sagen, dass diverse Medikamente für eine zielgerichtete Tumorthherapie zur Verfügung stehen. Weitere vielversprechende Studienergebnisse hierzu werden in naher Zukunft erwartet, was auf eine Verbesserung des Gesamtüberlebens hoffen lässt (Mills et al. 2020).

Die Forschungsgruppe, „Response Assessment in Neuro Oncology (RANO)“, hat sich zum Ziel gesetzt, ganzheitliche Kriterien zur Verlaufskontrolle zerebraler Metastasen zu entwickeln: Hierbei wird das bildgebende Ausmaß, Gabe von Kortikosteroiden sowie der klinische Verlauf berücksichtigt und in 4 Hauptkategorien eingeteilt: Progressive-, stabile Erkrankung sowie partielles – oder komplettes Ansprechen. Für letztere ist beispielsweise ein vollständiges Verschwinden der Zielläsion für mind. 4 Wochen ohne Einsatz von Steroiden Voraussetzung. Zudem darf keine neue Läsion oder klinische Verschlechterung festzustellen sein. (Lin et al. 2015) Insgesamt stellt die dynamische Entwicklung von Verlaufskriterien und Therapien eine Herausforderung für eine adäquate Prognoseschätzung dar.

2.6 Prognose

Die Prognose von zerebralen Filiae ist weiterhin infaust (Lowery & Yu 2017). Jedoch kann eine positive Entwicklung beobachtet werden. Während das mediane Überleben vor

einigen Jahren trotz Therapie 2,9 Monate betragen hat (Nieder et al. 2000), hat sich dies nun auf bis zu ein Jahr (12,4 Monate) ausgedehnt, was insbesondere den neuen Ansätzen mit Immuncheckpointinhibitoren zuzuschreiben ist (Iorgulescu et al. 2018).

Es stellt sich jedoch die Frage, was der Grund für die deutlich eingeschränkte Lebenserwartung ist und ob es prognosebeeinflussende Faktoren gibt.

Grundsätzlich kann gesagt werden, dass die weit fortgeschrittene systemische Tumorerkrankung limitierend ist (Cairncross et al. 1980; Salvati et al. 2018). Als die am meisten etablierten Prognosefaktoren haben sich das Alter, der Karnofsky-Performance Status Scale (KPSS), die Ausdehnung der systemischen Tumorerkrankung sowie die Anzahl der Metastasen – systemisch und zerebral - etabliert (Gaspar et al. 1997; Kavouridis et al. 2019; Sperduto et al. 2017).

In der Literatur finden sich zahlreiche weitere sekundäre Prognosefaktoren: Beispielsweise wurde das weibliche Geschlecht, Alter unter 65 Jahren, $KPSS \geq 80\%$, kontrollierte systemische Erkrankung und die Abwesenheit neurologischer Symptome untersucht, welche sich allesamt ungünstig auf das Überleben ausgewirkt haben (Yamamoto et al. 2014). Zudem zeigte sich die operative Zugänglichkeit von prognostischer Relevanz (Salvati et al. 2018). Bezüglich des Ursprungs hat sich unter Cagney et al. gezeigt, dass Primären der Prostata, Lunge sowie Mamma ungeachtet molekularer Marker eine eher günstigere Prognose zu verzeichnen haben (Cagney et al. 2017). Dennoch muss zwischen den einzelnen Subtypen differenziert werden: Zum Beispiel hat bei Mammakarzinomen die HER-2 Mutation eine günstigere Prognose (Lin et al. 2013) und bei NSCLC sind EGFR - oder ALK Mutationen günstiger (Sperduto et al. 2016). Auch korreliert die Größe des Tumors negativ mit dem progressionsfreien Überleben (Mahajan et al. 2017). Ferner stellt sich auch das Alter als prognostisch abhängige Variable dar, welches sich in einer Studie nach Schakert et al. zeigte: Hierzu war ein Grenzwert von unter 70 Jahren mit einer längeren medianen Überlebenszeit assoziiert (Schackert et al. 2001). Prognoserelevant ist zudem das Wachstumsmuster, wohin eine infiltrative Ausbreitung mit einer negativen Prognose korreliert (Siam et al. 2015). Bezüglich der Komorbiditäten zeigt sich eine negative Korrelation mit dem Gesamtüberleben, was uns zu der Frage nach möglichen Prognoseindizes für Begleiterkrankungen führt (Mayr et al. 2014). Zunächst soll jedoch auf die bisher beständigen Prognoseinstrumente eingegangen werden.

2.7 Prognosegraduierung

2.7.1 Der Charlson Comorbidity Index

Was prognosebestimmende Werkzeuge angeht, so liegt der Schwerpunkt dieser Arbeit auf dem Charlson Comorbidity Index (CCI), bzw. dessen altersadjustierten Form (ACCI). Der Index wurde von einer Internistin namens Mary E. Charlson aus den Vereinigten Staaten 1987 nach Durchsicht und Bewertung von 559 Patientenakten in einem New Yorker Krankenhaus entwickelt. Die daraus erhobenen Begleiterkrankungen wurden mit der damalig aktuellen 1-Jahresgesamtmortalität in Zusammenhang gebracht und dementsprechend sortiert. (Charlson et al. 1987)

1994 jedoch konnte eine dem Alter angepasste Risikostratifizierung unternommen und dementsprechend validiert werden, aus welcher der modifizierte altersadjustierte CCI (ACCI) entstammt (Charlson et al. 1994).

Der CCI ist ein in vier Spalten aufgeteilter Index und erfasst die häufigsten Begleiterkrankungen sowie deren Schweregrade. So wird z.B. der Diabetes mellitus mit und ohne Endorganschäden unterschiedlich gewichtet. Diese vier Abschnitte sind in ihrer Schwere nach aufsteigend angeordnet (siehe Tabelle 1). (Charlson et al. 1987)

Die erste und zweite Spalte erfasst häufigste internistische Nebenerkrankungen mit zusätzlich nicht metastasierten Tumorerkrankungen in der zweiten. Spalte. Der dritte Teil beinhaltet hepatische Erkrankungen und der letzte mit 6 Punkten gewichtete Abschnitt die metastasierten Tumore sowie AIDS. Zu einigen Positionen sollten aus Gründen der Übersichtlichkeit jedoch noch folgende Punkte hervorgehoben werden:

Patienten mit gesichert abgelaufenem Myokardinfarkt werden mit einem Punkt gewichtet. Isolierte EKG Veränderungen werden außer Acht gelassen. Für die Diagnose der Herzinsuffizienz ist typische Klinik im Sinne von Dyspnoe, Leistungsabnahme und Ödemen sowie die Behandlung durch Herzglykoside, Diuretika und Antihypertensiva eine Voraussetzung. Isolierte Beschwerden sind für die Gewichtung nicht ausreichend. Patienten mit Claudicatio intermittens, einem Gangrän oder akutem arteriellen Verschluss, Aortenaneurysma oder Bypass werden gesondert unter „periphere Gefäßerkrankungen“ erfasst. Für zerebrovaskuläre Erkrankung wird jegliche zerebrale Minderversorgung, ob transient oder mit konsekutiver Ischämie, gewertet. Die residuelle Symptomatik ist nicht ausschlaggebend, sondern wird bspw. bei einer Hemiplegie als solche gesondert erfasst.

Terminales Nierenversagen bzw. Dialysepflicht sowie Zustand nach Nierentransplantation werden als hochgradige Nierenerkrankung geführt. Als schwere Lebererkrankung werden Patienten mit Leberzirrhose, portale Hypertension und Zustand nach Varizenblutung definiert. Die einzelnen Werte der 19 Nebenerkrankungen werden abschließend zu einer Gesamtsumme addiert (siehe Tabelle 1). Bei dem altersadjustierten Charlson Comorbidity Index (ACCI), wird das Alter als prognostischer Faktor miteinbezogen. Hierbei wird ab dem 5. Lebensjahrzehnt ein Punkt pro Lebensjahrzehnt hinzugefügt, z.B. drei ab dem 70. Lebensjahr. (Charlson et al. 1987)

Bezüglich der bisherigen Datenlage ist der CCI bzw. der darauf aufbauende ACCI der am stärksten etablierte Komorbiditätsindex (Bannay et al. 2016). Dieser Index wurde schon mehrfach, unter anderem beim ischämischen Schlaganfall (Goldstein et al. 2004), Gliomen (Ening et al. 2015), terminalem Nierenversagen (Hemmelgarn et al. 2003), Herzinsuffizienz (Lee et al. 2005), Bronchialkarzinom (Birim et al. 2005), KHK (Sachdev et al. 2004), sowie bei intensivpflichtigen Patienten (Poses et al. 1996) angewandt und zeigte in der Mehrzahl der Fälle Validität (Goldstein et al. 2004; Hemmelgarn et al. 2003). Die Berechnung eines adäquaten Grenzwerts wurde durch Martínez et al. durchgeführt. Hier war ein CCI mit einem Wert über 1 bei Patienten über dem 5. Lebensjahrzehnt bei rezidivierendem Hodgkin Lymphom und hämatopoietischer Stammzelltransplantation mit einem ungünstigeren Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben assoziiert (Martínez et al. 2017).

Was Patienten mit chronischem Nierenversagen angeht, konnte eine gute Voraussagekraft bezüglich Gesundheitsaufwendungen und stationärem Aufenthalt dargelegt werden (Beddhu et al. 2000). Auch bei Glioblastomen erwies sich der CCI als nützlicher Schätzer für das Überleben (Ening et al. 2015).

Hervorzuheben ist noch eine Arbeit von Bannay et al.: Hierbei wurde bei über 6 Millionen Patienten der ACCI angewandt. Diese erste große Kohorten Studie zur Vorhersage der 1-Jahres-Mortalität zeigte, dass die Sterblichkeit bei AIDS aufgrund der fortgeschrittenen Therapie zurückgegangen ist. Die krebssassoziierte Mortalität ist am ehesten durch effizientere Diagnostik gesunken. Zudem wurde der ACCI mit einer Validität im 1-Jahres Überleben in Zusammenhang gebracht. (Bannay et al. 2016)

Der CCI besitzt folgende Struktur:

Tabelle 1: Charlson Comorbidity Index (CCI) (mod. nach (Charlson et al. 1987))

| Punkte | Komorbiditäten |
|--------|--|
| 1 | Myokardinfarkt Herzinsuffizienz Periphere Gefäßkrankheit Zerebrovaskuläre Erkrankung Demenz Chronische Lungenerkrankung Bindegewebserkrankung Ulzerative Erkrankung Leichtgradige Lebererkrankung Diabetes mellitus |
| 2 | Hemiplegie Mittel bis hochgradige Nierenerkrankung Diabetes mellitus mit Endorganschäden Tumor Leukämie Lymphom |
| 3 | Mittel bis hochgradige Lebererkrankung |
| 6 | Metastasierender solider Tumor AIDS |

2.7.2 Karnofsky-Performance-Status Scale (KPSS) & Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG)

In der Neuroonkologie hat sich stets der Karnofsky-Performance-Status-Scale als standardmäßiger Prognose- und Aktivitätsindex erwiesen, weshalb er sich in zahlreichen Arbeiten als Prognoseinstrument wiederfindet (Achrol et al. 2019; Stark et al. 2010). Aus diesem Grund lässt er sich auch in diversen metastasen-spezifischen Indizes finden (Gaspar et al. 1997; Sperduto et al. 2008, 2010, 2012, 2017).

Der KPSS objektiviert den Allgemeinzustand des Patienten von beschwerdefrei (100%) bis Tod (0%) (Karnofsky & Burchenal 1949). Der Grenzwert für ein selbstständiges Leben liegt laut Literatur bei einem Wert von 70 (Noordijk et al. 1994). Der KPSS ist zudem schnell und bettseitig anwendbar. Auch wurde dessen prognoseschätzender Einfluss in mehreren Studien bewiesen (Korinth et al. 2002; Sperduto et al. 2010, 2012). Im Hinblick auf zerebrale Metastasen wurde der KPSS bisher schon mehrfach angewandt (Rodrigus et al. 2001; Salvati et al. 2018) und korrelierte hierbei mit dem Gesamtüberleben (Johung et al. 2016).

Der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) wurde 1960 von der gleichnamigen Arbeitsgruppe entwickelt und ist eine weitere Prognoseskala (Oken et al. 1982). Auch dieses Instrument zeigte sich hilfreich in diversen Studien zu Hirnmetastasen (Gough et al. 2020; Lagerwaard et al. 1999). Im Gegensatz zum KPSS jedoch bedeutet 0 die volle Belastbarkeit und 5 Tod (Oken et al. 1982). Im Vergleich der beiden Methoden ist jedoch dem KPSS eine höhere Spezifität, gerade bei Entscheidungen in der Chemotherapie, zuzuschreiben (Hollen et al. 2005).

Neben diesen oben genannten eher allgemeinen Prognoseinstrumenten soll im nächsten Abschnitt auf die metastasenspezifischen Skalen eingegangen werden.

2.7.3 Metastasenspezifische Skalen: RTOG-RPA, GPA & DS-GPA

Der RTOG-RPA ist ein zusätzlicher Prognosescore, der zum Beispiel bei SCLC-bedingten Metastasen angewandt und validiert wurde (Gaspar et al. 1997, 2000; Videtic et al. 2007). Untersucht wurde dieser durch den Einsatz von rekursiver Partitionierungsanalyse (RPA) an 12000 Patienten der Strahlentherapie-Onkologie-Gruppe (RTOG):

Er besteht aus 3 Klassen I-III (siehe Tabelle 2). Klasse I erfasst Patienten unter 65 Jahren mit einem KPSS $\geq 70\%$ sowie einer aktuell kontrollierten systemischen Tumorerkrankung. Klasse III schließt alle Patienten mit einem KPSS $< 70\%$ ein. Trifft keine der beiden Klassen zu, so gehört der Patient der Klasse II an. Das Überleben betrug in 7,1 Monate im Median in Gruppe I sowie 2,3 Monate in Klasse III. (Gaspar et al. 1997, 2000; Sperduto et al. 2008; Videtic et al. 2007)

Die Unsicherheit führende Einordnung der kontrollierten Primärerkrankung im RTOG-RPA führte zur Entwicklung eines neuen Index dem sog. Graded Prognostic Assessment GPA (siehe Tabelle 3) (Sperduto et al. 2008). Dies wurde um den primarienspezifischen

bzw. Diagnose-spezifischen GPA (DS-GPA) erweitert (Sperduto et al. 2010, 2012). Dieser hat klare Maßstäbe für die häufigsten Primarien auf Grundlage von 4000 Patienten mit BM, welche zwischen 1985 und 2007 behandelt wurden, ausgearbeitet. Gemeinsam ist jedoch der bei allen Primarien einbezogene KPSS (Sperduto et al. 2010, 2012).

Abschließend soll noch auf den Lung-molGPA Index eingegangen werden, der bei zerebral metastasiertem BC molekulare Marker und klinische Kriterien miteinbezieht (Sperduto et al. 2017).

Tabelle 2: Recursive Partitioning Analysis (RPA) (mod. nach (Sperduto et al. 2008))

| | |
|------------|--|
| Klasse I | Alter < 65 Jahre, KPSS \geq 70%, Primarius kontrolliert, Fehlen extrakranieller Metastasen |
| Klasse II | Weder I noch III zuzuordnen |
| Klasse III | KPSS < 70% |

Tabelle 3: Graded Prognostic Assessment (GPA) (mod. nach (Sperduto et al. 2008))

| Score | | | |
|-----------------------------------|------|-------|--------|
| | 0 | 0,5 | 1 |
| Alter (Jahre) | > 60 | 50-59 | < 50 |
| KPSS (%) | < 70 | 70-80 | 90-100 |
| Anzahl intrakranieller Metastasen | > 3 | 2-3 | 1 |
| Extrakranielle Metastasen | Ja | - | Nein |

Insgesamt stehen somit diverse Indizes für die Prognosegraduierung zur Verfügung, wobei in dieser Arbeit der Fokus auf den CCI bzw. ACCI gelegt werden soll. Im Gegensatz zum KPSS und ECOG fokussiert sich der Charlson-Index auf eine Prognoseschätzung mithilfe relevanter Begleiterkrankungen.

3. Problemstellung

Intrakranielle Metastasen sind Zeichen einer lebensbedrohlichen Erkrankung - meistens wegen der fortgeschrittenen Tumorerkrankung oder durch den intrakraniell raumfordernden Effekt. Mit zunehmender Inzidenz der Krebserkrankungen im Allgemeinen und damit korrelierend auch der potenziellen Metastasierung stellt sich die Frage, inwiefern Komorbiditäten wie eine arterielle Hypertonie oder eine COPD, Lebensstil, Alter, Geschlecht und Prognose-Skalen das Überleben bzw. das Ansprechen auf Therapiemodalitäten unabhängig von der Tumorerkrankung beeinflussen oder charakterisieren können. Das Ziel dieser Arbeit ist eine statistische Aussagekraft bezüglich dieser soeben erwähnten Parameter tätigen zu können. Nicht nur in Bezug auf das Fortschreiten terminal-maligner Erkrankungen in das Gehirn, sondern auch das Ansprechen auf spezielle Therapieoptionen. Der KPSS ist ein häufig angewandter Aktivitätsindex und findet sich in zahlreichen Therapieentscheidungen und anderen Prognoseskalen wie dem GPA wieder (Weller et al. 2014). Anhand des KPSS wird der Allgemeinzustand objektiviert, was die Therapieentscheidungen maßgeblich beeinflussen kann (Weller et al. 2014). Jedoch ist der Aktivitätszustand z.B. vom Ort der zerebralen Läsion abhängig. Der CCI bietet sich jedoch als potenziell hilfreiches Werkzeug zur Abschätzung der Überlebenszeit und zur Erleichterung der therapeutischen Entscheidungsfindung bei Patienten mit intrakraniellen Metastasen als die bisher verwendeten Indizes wie KPSS oder ECOG, deren Relevanz begrenzt ist, da Lage oder perifokale Ödeme vor der Resektion eine ungünstige Prognose implizieren können. Der Schwerpunkt dieser Arbeit soll auf den bisher lang etablierten Charlson Comorbidity Index (CCI) gelegt werden. Hierbei wird untersucht, ob der CCI bzw. ACCI die postoperative Mortalität hat und wenn ja in welchem Umfang voraussagen kann. Hierbei soll insbesondere das zerebrale progressionsfreie Überleben und das Gesamtfreie Überleben, auch unter Analyse verschiedener unabhängiger Faktoren wie Alter, Primarius oder Anzahl der Metastasen, beleuchtet werden.

4. Material und Methodik

Eingeschlossen wurden Patienten mit der Erstdiagnose histologisch gesicherter intrakraniellen Metastasen, welche vom 01.01.2007 - 31.12.2018 in der neurochirurgischen Klinik & Poliklinik im Klinikum rechts der Isar einer operativen Therapie in Form einer Biopsie oder Resektion unterzogen wurden. Neben Metastasen durch Fernmetastasierung wurden auch nach intrakraniell ausbreitenden Neoplasien z.B. aus dem Nasenrachenraum in die retrospektive Analyse eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden hämatologisch disseminierte Erkrankungen wie beispielsweise zerebral streuende Lymphome z.B. Hodgkin oder Non-Hodgkin Lymphome. Patienten mit isolierter Meningeosis neoplastica, carcinomatoso oder leucaemica wurden nicht miteinbezogen.

Der Zeitraum der retrospektiven Datenerfassung umfasste den 1.1.2007 - 01.02.2020. Als Ressourcen wurde die Computerdatenbank (SAP) und das Aktenarchiv des Klinikums rechts der Isar genutzt. Ausgewertet wurden zunächst Basisdaten wie das Alter bei Erstdiagnose der zerebralen Aussaat, Geschlecht und Raucherstatus. Als krankheitspezifische Daten wurden folgende Parameter erhoben: Die zugrunde liegende metastasierende Krebserkrankung, die Anzahl sowie Lokalisation der Metastasen, Ausmaß der Resektion der Zielläsionen, Dauer des Eingriffs, Komorbiditäten und neurologische Defizite z.B. präoperative Paresen. Als Therapiedaten wurden die Art der systemischen Therapie sowie die Bestrahlungsmodalität erfasst. Zu Letzterem wurden die Daten in Ganzhirnbestrahlung (WBRT) und Radiochirurgie (SRS) bzw. stereotaktische hypofraktionierte Radiotherapie (SRT) aufgeteilt. Ferner wurden postoperative Komplikationen dokumentiert und in die Datenbank eingepflegt, insbesondere bezugnehmend auf Wundheilungsstörungen oder Anlage einer Liquordrainage.

Als Aktivitätsindizes wurde einerseits der erwähnte Karnofsky Performance Status Scale (KPSS) sowie der ECOG jeweils prä- und postoperativ erhoben. Außerdem wurden Metastasen-spezifische Skalen in Form von GPA, lung-mol GPA und RTOG-RPA jeweils prä- und postoperativ dokumentiert. Der altersadjustierte Charlson Comorbidity Index (ACCI) sowie die altersunabhängige Version (CCI) wurden präoperativ erfasst. Für die Berechnung des CCI wurde die Tabelle in der Originalpublikation von Charlson et al. 1987 verwendet (Charlson et al. 1987) verwendet (siehe Tabelle 1). Für den GPA und RTOG-RPA wurden leitliniengerecht die Tabellen aus der Schlüsselpublikation von Sperduto et al. verwendet (Sperduto et al. 2008; Weller et al. 2014). Der ECOG wurde mithilfe der Originaltabelle aus dem Artikel von Oken et. al kalkuliert (Oken et al. 1982).

Exzerpiert wurden zusätzlich das Vorhandensein und die Lokalisation extrazerebraler Metastasen zum Zeitpunkt des Stagings bei Erstdiagnose zerebraler Filiae.

Zudem erfolgte die Dokumentation vom Zeitpunkt des Todes sowie des letzten Besuchs im Klinikum. Der Todeszeitpunkt war in der Datenbank bei ca. 70% der Patienten eruiert. Mithilfe des IDS7-Sectra wurde das Resektionsausmaß der Zielläsionen durch den Vergleich zwischen prä - und postoperativer MRT-Bildgebung bestimmt.

Falls zusätzlich eine PET-CT Bildgebung genutzt wurde, wurde dies gesondert mit Angabe des radioaktiven Markers extrahiert. Die Durchführung eines seit 2018 in Betrieb genommenen intraoperativen MRT-Bildgebung des Schädels wurden zudem vermerkt. Alle Daten wurden in eine Datenbank über Excel Open Office einsortiert und gepflegt.

Was die statistische Analyse anbelangt so wurden folgende Parameter erhoben bzw. berechnet: Daten mit Normalverteilung wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), nicht-normalverteilte Daten als Median und Bereich [min., max.] oder Interquartilsabstand (IQR) dargestellt. Für kategoriale Variablen wurden Häufigkeiten und Prozentsätze, für intervallskalierte Daten allgemein deskriptive Werte, angegeben. Ein zweiseitiger p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) von OP-Datum bis Tod oder das zerebrale progressionsfreie Überleben (PFS) ab dem OP-Zeitpunkt bis zur letzten aktenkundigen Visite oder Tod. Die Krankheitsprogression ab OP-Datum wurde nach RANO-Kriterien erfasst (Lin et al. 2015). Das Überleben wurde mithilfe Kaplan-Meier Überlebenskurven dargestellt und bestimmt. Um zwei oder mehr Kaplan Meier Kurven auf signifikante Unterschiede zu untersuchen, wurde der nicht parametrische Log-Rank-Test (auch Mantel-Cox-Test genannt) oder ein Breslow-Test (auch Wilcoxon-Test genannt) verwendet. Zudem wurde eine multivariate Cox-Regression genutzt. Es wurde zudem geprüft, ob Grenzwerte existieren, welche zwischen optimaler Sensitivität und Spezifität das 1-Jahres-Überleben voraussagen können. Hierzu wurde der Cutoff mittels ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic Analse) und Youden-Index berechnet. Die statistische Analyse wurde mit SPSS (Version 26, IBM, Armonk/NY, USA) durchgeführt.

Die vorgelegte Arbeit wurde durch die zuständige Ethik-Kommission genehmigt (Registrierungsnummer: 5626/12S) und wurde somit nach den ethischen Standards der Erklärung von Helsinki von 1964 (World Medical Association, 2009) und seiner Ergänzungen durchgeführt.

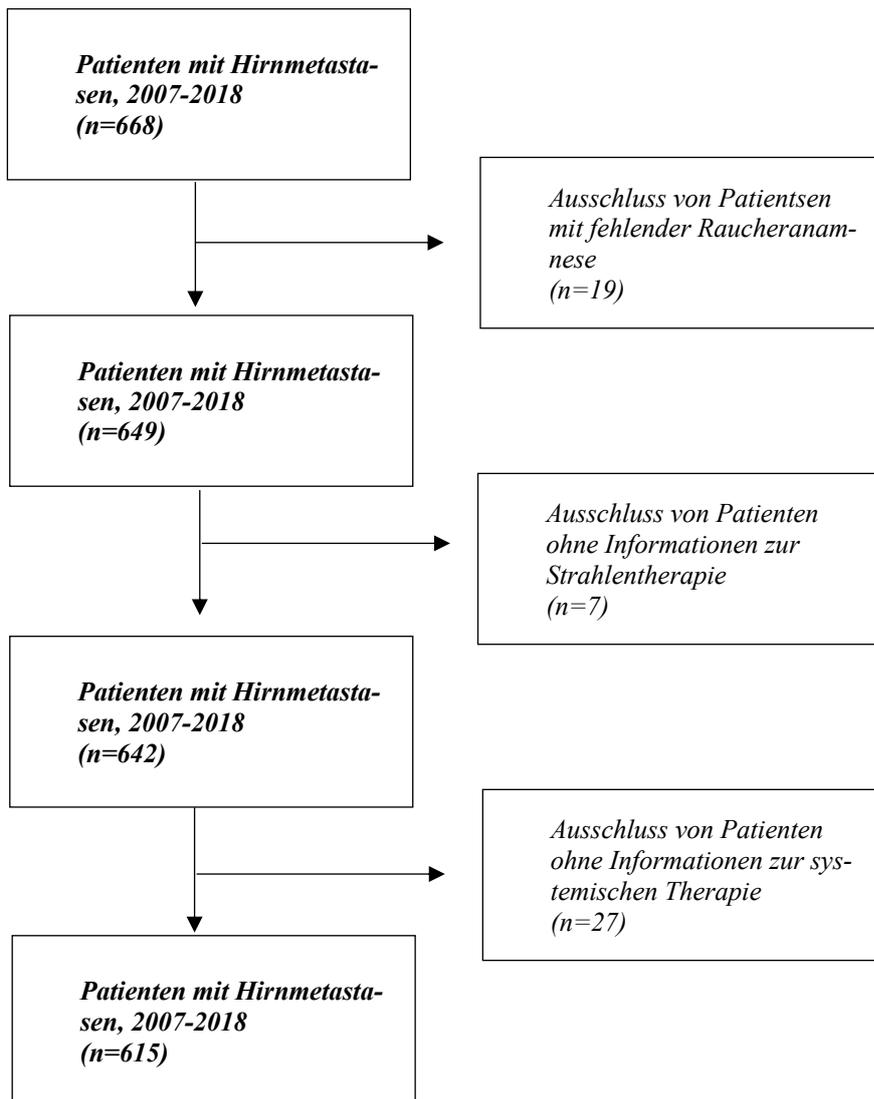


Abbildung 1: Flussdiagramm

5. Ergebnisse

Insgesamt unterzogen sich vom 01.01.2007 - 31.12.2018 668 Patienten einem operativen Eingriff aufgrund zerebraler Metastasen. 53 Patienten wurden aufgrund fehlender Daten nicht in die Auswertung eingeschlossen. Bei 19 Patienten ließ sich die Raucheranamnese nicht eruieren. Von 7 Patienten fanden sich keine Informationen zur Strahlentherapie und 27 Patienten war die Anamnese zur systemischen Therapie fehlend. Insgesamt wurden somit 615 Patienten mit operativer Therapie bei BM eingeschlossen, hiervon 17 mit Biopsie und 598 mit mikrochirurgischer Resektion (siehe Abbildung 1). Von der Gesamtpopulation (n=615) ließen sich folgende Ergebnisse berechnen:

5.1 Patientencharakteristika

Was die sozioökonomischen Variablen anbelangt, kann folgendes zusammenfassend hervorgehoben werden: Zum Zeitraum der Resektion betrug das minimale Alter 18 Jahre und das maximale Alter 93 Jahre. Im Median betrug das Alter bei OP 64 Jahre (IQR 53-71 Jahre) (Aftahy et al. 2022). Insgesamt waren 245 Patienten unter 60 Jahre (39,8%) und 370 Patienten (60,2%) über 60 Jahre alt. Aus den insgesamt 615 Patienten waren 309 männlichen (50,2%) sowie 306 Patienten (49,8%) weiblichen Geschlechts. Was den Nikotinkonsum anbelangt, so waren 359 Patienten (58,4%) Nie-Raucher, 173 (28,1%) aktive Raucher, 83 (13,5%) ehemalige Raucher. Erwartungsgemäß waren unter Patienten mit einem Bronchialkarzinom als Primarius Raucher (aktiv und ehemalige) häufiger vertreten. Die einzelnen Daten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Sozioökonomische Faktoren in der Studienpopulation

| Patienteneigenschaften | Gesamtpopulation n=615 (%) |
|------------------------|----------------------------|
| Geschlecht | |
| Weiblich | 306 (49,8%) |
| Männlich | 309 (50,2%) |
| Alter | |
| < 60 | 245 (39,8%) |
| ≤ 60 | 270 (60,2%) |

| Nikotinkonsum | |
|----------------------|-------------|
| Nie-Raucher | 359 (58,4%) |
| Aktiv-Raucher | 173 (28,1%) |
| Ex-Raucher | 83 (13,5%) |

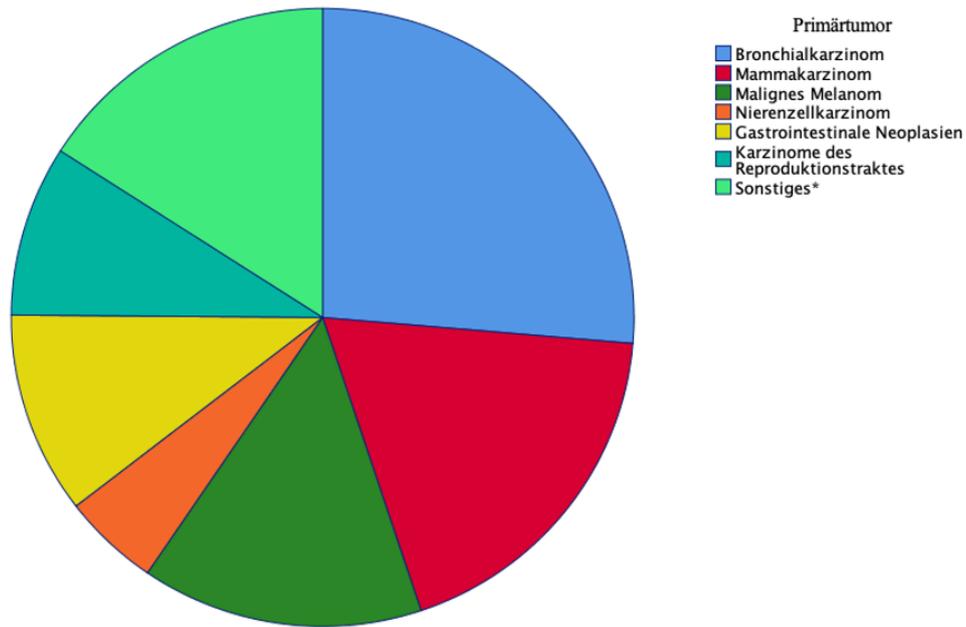
5.2 Krankheitscharakteristika

5.2.1 Grunderkrankung

Mit 162 Fällen (26,3%) war das Bronchialkarzinom als Primarius am häufigsten vertreten, gefolgt von dem Mammakarzinom bei 114 (18,5%). Mit absteigender Häufigkeit waren bei 90 (14,6%) das Maligne Melanom, bei 65 (10,6%) Tumore des Gastrointestinaltrakts und 55 (8,9%) Primarien des Urogenitaltraktes sowie bei 31 (5,0%) das Nierenzellkarzinom häufige Ursachen.

98 (15,9%) Patienten hatten sonstige Entitäten. Hiervon hatten 41 Patienten (6,6%) ein Cancer of Unknown Origin (CUP-Syndrom) und 57 Patienten seltenere Primarien wie beispielsweise Sarkome 10 (1,6%) oder das Hepatozelluläres Karzinom 4 (0,7%) (siehe Abbildung 2 und Tabelle 5). 130 (21,1%) Patienten hatten keine extrakranielle Metastasierung beim Staging vorzuweisen, während 485 Patienten (78,9%) weiteren extrakranielle Fernmetastasen hatten. Betrachtet man die extrakraniellen Filiae nach Manifestationssort, so war die Lunge mit 25,9% am häufigsten betroffen, gefolgt von lymphogener Ausbreitung in 24,0%, ossär mit 13,0%, hepatisch mit 14,3%, gastrointestinal mit 1,8% und adrenale mit 5,4%. Mit 15,6% waren sonstige Manifestationen festzustellen (u.a. Pleura, Peritoneal, Renal, Weichteil, Kutan).

Häufigkeitsverteilung der Primärtumore



*Pleural, Peritoneal, Renal, Weichteilmetastase, Kutane Metastasen

Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Primarien

Tabelle 5: Verteilung der Primarien in der Gesamtkohorte

| Primarius | Gesamtpopulation n=615 (%) |
|--|----------------------------|
| Bronchialkarzinom | 162 (26,3%) |
| NSCLC | 144 (23,4%) |
| SCLC | 18 (2,9%) |
| Mammakarzinom | 114 (18,5%) |
| Triple-Positive | 3 (0,4%) |
| Triple-Negative | 12 (0,1%) |
| NOS | 99 (16,1%) |
| Malignes Melanom | 90 (14,6%) |
| BRAF-positiv | 30 (4,8%) |
| BRAF-negativ | 24 (3,9%) |
| NOS | 36 (5,8%) |
| Tumore des Gastrointestinaltrakts | 65 (10,6%) |
| Ösophaguskarzinom | 4 (0,6%) |
| AEG-Karzinom/Magen | 17 (2,7%) |
| Kolorektales Karzinom | 44 (7,2%) |
| CUP | 41 (6,6%) |
| Adenokarzinom | 1 (0,2%) |
| Plattenepithelkarzinom | 3 (0,5%) |

| | |
|-------------------------------------|------------------|
| Sonstige CUP | 37 (6%) |
| Nierenzellkarzinom | 31 (5,1%) |
| Tumore des Urogenitaltraktes | 55 (8,9%) |
| Ovarkarzinom | 19 (3,1%) |
| Hodenkarzinom | 13 (2,1%) |
| Prostata | 19 (3,1%) |
| Endometriumkarzinom | 2 (0,32%) |
| Zervixkarzinom | 2 (0,32%) |
| Sonstiges | 57 (9,4%) |

5.2.2 Histologie

Histologisch war beim Bronchialkarzinom bei 144 (23,4%) Patienten ein NSCLC und bei 18 (2,9%) ein SCLC gefunden worden. Bei dem Mammakarzinom wurde bei 12 (0,02%) ein Triple-negatives Mammakarzinom diagnostiziert, bei 3 (0,4%) ein Triple-positives. Das Maligne Melanom war von 90 Patienten in 30 Fällen BRAF-positiv, in 24 Fällen BRAF-negativ und bei 36 Patienten nicht näher definiert. Das CUP-Syndrom konnte jedoch in einigen Fällen näher definiert werden. So wurde in 3 Fällen ein Plattenepithelkarzinom-CUP und mit einem Fall ein Adenokarzinom-CUP entdeckt. Die restlichen 37 Fälle wurden nicht näher spezifiziert.

5.2.3 Lokalisation

Am häufigsten war der Frontallappen betroffen (n=215, 34,9%), mit absteigender Häufigkeit dann das Kleinhirn mit 23,1%, der Parietallappen mit 22,8%, Temporallappen mit 9,3% und der Okzipitallappen mit 6,6%. 20 Patienten hatten Metastasen an der Schädelbasis (3,3%).

Bezüglich der Lokalisation der symptomatischen bzw. operierten Läsion war eine minimale Tendenz für die rechte Seite zu verzeichnen (n=287, 46,7%). Links waren symptomatische bzw. operierte Metastasen in 284 Fällen (46,1%). In 44 Fällen (7,2%) war der Tumor mittelliniennah ohne Hinweise auf eine Seitenpräferenz.

5.2.4 Anzahl

344 (55,9%) Patienten hatten eine singuläre Metastase zum Zeitpunkt des Eingriffs, 98 Patienten (15,9%) hatten zwei oder drei Läsionen (10,9%). 106 Patienten (17,2%) hatten vier oder mehr Metastasen. Die maximale Anzahl zerebraler Läsionen lag bei 12 Filiae, welche bei zwei Patienten der Fall war.

5.2.5 Therapie

598 Patienten (97,2%) wurden reseziert. 17 Patienten (2,8%) unterzogen sich einer Biopsie. Was das Resektionsausmaß der Patienten mit Resektion betrifft, war bei 417 (67,9%) eine Kompletresektion, bei 181 (29,3%) eine inkomplette Resektion zu verzeichnen. 508 Eingriffe (82,6%) liefen komplikationslos. Bei den restlichen 107 Patienten ist es zu einer postoperativen Zustandsverschlechterung gekommen, von denen 25 Patienten (4,1%) eine externe Ventrikeldrainage benötigten. Bei 8 Patienten (1,3%) kam es postoperativ zu Wundheilungsstörungen. In 57 Fällen (9,3%) kam es zu neuen neurologischen Defiziten. 17 Patienten hatten sonstige Verschlechterungen nach dem Eingriff, insbesondere Infekt-assoziiert.

Bezüglich der Strahlentherapie wurde bei 550 Patienten (89,5%) eine Radiotherapie durchgeführt, während 65 Patienten (10,6%) keine Bestrahlung erhielten.

Eine (neo)-adjuvante Chemotherapie war bei 418 (68,0%) Patienten zu verzeichnen, während sich 197 Patienten (32,0%) keiner systemischen Therapie unterzogen.

580 (94,1%) Patienten hatten also insgesamt eine (neo-)adjuvante Therapie, während 36 Patienten weder Chemo - noch Strahlentherapie erhielten (5,9%).

5.3 Aktivitätsindices

5.3.1 Karnofsky Index und ECOG

Der Karnofsky-Performance Status Scale (KPSS) betrug bei Aufnahme sowie Entlassung im Median 80 % (IQR 70-90) (Aftahy et al. 2022). Einen KPSS von 100% hatten 39 Patienten bei Aufnahme, von 90% 185 Patienten, von 80 % 152 Patienten von 70% 110 Patienten, von 60% 55 Patienten, von 50% 24 Patienten von 40 % 18 Patienten von 30% 17 Patienten, von 20% 12 Patienten und von 10 % 3 Patienten. 391 (63,6 %) Patienten sind \leq 80% KPSS und 224 (36,4%) Patienten $>$ 80%. Bei Entlassung hatten 47 Patienten einen KPSS von 100%, 181 Patienten 90%, 142 Patienten 80%, 107 Patienten 70%, 54 Patienten 60%, 28 Patienten 50%, 18 Patienten 40%, 16 Patienten 30%, 9 Patienten 20%, ein Patient 10%. 228 (37,8%) hatten eine KPSS von $>$ 80% oder mehr und 375 (62,2%) einen KPSS \leq 80%.

Was den ECOG-Performance Status betrifft so waren es bei Aufnahme 38 Patienten (6,2%) mit einem ECOG von 0, 337 Patienten (54,8%) mit einem ECOG von 1, 163

Patienten (26,5%) mit 2, 44 Patienten (7,2%) mit 3, 33 (5,4%) Patienten und mit einem ECOG von 4. Der Median des Aufnahme ECOG betrug 1 (IQR 1-2). Bei Entlassung hatten 46 (7,5%) Patienten 0, 322 Patienten (52,4%) 1, 161 Patienten (26,2%) 2, 48 Patienten (7,8%) 3, 26 Patienten (4,2%) 4 und 12 Patienten (2,0%) einen ECOG von maximal zu erreichenden 5. Der Median war bei einem ECOG von 1 (IQR 1-2). Die einzelnen Kriterien sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Aktivität-Indices (KPSS & ECOG) in der Gesamtpopulation

| Patienteneigenschaften | Gesamtpopulation n=668 (%) | |
|------------------------|----------------------------|-------------|
| | Aufnahme | Entlassung |
| KPSS | | |
| ≤ 80% | 391 (63,6 %) | 375 (62,2%) |
| > 80% | 224 (36,4%) | 228 (37,8%) |
| ECOG-PS | | |
| 0 | 38 (6,2%) | 46 (7,5%) |
| 1 | 337 (54,8%) | 322 (52,4%) |
| 2 | 163 (26,5%) | 161 (26,2%) |
| 3 | 44 (7,2%) | 48 (7,8%) |
| 4 | 33 (5,4%) | 26 (4,2%) |
| 5 | 0 (0%) | 12 (2%) |

5.3.2 CCI-Index & Komorbiditäten

Bei metastasierter Grunderkrankung hatte alle Patienten einen CCI oder ACCI von mindestens 6 Punkten. Somit hatten 381 Patienten (62,0%) einen CCI von 6, 84 Patienten (13,7%) einen Wert von 7, 86 Patienten (14,0%) 8, 31 Patienten (5,0%) einen Wert von 9, 16 Patienten (2,6%) einen CCI von 10, 5 Patienten (0,8%) einen CCI von 11, 8 Patienten (1,3%) einen CCI von 12 und 4 Patienten (0,6%) Werte von 13 bis max. 16 (siehe Tabelle 7). Der CCI betrug im Median 6 (IQR 6-7).

Tabelle 7: Charlson Comorbidity Index (CCI) in der Gesamtpopulation

| CCI | Häufigkeit von Gesamtpopulation N (%) | |
|-----|---------------------------------------|---------|
| 6 | 381 | (62,0%) |
| 7 | 84 | (13,7%) |
| 8 | 86 | (14,0%) |
| 9 | 31 | (5,0%) |
| 10 | 15 | (2,6%) |
| 11 | 5 | (0,8%) |
| 12 | 8 | (1,3%) |
| 13 | 2 | (0,2%) |
| 14 | 0 | (0,0%) |
| 15 | 1 | (0,2%) |
| 16 | 1 | (0,2%) |

Tabelle 8: Altersadjustierter Charlson Comorbidity Index (ACCI) in der Gesamtpopulation

| ACCI | Häufigkeit von Gesamtpopulation N (%) | |
|------|---------------------------------------|---------|
| 6 | 91 | (14,8%) |
| 7 | 104 | (16,9%) |
| 8 | 145 | (23,6%) |
| 9 | 108 | (17,6%) |
| 10 | 78 | (12,6%) |
| 11 | 38 | (6,2%) |
| 12 | 22 | (3,6%) |
| 13 | 13 | (2,0%) |
| 14 | 5 | (0,8%) |
| 15 | 6 | (1,0%) |
| 16 | 2 | (0,3%) |
| 17 | 1 | (0,2%) |
| 18 | 1 | (0,2%) |
| 19 | 1 | (0,2%) |

Der ACCI betrug wegen des durchschnittlich hohen Alters nur bei 91 Patienten (14,8%) 6. Der ACCI betrug im Median 8 (IQR 7-10). Die einzelnen Werte sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Was relevante Nebenerkrankungen anbelangt so ließen sich folgende Werte ermitteln. Da es Überlappungen gab, wurde die Gesamtanzahl diagnostizierter Komorbiditäten der Gesamtkohorte analysiert (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Komorbiditäten der Gesamtkohorte

| Komorbiditäten | N (%) |
|---|--------------|
| Kardiovaskuläres Ereignis | 25 (3,2%) |
| Herzinsuffizienz | 64 (8,4%) |
| Makroangiopathie | 46 (6,0%) |
| Zerebrovaskuläres Ereignis | 27 (3,5%) |
| Demenz | 2 (0,3%) |
| Lungenerkrankungen | 55 (7,2%) |
| Bindegeweserkrankungen Z.b. Syst. Sklerose | 8 (1,1%) |
| Gastroduodenale Ulkuskrankheit | 11 (1,4%) |
| Leichtgradige Lebererkrankung | 11 (1,4%) |
| Mittelgradige bis hochgradige Lebererkrankung | 7 (0,9%) |
| Diabetes mellitus ohne Endorganschäden | 56 (7,3%) |
| Diabetes mellitus mit Endorganschäden | 2 (0,3%) |
| Hemiplegie | 8 (1,1%) |
| Mittelgradige renale Erkrankung | 0 (0,0%) |
| Schwere renale Erkrankung | 23 (3,0%) |
| Maligne nicht-metastasierte Grunderkrankung | 58 (7,6%) |
| Leukämie/Lymphom | 4 (0,5%) |
| Depression | 20 (2,6%) |
| KHK | 43 (7,0%) |
| Hypercholesterinämie/Hyperlipidämie | 26 (5,6%) |
| Vorhofflimmern | 34 (4,5%) |
| Thrombotisches Ereignis | 32 (4,2%) |
| arterielle Hypertonie | 199 (26,1%) |

5.4 Metastasen Scores

5.4.1 GPA

Der präoperative GPA betrug im Median prä-und postoperativ 1,5 (IQR 1-2). 336 (54,6%) Patienten hatten einen GPA von bis zu 1,5. 279 Patienten (45,4%) einen GPA von 2,5 oder mehr. Postoperativ waren es 335 Patienten (54,5%) mit einem Wert von bis zu 1,5. 280 Patienten (45,5%) hatten mehr als 1,5 Punkte im GPA.

5.4.2 RTOG-RPA

Bei 269 (43,7%) Patienten lag der präoperative RTOG-RPA bei 1, bei 218 lag der Wert bei 2 (35,5%) und der geringste Anteil mit 128 (20,8%) zeigte einen Wert von 3.

Postoperativ hatten 262 Patienten (42,6%) einen RPA von 1. 217 Patienten (35,3%) hatten einen Wert von 2 und 136 (22,1%) einen Indexwert von 3. Im Median lag der Wert prä-sowie postoperativ bei 2 (IQR 1-2).

5.5 Auswertung Überleben & Prognose

5.5.1 Gesamt - und progressionsfreies Überleben

Insgesamt waren bei Datenerhebung 436 Patienten schon verstorben (70,9%). Das Gesamtüberleben (OS) betrug vom OP-Zeitpunkt ausgehend im Median 14 Monate (95%KI 12,0-15,0, IQR 4-34). Das zerebrale Progressionsfreie Überleben (PFS) betrug im Median 7 Monate (95%KI 6-9, IQR 2-22). Das Maximum bei OS und PFS 150 Monate. Im Vergleich der Mittelwerte zeigt sich anhand der Skalen (ACCI, CCI, ECOG und KPSS) kein bedeutender Unterschied (siehe Abbildungen 3-6). Das mediane Gesamtüberleben nach Aktivitätsindex ist detailliert in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10: Medianes Gesamtüberleben nach Prognose und Aktivitätsindizes

| | | | N | Mittelwert | SD | Minimum | Perzen til 25 | Median | Perzen til 75 | Maximum |
|-----------------------------|---|---------------------|-----|------------|------|---------|---------------|--------|---------------|---------|
| Tod innerhalb von 12 Monate | nicht innerhalb von 12 Monaten verstorben | ACCI | 334 | 8,5 | 2,1 | 6,0 | 7,0 | 8,0 | 10,0 | 19,0 |
| | innerhalb von 12 Monaten verstorben | ACCI | 281 | 8,7 | 2,1 | 6,0 | 7,0 | 8,0 | 10,0 | 16,0 |
| Tod innerhalb von 12 Monate | nicht innerhalb von 12 Monaten verstorben | ECOG Aufnahme | 334 | 1,4 | 0,8 | 0,0 | 1,0 | 1,0 | 2,0 | 4,0 |
| | innerhalb von 12 Monaten verstorben | ECOG Aufnahme | 281 | 1,7 | 1,0 | 0,0 | 1,0 | 1,0 | 2,0 | 4,0 |
| Tod innerhalb von 12 Monate | nicht innerhalb von 12 Monaten verstorben | ECOG Entlassung | 334 | 1,3 | 0,8 | 0,0 | 1,0 | 1,0 | 2,0 | 5,0 |
| | innerhalb von 12 Monaten verstorben | ECOG Entlassung | 281 | 1,8 | 1,2 | 0,0 | 1,0 | 2,0 | 2,0 | 5,0 |
| Tod innerhalb von 12 Monate | nicht innerhalb von 12 Monaten verstorben | CCI | 334 | 6,7 | 1,4 | 6,0 | 6,0 | 6 | 7,0 | 16,0 |
| | innerhalb von 12 Monaten verstorben | CCI | 281 | 6,9 | 1,5 | 6,0 | 6,0 | 6,0 | 8,0 | 13,0 |
| Tod innerhalb von 12 Monate | nicht innerhalb von 12 Monaten verstorben | KPSS Aufnahme (%) | 334 | 78,7 | 15,6 | 20,0 | 7,0 | 80,0 | 90,0 | 100,0 |
| | innerhalb von 12 Monaten verstorben | KPSS Aufnahme (%) | 281 | 71,5 | 20,4 | 10,0 | 6,0 | 80,0 | 90,0 | 100,0 |
| Tod innerhalb von 12 Monate | nicht innerhalb von 12 Monaten verstorben | KPSS Entlassung (%) | 334 | 79,6 | 15,1 | 0,0 | 7,0 | 80,0 | 90,0 | 100,0 |
| | innerhalb von 12 Monaten verstorben | KPSS Entlassung (%) | 281 | 68,6 | 24,3 | 0,0 | 6,0 | 70,0 | 90,0 | 100,0 |

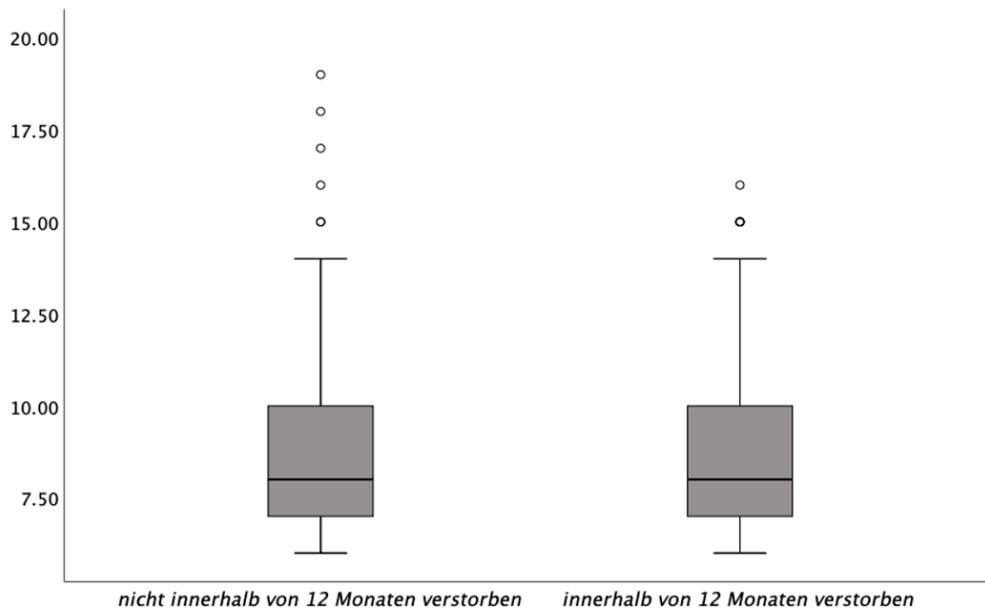


Abbildung 3: 1-Jahres-Überleben anhand des ACCI

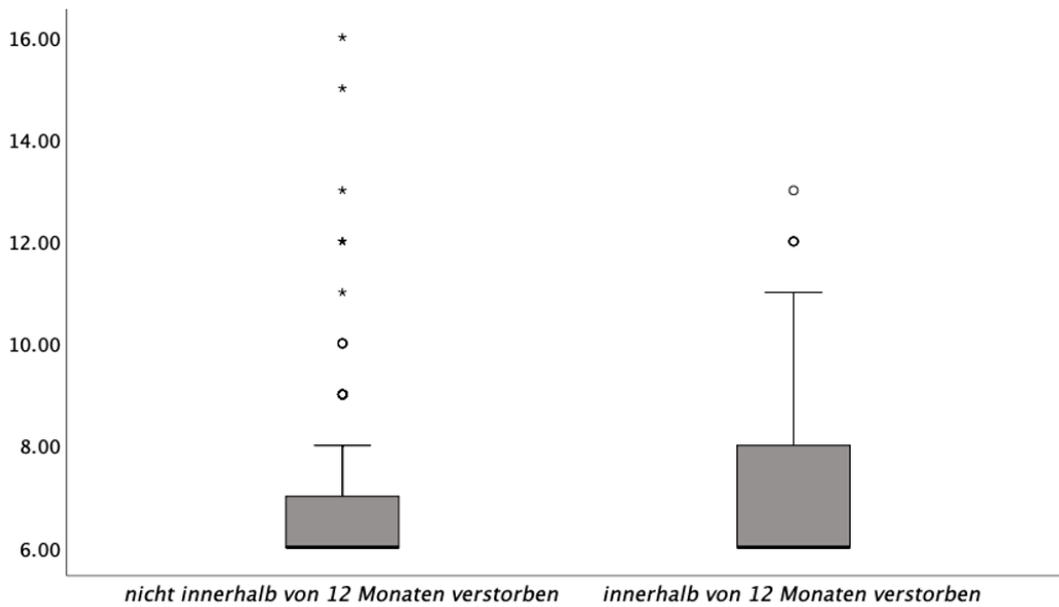


Abbildung 4: 1-Jahres-Überleben anhand des CCI

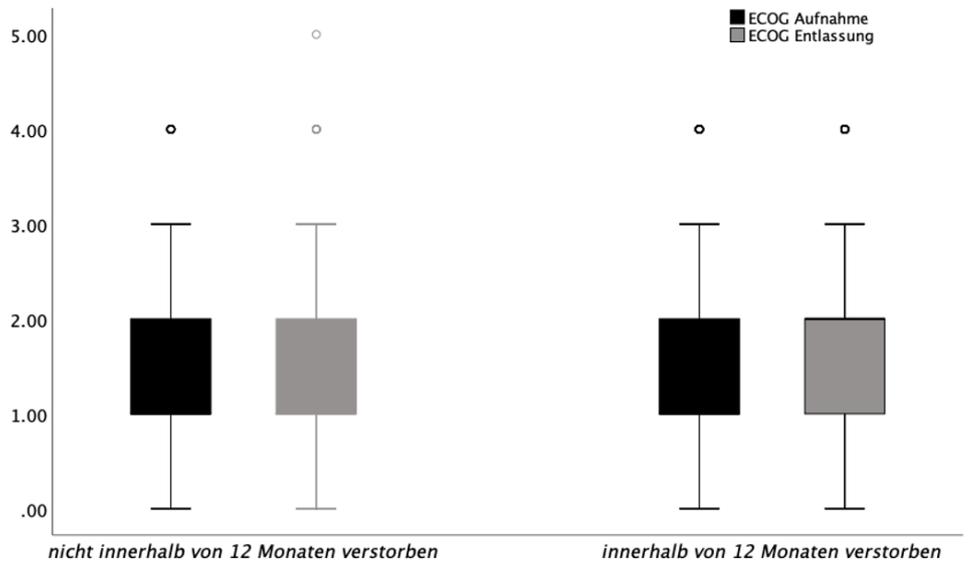


Abbildung 5: 1-Jahres-Überleben anhand des ECOG prä- und postoperativ

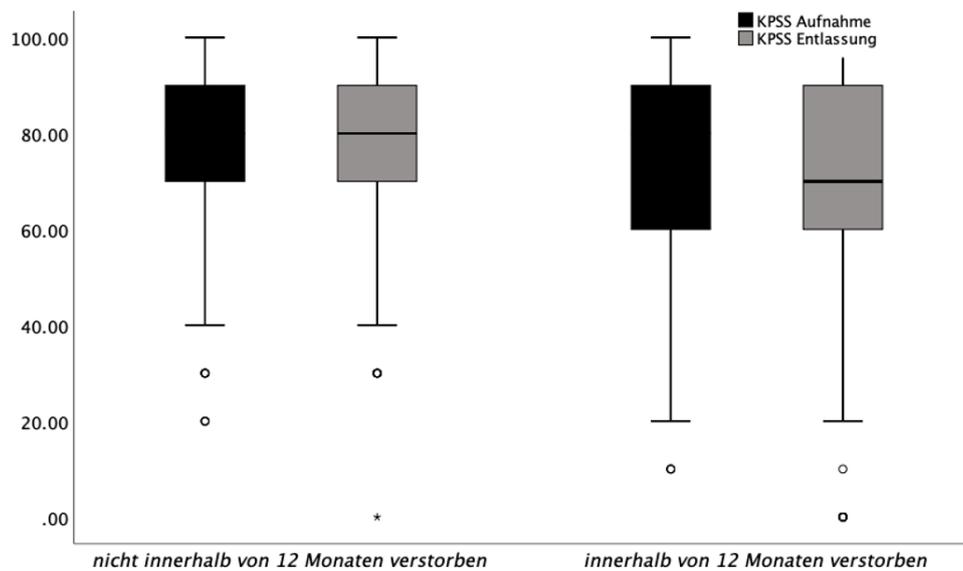


Abbildung 6: 1-Jahres-Überleben anhand des KPSS prä- und postoperativ

5.5.2 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben anhand ausgewählter Variablen

Zur Untersuchung mehrerer Faktoren auf das Gesamt – und progressionsfreie Überleben wurde eine univariate Analyse (Log-Rank bzw. Mantel-Cox-Test) sowie eine multivariate Cox-Regression verwendet.

Bezüglich OS wurden in der univariaten Analyse folgende Resultate ermittelt: Mit Fokus auf die Tumorentität zeigte sich das Vorhandensein eines Bronchialkarzinoms prognostisch günstiger (Medianes OS 1,6 Jahre (95%KI 0,8-2,5) als bei anderen Entitäten mit medianem Gesamtüberleben von 1,1 Jahren (95%KI 0,9-1,3), ($p=0,034$). Für das Mammakarzinom konnte dieselbe Aussage getroffen werden: Patienten mit Mammakarzinom hatten im Median 1,8 Jahre Gesamtüberlebenszeit (95%KI 1-2,6) verglichen zu anderen Entitäten mit medianem OS von einem Jahr (95%KI 0,8-1,3), ($p=0,015$). Tumoren des Gastrointestinaltrakts waren ungünstiger auf das mediane Gesamtüberleben mit 0,6 Jahren (95%KI 0,2-1,0) verglichen zu anderen Entitäten mit 1,3 Jahren medianem OS (95%KI 1,0-1,6), ($p=0,001$). Das Nierenzellkarzinom, Maligne Melanom oder sonstige Primarien waren in Bezug auf das mediane Gesamtüberleben nicht signifikant. Zudem zeigte sich ein längeres medianes Gesamtüberleben bei \geq drei zerebralen Metastasen mit 1,5 Jahren (95%KI 1,2-1,9) verglichen zu einer Anzahl $<$ drei mit 0,6 Jahren medianem OS (95%KI 0,5-0,9), ($p<0,001$). Das Vorhandensein solitärer BM war in der univariaten Analyse nicht signifikant. GPA und KPSS und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben werden gesondert in einem eigenen Kapitel (s.u.) behandelt. Ferner ist zu betonen, dass Patienten mit isolierten zerebralen Metastasen ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben mit 1,8 Jahren (95%KI 1,1-2,5) vorzuweisen hatten vergl. mit 1,0 Jahren (95%KI 0,8-1,2) bei Vorhandensein extrakranieller Metastasen $p<0,001$. Außerdem war eine neoadjuvante Chemotherapie prognostisch günstig auf das OS mit 2,1 Jahren (95%KI 1,1-3,1) versus 1,1 Jahren (95%KI 0,8-1,3) ohne Chemotherapie ($p=0,025$). Dasselbe gilt für die Strahlentherapie und OS mit 1,2 Jahren (95%KI 1,0-1,5) versus keine Strahlentherapie mit 0,3 Jahren (95%KI 0,1-0,9), ($p<0,001$).

Tabelle 11: Gesamtüberleben mittels Regressionsanalyse der ausgewählten Variablen

| | B | SE | Wald | df | p-wert | HR | 95%KI UG | 95%K I OG |
|--------------------------------------|--------|-------|--------|----|--------|-------|-------------|--------------|
| Primarius | | | 21,242 | 6 | 0,002 | | | |
| Bronchialkarzinom | -0,442 | 0,158 | 7,868 | 1 | 0,005 | 0,643 | 0,472 | 0,875 |
| Mammakarzinom | -0,338 | 0,167 | 4,108 | 1 | 0,043 | 0,713 | 0,514 | 0,989 |
| Malignes Melanom | -0,175 | 0,175 | 1,001 | 1 | 0,317 | 0,84 | 0,596 | 1,183 |
| Nierenzellkarzinom | -0,343 | 0,245 | 1,954 | 1 | 0,162 | 0,71 | 0,439 | 1,148 |
| Gastrointestinale Tumore | 0,234 | 0,182 | 1,647 | 1 | 0,199 | 1,264 | 0,884 | 1,807 |
| Sonstige Primarien | -0,075 | 0,2 | 0,143 | 1 | 0,705 | 0,927 | 0,627 | 1,371 |
| Anzahl Hirnmetastasen | 0,087 | 0,032 | 7,332 | 1 | 0,007 | 1,091 | 1,024 | 1,161 |
| Solider Tumor ohne Fernmetastasen | 0,373 | 0,178 | 4,379 | 1 | 0,036 | 1,452 | 1,024 | 2,059 |
| GPA Präoperativ | -0,22 | 0,079 | 7,857 | 1 | 0,005 | 0,802 | 0,688 | 0,936 |
| KPSS Aufnahme | -0,006 | 0,003 | 3,368 | 1 | 0,066 | 0,994 | 0,988 | 1,001 |

*B=Quotenverhältnis, SE= Standardfehler, df=Freiheitsgrad,
HR=Hazard ratio, KI= Konfidenzintervall obere (OG) oder untere (UG) Grenze

In der multivariaten Regressionsanalyse wurden als Einflussgrößen präoperativ das Alter bei OP, Geschlecht, Gesamtanzahl zerebraler Läsionen, Seite der Zielläsion, prä- und postoperativer KPSS, CCI, ACCI, prä- und postoperative RPA, prä- und postoperative GPA, Bestrahlungs- oder Chemotherapie-Modalitäten, Nikotinanamnese, Anwesenheit extrakranieller Metastasen und Ausmaß der Resektion der Zielläsionen eingeschlossen. Folgende Variablen waren prognostisch signifikant das Gesamtüberleben vorherzusagen: Primarius, hierbei Bronchial- und Mammakarzinom, Anzahl der Metastasen präoperativ, weitere Tumorerkrankung ohne Fernmetastasen (ausgenommen Primarius) und präoperativer GPA (siehe Tabelle 11). Der ACCI war in der multiplen Regression nicht signifikant ($p > 0,05$). Genauer zeigte das Bronchialkarzinom als Tumorentität eine Signifikanz von $p = 0,002$. Bezüglich des Eintreffens des Endpunktes Tod (dichotom (1,0)) zeigte sich bei der Gruppe Bronchialkarzinom ein Hazard ratio (HR) von < 1 (HR=0,643, [95%KI 0,472 - 0,875], $p = 0,005$). Gleiches gilt für das Mammakarzinom (HR=0,713, [95%KI 0,514 - 0,989], $p = 0,043$). Bezüglich der Anzahl der zerebralen Metastasen präoperativ zeigte sich eine negative Korrelation mit der Gesamtüberlebenszeit (HR=1,091, [95%KI 1,024 - 1,161], $p = 0,001$). Dasselbe gilt für Tumorerkrankungen ohne Fernmetastasen als Komorbiditäten (HR=1,452, [95%KI 1,024 - 2,059], $p = 0,036$). Zudem zeigte sich, dass je höher der präoperative GPA-Index ausfiel, desto niedriger zeigte sich das Sterberisiko mit (HR=0,802, [95%KI 0,688 - 0,936], $p = 0,005$).

Bezugnehmend auf das zerebrale PFS war in der univariaten Analyse das Vorhandensein eines Primarius aus dem Gastrointestinaltrakt prognostisch ungünstig: Das OS betrug im Median bei Patienten mit GIT-Primarien 0,8 Jahre (95%KI 0,2-1,4) verglichen zu anderen Entitäten mit 4,2 Jahren (95%KI 1,6-6,9), ($p < 0,001$). Alle anderen Primarien waren nicht signifikant auf das zerebrale PFS. Die Anzahl der Metastasen war signifikant mit 4,6 Jahren medianem PFS (95%KI 1,5-7,6) bei einer Anzahl < 3 verglichen zu \geq drei Metastasen mit medianem OS von 1,2 Jahren (95%KI 0-2,8)

Für das zerebrale progressionsfreie Überleben zeigten sich in der Cox-Regression auch folgende Variablen signifikant: Anzahl der Metastasen präoperativ und GIT-Tumore als Primarius. Erneut zeigte sich der ACCI nicht signifikant ($p > 0,05$). Eingeschlossen wurden dieselben Variablen wie bei Berechnung des OS. Bezüglich Primarien zeigten sich Entitäten des Gastrointestinaltrakts gegenüber anderen Primarien mit einem höheren Risiko eines zerebralen Progresses verbunden (HR=1,897, [95%KI 1,153-3,121], $p=0,012$). Zudem zeigte sich, dass je höher die Anzahl der Filiae zum OP-Zeitpunkt war, desto höher war auch das Risiko für einen Progress (HR=1,128, [95%KI 1,048-1,215], $p=0,001$) (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Progressionsfreies Überleben mittels Regressionsanalyse auf ausgewählte Variablen

| | B | SE | Wald | df | p-wert | Exp(B) | 95% KI UG | 95% KI OG |
|------------------------------|--------|-------|--------|----|--------|--------|-----------|-----------|
| Primarius | | | 20,652 | 6 | 0,002 | | | |
| Bronchialkarzinom | -0,278 | 0,231 | 1,452 | 1 | 0,228 | 0,757 | 0,482 | 1,19 |
| Mammakarzinom | -0,163 | 0,237 | 0,47 | 1 | 0,493 | 0,85 | 0,534 | 1,353 |
| Malignes Melanom | -0,03 | 0,255 | 0,014 | 1 | 0,907 | 0,971 | 0,589 | 1,6 |
| Nierenzellkarzinom | 0,427 | 0,301 | 2,015 | 1 | 0,156 | 1,532 | 0,85 | 2,761 |
| Gastrointestinale Tumore | 0,64 | 0,254 | 6,357 | 1 | 0,012 | 1,897 | 1,153 | 3,121 |
| Bronchialkarzinom | -0,091 | 0,304 | 0,09 | 1 | 0,764 | 0,913 | 0,504 | 1,655 |
| Anzahl Hirnmetastasen gesamt | 0,121 | 0,038 | 10,168 | 1 | 0,001 | 1,128 | 1,048 | 1,215 |
| Komplettresektion | | | 5,173 | 2 | 0,075 | | | |
| Komplettresektion | 1,321 | 0,723 | 3,344 | 1 | 0,067 | 3,748 | 0,91 | 15,447 |
| Biopsie | 1,091 | 0,718 | 2,312 | 1 | 0,128 | 2,978 | 0,729 | 12,156 |

*B=Quotenverhältnis, SE= Standardfehler, df=Freiheitsgrad, HR=Hazard ratio, KI= Konfidenzintervall obere (OG) oder untere (UG) Grenze

Insgesamt wirkten sich also in der uni - wie multivariaten Überlebensanalyse bzgl. zerebralem PFS und OS das Vorhandensein über drei Metastasen signifikant ungünstig aus.

5.5.3 ACCI und Einfluss von Anzahl der Metastasen auf das Gesamtüberleben

Patienten mit einer Anzahl zerebraler Läsionen ≥ 3 hatten bei einem ACCI ≤ 8 im median ein längeres Gesamtüberleben mit 0,6 Jahren (95%KI 0,53-0,84) verglichen zu einem ACCI > 8 mit 0,3 Jahren (95%KI 0,23 – 0,47). Dies war jedoch nicht signifikant ($p > 0,15$). War die Anzahl zerebraler Läsionen < 3 zeigte sich zwar ein längeres medianes Gesamtüberleben mit 1,8 Jahren bei einem ACCI ≤ 8 (95%KI 1,4-2,3) als bei einem ACCI > 8 mit 1,3 Jahren OS (95%KI 0,1-1,6). Dies verfehlte jedoch die Signifikanz ($p = 0,127$).

5.5.4 ACCI und Einfluss von Tumorentität auf das Gesamtüberleben

Da sich die Tumorentität in der Cox-Regression bei Bronchialkarzinom und gastrointestinalem Primarius signifikant auf das Gesamtüberleben zeigte, wurde untersucht, ob der ACCI einen Einfluss auf das OS bei beiden Primarien hat. Für die Metastasen bei Bronchialkarzinomen zeigte sich bei einem ACCI ≤ 8 ein medianes OS von 2,4 Jahren (95%KI 1,3-3,5) verglichen zu einem kürzerem OS von 1,15 Jahren bei ACCI > 8 (95%KI 0,5-1,7). Dies war jedoch in der univariaten Regression nicht signifikant ($p = 0,127$). Auch für gastrointestinale Tumoren zeigte sich kein signifikanter Einfluss in der univariaten Analyse.

5.5.5 ACCI und Einfluss von präoperativen Paresen bei Metastasen auf das Gesamtüberleben

Für Patienten mit präoperativ dokumentierten Paresen war der ACCI kein signifikanter Parameter auf das Gesamtüberleben. Bei jedoch Fehlen von Paresen zeigte sich der ACCI als signifikante Einflussgröße: Hier hatten Patienten mit einem ACCI ≤ 8 ein längeres Gesamtüberleben im Median von 20 Monaten (95%KI 14,1-25,8) verglichen zu einem höheren ACCI mit einem medianen OS von 14 Monaten (95%KI 10,4-17,5), ($p = 0,042$)

5.5.6 ACCI und Einfluss von Chemotherapie auf das Gesamtüberleben

Vergleicht man die Modalitäten der systemischen Therapie nach: keine, prä-post -oder perioperative Chemotherapie, zeigte sich lediglich für die neoadjuvante Chemotherapie ein signifikanter Einfluss des ACCI auf das Gesamtüberleben mit einem medianen OS von 1,1 Jahren (95%KI 0,7-1,5) bei einem ACCI ≤ 8 verglichen mit 0,7 Jahren (95%KI 0,3-1,1) bei einem ACCI > 8 ($p = 0,015$).

5.5.7 ACCI und Auswirkungen extrakranieller Metastasen auf das Gesamtüberleben

Patienten ohne extrakranielle Metastasen hatten bei einem ACCI ≤ 8 ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben von 3,2 Jahren (95%KI 1,9-4,4) verglichen zu 1,6 Jahren (95%KI 0,9-2,1) im Median ($p=0,023$). Bei Patienten mit extrakraniellen Metastasen unabhängig von der Lokalisation zeigte sich der ACCI als nicht signifikanter Prognosemarker für das Gesamtüberleben ($p>0,05$).

5.5.8 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben anhand der Prognose- und Aktivitätsindizes

Gesamtüberleben und zerebrales progressionsfreies Überleben nach KPSS und ECOG:

Insgesamt zeigten sich prä- und postoperative KPSS und ECOG als signifikante Parameter für das Gesamtüberleben in der univariaten Regression. So war ein präoperativer KPSS $\leq 80\%$ mit einem kürzeren Gesamtüberleben von 0,9 Jahren (95%KI 0,5-1,1) assoziiert als ein höherer präoperativer KPSS mit 1,7 Jahren (95%KI 1,2-2,3), ($p=0,002$). Für ECOG waren die Ergebnisse auch signifikant ($p<0,001$) und es zeigte sich ein niedriger ECOG mit besserem OS assoziiert. Zerebrales PFS ließ sich jedoch von beiden Indizes nicht signifikant voraussagen.

Gesamtüberleben und zerebrales progressionsfreies Überleben nach GPA und RPA:

GPA und RTOG-RPA, jeweils prä- und postoperativ, konnten das Gesamtüberleben, jedoch nicht das PFS signifikant in der univariaten Regression voraussagen: Das OS lag im Median bei prä- und postoperativem GPA $< 1,5$ bei 0,7 Jahren (95%KI 0,6-0,8) verglichen zum GPA $\geq 1,5$ mit 2,1 Jahren medianem OS (95%KI 1,7-2,6), ($p<0,001$). Patienten mit prä- und postoperativem RPA < 2 hatten 1,4 Jahre medianes Gesamtüberleben (95%KI 1,1-1,6) vs. 0,4 Jahren (95%KI 0,1-0,7) bei einem RPA ≥ 2 ($p<0,001$).

Gesamtüberleben und zerebrales progressionsfreies Überleben nach ACCI:

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über das mediane Gesamtüberleben nach ACCI (siehe Tabelle 13). Man erkennt anhand der Kaplan Meier-Kurven für die ersten Jahre ein prolongiertes Gesamtüberleben in der Gruppe ACCI ≤ 8 . Genauer zeigt sich ein Gesamtüberleben im Median von 1,4 Jahren (95%KI 1,0 – 1,8) in der Gruppe mit einem ACCI ≤ 8 und 1,0 Jahre (95%KI 0,8 – 1,3) bei einem ACCI > 8 . Bei Kreuzung dieser Kurven wurde daraufhin der Breslow Test angewandt. Hierbei zeigte sich ein knapp signifikanter p-Wert von $p=0,049$ (siehe Abbildung 7 und Tabelle 14).

Tabelle 13: Gesamtüberleben anhand ACCI

| ACCI (Medi- ansplit) | Mittelwert ^a | | | | Median | | | |
|----------------------------|-------------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------|---------------|---------------------|-----------------------------|-----------------|
| | Schätzer | Standard- fehler | 95%-Konfidenzin- tervall | | Schät- zer | Standard- fehler | 95%-Konfidenzin- tervall | |
| | | | Unter- grenze | Ober- grenze | | | Unter- grenze | Ober- grenze |
| 0-8 | 3,858 | 0,292 | 3,286 | 4,430 | 1,411 | 0,186 | 1,046 | 1,776 |
| 9-20 | 3,291 | 0,273 | 2,756 | 3,825 | 1,049 | 0,127 | 0,800 | 1,299 |
| Gesamt | 3,754 | 0,220 | 3,322 | 4,186 | 1,219 | 0,112 | 0,999 | 1,439 |

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

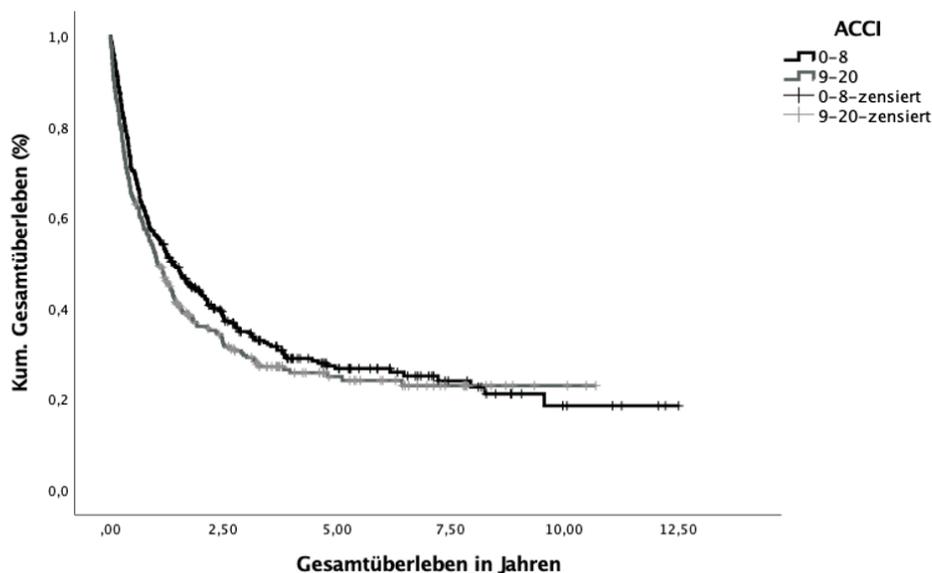


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve anhand des ACCI auf das Gesamtüberleben

Tabelle 14: Gesamtvergleiche des Gesamtüberlebens anhand ACCI

| | Chi-Quadrat | df | p-Wert |
|--------------------------------|-------------|----|--------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 1,963 | 1 | 0,161 |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | 3,863 | 1 | 0,049 |

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von AICC (Mediansplit).

Tabelle 15: Übersichtstabelle zum Gesamtüberleben nach Zeitpunkten

| Gruppe | 6 Monate | 1 Jahr | 2 Jahre | 3 Jahre | 5 Jahre | 10 Jahre |
|--------|----------|--------|---------|---------|---------|----------|
| 0-8 | 68.2% | 55.3% | 42.8% | 34.6% | 26.9% | 18.6% |
| 9-20 | 62.2% | 49.4% | 36.1% | 29.3% | 25.1% | 23.1% |

Bezüglich der anderen Indizes zeigte sich der CCI als jedoch nicht signifikant im Voraussagen des OS ($p=0,504$). Tabelle 15 zeigt die Übersicht zum Überleben nach ACCI-Gruppen. Andere etablierte Indizes jedoch waren allesamt hochsignifikant: KPSS ($p=0,002$), ECOG ($p<0,001$), RPA ($p<0,001$) sowie GPA ($p=0,00$).

Was das zerebrale progressionsfreie Überleben anbelangt kann folgendes gesagt werden:

Es zeigte sich ein, im Gegensatz zum Gesamtüberleben, längeres zerebrales progressionsfreies Überleben in der Gruppe mit ACCI-Index > 8 mit im Median 2,5 Jahren (95%KI 1,3 – 3,7) verglichen zu Patienten mit einem ACCI ≤ 8 . Dies zeigt einerseits die Tabelle für die Überlebenszeit und andererseits die Kaplan Meier Kurve, welche bei nicht schneidenden Kurven hinsichtlich Signifikanzen mittels Log-Rank untersucht wurde ($p=0,045$), (siehe Tabelle 16 und 17 sowie Abbildung 8).

Tabelle 16: Zerebrales progressionsfreies Überleben anhand ACCI

| AICC (Mediansplit) | Mittelwert ^a | | | | Median | | | |
|--------------------|-------------------------|----------------|------------------------|------------|----------|----------------|------------------------|------------|
| | Schätzer | Standardfehler | 95%-Konfidenzintervall | | Schätzer | Standardfehler | 95%-Konfidenzintervall | |
| | | | Untergrenze | Obergrenze | | | Untergrenze | Obergrenze |
| 0-8 | 5,495 | 0,440 | 4,632 | 6,358 | 2,488 | 0,620 | 1,273 | 3,702 |
| 9-20 | 6,246 | 0,411 | 5,440 | 7,051 | . | . | . | . |
| Gesamt | 6,169 | 0,342 | 5,497 | 6,840 | 3,732 | 1,048 | 1,678 | 5,785 |

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

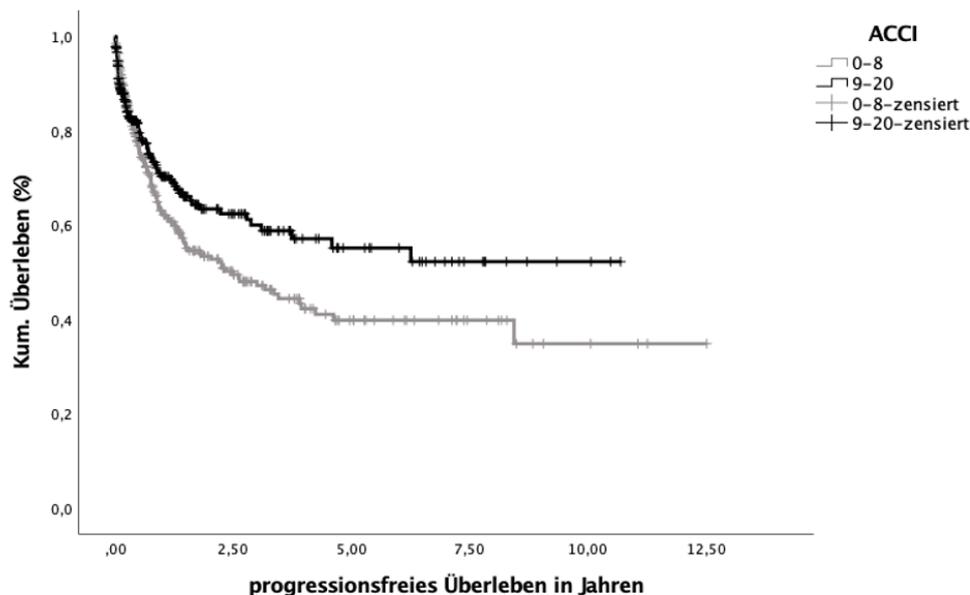


Abbildung 8: ACCI auf das zerebrale progressionsfreie Überleben

Tabelle 17: Gesamtvergleiche des zerebralen progressionsfreien Überlebens anhand ACCI

| | Chi-Quadrat | df | p-Wert. |
|--------------------------------|-------------|----|---------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 4,020 | 1 | 0,045 |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | 0,970 | 1 | 0,325 |

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von AICC (Mediansplit).

Tabelle 18: Übersichtstabelle zum zerebralen progressionsfreien Überleben nach Zeitpunkten

| Gruppe | 6 Monate | 1 Jahr | 2 Jahre | 3 Jahre | 5 Jahre | 10 Jahre |
|--------|----------|--------|---------|---------|---------|----------|
| 0-8 | 74.5% | 62.2% | 52.8% | 47.2% | 39.9% | 34.9% |
| 9-20 | 78% | 70.4% | 63.5% | 60.1% | 55.4% | 52.5% |

Bezüglich der anderen Indizes war sowohl der CCI ($p=0,18$), der ECOG ($p=0,62$) sowie der KPSS ($p=0,47$) und RPA ($p=0,40$) nicht signifikant. Lediglich der GPA zeigte einen p-Wert von 0,005.

Insgesamt legt die Anschauung also dar, dass nach 6 Monaten in der Gruppe mit niedrigerem ACCI 74,5% der Patienten versus 78% der Patienten mit höherem ACCI-Index progressionsfrei überlebten. Nach 5 Jahren jedoch waren in der Gruppe mit einem ACCI ≤ 8 ca. 40% progressionsfrei, während 55% der Patienten in der Gruppe mit ACCI > 8

progressionsfrei waren. Dies zeigt sich auch nach 10 Jahren mit 35% Überlebensrate vs. 53% Überlebensrate, wobei letzteres die Gruppe ACCI > 8 betrifft (siehe Tabelle 18). Zusammengefasst, prognostiziert ein niedrigerer ACCI < 8 ein besseres medianes Gesamtüberleben, während es ein kürzeres zerebrales PFS voraussagt.

5.6.9 Grenzwertermittlung der Prognose – und Aktivitätsindizes

Für die Erhebung optimaler Cut-Off-Werte zwischen idealer Sensitivität und Spezifität wurde die ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic) und der Youden-Index angewandt. Als primärer Endpunkt wurde das 1-Jahres Überleben verwendet. Wird ein kleiner Wert gewählt, ist die Sensitivität zu niedrig verglichen zu einem hohen Grenzwert mit guter Sensitivität und schlechter Spezifität. Zwischen optimaler Sensitivität und Spezifität wurde beim ACCI bezüglich des 1-Jahres Überlebens ein Grenzwert von $\geq 10,5$ ermittelt. Der Wert 1 impliziert ein Versterben innerhalb eines Jahres, während 0 auf das Gegenteil hindeutet. Aus diesem ergeben sich folgende Häufigkeiten (siehe Tabelle 19):

Tabelle 19: Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse

| | | | nicht innerhalb von 12 Monaten verstorben | innerhalb von 12 Monaten verstorben | |
|-------------|----------|---|---|-------------------------------------|--------|
| ACCI Cutoff | 0 | n | 293 | 233 | 526 |
| | | % | 55,7% | 44,3% | 100,0% |
| | 1 | n | 41 | 48 | 89 |
| | | % | 46,1% | 53,9% | 100,0% |
| Total | | n | 334 | 281 | 615 |
| | | % | 54,3% | 45,7% | 100,0% |

Hierzu zeigte sich für den ACCI eine Sensitivität von 17,08 und eine Spezifität von 87,72. Somit liegt zwar eine nützliche Spezifität jedoch niedrige Sensitivität vor. Die ROC-Analyse war unzureichend mit 0,537.

Auch der CCI-Index erwies sich in der ROC-Analyse als ungenügend (0,516), mittels Youden-Index konnte jedoch zwischen optimaler Sensitivität und Spezifität ein Cutoff für 9,5 ermittelt werden.

Bezugnehmend zum ECOG präoperativ, zeigte sich der ROC-Wert erneut unzureichend. Mit einer Youden Analyse ließ sich jedoch einen Cutoff von 1,5 ermitteln. Die Sensitivität lag bei 47,68 und die Spezifität bei 68,26. ECOG bei Entlassung ist für die ROC-Analyse zwar erneut unzureichend (0,612), über die Youden-Analyse jedoch bei $\geq 1,5$. (Sensitivität 50,88; Spezifität 68,86)

Präoperativer KPSS zeigte einen ROC von 0,605, welcher schwach, jedoch nicht unzureichend ist. In der Youden Analyse wurde ein idealer Cutoff bei 75 ermittelt. Sensitivität lag hier bei 47,68 und Spezifität bei 68,56. Postoperativ zeigte sich der KPSS mit einem ROC von 0,635, was im Vergleich der bisherigen Indizes den wegweisendste ROC-Wert ausmachte. Der postoperative KPSS eignet somit nach dem Datensatz also am besten für eine Vorhersage für ein postoperatives Versterben innerhalb von 12 Monaten. Die Youden-Analyse zeigte wie bei Aufnahme einen optimalen Cutoff bei ≤ 75 . Hierbei zeigte sich eine Sensitivität von 50,533 und Spezifität von 69,16.

Der ROC-Wert für RTOG-RPA präoperativ betrug 0,565, was einem ungenügenden Wert gleichkommt. Die Youden-Analyse zeigte hier einen optimalen Cutoff bei RPA 2,5 (Sensitivität: 27,40, Spezifität: 84,73). Postoperativ beträgt der ROC 0,592, welcher nicht ausreichend ist. Mittels Youden Analyse jedoch konnte ein optimaler Cutoff bei 2,5 ermittelt werden (Sensitivität 32,02 und Spezifität 86,22).

Zum GPA konnte prä- und postoperativ kein Cutoff ermittelt werden. Insgesamt zeigte sich also der postoperative KPSS am ehesten geeignet das Überleben vorherzusagen.

6. Diskussion

6.1 Synopsis der Fragestellung

Zusammengefasst treten zerebrale Metastasen auf ca. einem Viertel aller Krebspatienten auf (Barnholtz-Sloan et al. 2004) und sind weiterhin eine interdisziplinäre Herausforderung bezüglich Therapie und Prognoseabschätzung. Häufigste Todesursache ist die weit fortgeschrittene Tumorerkrankung (Salvati et al. 2018). Da eine adäquate Selektion der Patienten ausschlaggebend ist (Al-Shamy & Sawaya 2009), war Ziel dieser Arbeit die postoperative Überlebensprognose retrospektiv mittels Charlson-Komorbiditätsindex zu ermitteln und zu bestimmen in welchem Ausmaß dieser für die zukünftige Prognosebestimmung bei operablen zerebralen Metastasen geeignet ist. Grund hierfür ist, dass der

CCI der am meisten etablierte Komorbiditätsindex ist, in seiner weiterentwickelten Version als ACCI das Alter miteinbezieht und eigenständig angewandt werden kann, weshalb dieser Index für die heterogene und multimorbide Patientenpopulation von besonderem Interesse für diese Arbeit war (Bannay et al. 2016).

6.2 Synopsis der Ergebnisse

Das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben wurden in der vorliegenden Arbeit anhand des (A)CCI untersucht und es konnte in Zusammenschau der univariaten Analyse gezeigt werden, dass auf das mediane Gesamtüberleben ein höherer ACCI-Score signifikant mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist. Warum das zerebrale progressionsfreie Überleben bei Patienten mit einem höheren ACCI länger ist, bleibt unklar, es kann jedoch diskutiert werden, dass aufgrund anderer limitierender Nebenerkrankungen Folgeuntersuchungen nicht wahrgenommen wurden. Neben soeben erwähnter Aussagekraft des ACCI in der Schätzung des Gesamt- und dem zerebralen progressionsfreien Überleben, zeigten sich andere Indizes wie der GPA, RPA, KPSS und ECOG für diese Analyse signifikant.

6.3 Allgemeine deskriptive Daten und Vergleich mit der Literatur

Vergleicht man deskriptive Daten dieser Arbeit mit der bisherigen Datenlage kann folgendes beschrieben werden: Die epidemiologischen Daten, insbesondere Alter und Geschlecht entsprechen weitgehend bisheriger Literatur: so zeigt sich hier das Alter im Durchschnitt bei 61,5 Jahren und ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechts (50,24%) (Barnholtz-Sloan et al. 2004). Zur selben Übereinstimmung kommt man, auch wenn man die Ätiologie und die Lokalisation mit der Datenlage vergleicht. Am häufigsten waren sowohl in dieser Arbeit als auch in der Literatur Bronchialkarzinom und Mammakarzinom vertreten (Salvati et al. 2018). Auch waren die meisten Metastasen in unserer Kohorte im Frontallappen lokalisiert (Schackert et al. 2001). Die extrakranielle Metastasierung war primär pulmonal und lymphogen sowie seltener hepatisch und ossär, was auch bisheriger Literatur entspricht (Gough et al. 2020).

6.4 Überlebenszeiten, Prognosefaktoren und Vergleich mit der Literatur

Bezüglich Überlebenszeit und unabhängigen Variablen bzw. Prognosefaktoren lässt sich folgendes schlußfolgern:

In dieser Arbeit zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 14 Monaten und ein medianes zerebrales PFS von 7 Monaten. Hervorzuheben ist, dass sich die meisten Patienten einer systemischen Therapie und Bestrahlung unterzogen, sodass die Überlebensraten mit bisheriger Literatur vergleichbar sind (Berghoff et al. 2020; Iorgulescu et al. 2018).

In der Arbeit von Gaspar et al. haben sich u.a. als wichtige Prognosefaktoren das Alter und der KPSS herauskristallisiert (Gaspar et al. 1997). Dies ließ sich in dieser Arbeit bestätigen. Zudem waren hier der Primarius und der präoperative GPA-Index relevante Prognosefaktoren.

Relevant für das Gesamtüberleben ist außerdem der Zustand der zugrundeliegenden systemischen Erkrankung, was in mehreren Studien betont wurde (Cairncross et al. 1980; Salvati et al. 2018). Dies spiegelt sich auch in dieser Analyse wider, in der Patienten mit Hirnmetastasen ohne extrazerebrale Aussaat zum Zeitpunkt des Stagings länger überlebten ($p < 0,001$). Das Fehlen extrazerebraler Metastasen war auch in einer Arbeit von Gough et al. mit einem signifikant längerem Gesamtüberleben assoziiert (Gough et al. 2020).

Bezugnehmend auf die Therapiemodalitäten, zeigt die Chemotherapie einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (Johung et al. 2016; Meier et al. 2004). Auch die Bestrahlung war ein signifikanter Faktor auf das Gesamtüberleben. Dies lässt sich auch in der Literatur zeigen (Meier et al. 2004; Schackert et al. 2001).

6.4.1 Ergebnisse anhand von Aktivitätsindizes und Vergleich mit Literatur

Der KPSS war prä- wie postoperativ im Median bei 80%, ähnlich zu Angaben in der Literatur zu zerebralen Metastasen (Kavouridis et al. 2019; Aftahy et al. 2022). Beide Werte waren in dieser Studie in der univariaten Analyse geeignet das Gesamtüberleben vorauszusagen. Bezogen auf das zerebrale PFS verfehlten diese jedoch die Signifikanz. Diese Ergebnisse bezüglich KPSS entsprechen der bisherigen Datenlage (Chambless et al. 2015; Stark et al. 2010), wobei in der Arbeit von Chambless von 2015 bei Patienten, die sich einer Resektion von Glioblastomen unterzogen, der postoperative KPSS, ähnlich zu dieser Arbeit, besser geeignet war als der präoperative KPSS war (Chambless et al. 2015).

Auch das PFS wurde von dem KPSS in der Literatur beeinflusst (Ening et al. 2015). Inwieweit leitliniengerecht Therapieentscheidungen bei zerebralen Metastasen von dem

KPSS abhängen, kann in dieser Arbeit nicht geklärt werden. Bei diffusen Gliomen jedoch ist der KPSS therapie-relevant (Weller et al. 2021). Während in dieser Arbeit ein Cutoff nach der ROC - und Youden-Analyse von 75 für den KPSS ermittelt wurde, zeigte sich ein KPSS-Wert von > 70% bei zerebralen Metastasen als signifikanter Grenzwert für ein günstiges Gesamtüberleben (Pojskic et al. 2017).

Auch der ECOG zeigte sich prä - wie postoperativ in der univariaten Analyse als signifikanter Prognosefaktor bezogen auf das Gesamtüberleben. Auch dies deckt sich mit bisherigen Daten aus der Literatur ab. (Gough et al. 2020; Topalian et al. 2019)

Zusammenfassend sind also der KPSS sowie der ECOG unumstrittene lang etablierte Aktivitätsindizes, die anhand bisheriger Arbeiten und dieser Studie das Gesamtüberleben zuverlässig prognostizieren können. Welches der beiden Indizes jedoch geeigneter in der Prognoseschätzung zerebraler Metastasen ist, ist unklar. Jedoch zeigte sich in der Arbeit von Hollen et al. eine höhere Spezifität zugunsten des KPSS (Hollen et al. 2005).

6.4.2 Ergebnisse der Metastasen-Scores und Vergleich mit der Literatur

Bezugnehmend auf Metastasen-spezifische Scores kann folgendes erläutert werden. In dieser Arbeit konnten der GPA sowie der RTOG-RPA prä - wie postoperativ in der univariaten Analyse das Gesamtüberleben signifikant voraussagen. In der multivariaten Regression war jedoch lediglich ein niedriger präoperative GPA signifikant mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert. In einer Studie von Sperduto et al. zeigte sich der RTOG-RPA als gleichwertig zu dem GPA, welches im Gegensatz zu RTOG-RPA die Anzahl der Metastasen berücksichtigt (Sperduto et al. 2008).

6.4.3 Ergebnisse von CCI, ACCI und Vergleich mit der Datenlage

Im Folgenden soll auf Ergebnisse betreffend das primäre Ziel dieser Arbeit eingegangen werden:

In der Arbeit von Kim et al. ließ sich eine ähnliche Verteilung folgender für den CCI relevanter Komorbiditäten darstellen (siehe Tabelle 9): Myokardinfarkt bei 9,9 %, Herzinsuffizienz 6,3%, Makroangiopathie 9%, zerebrovaskuläres Ereignis 3,7%, Demenz 1%, rheumatische Erkrankungen 2,6%, gastroduodenale Ulkuskrankheit bei 1%, leichtgradige (3,1%) und schwere Lebererkrankung 0,5%, Diabetes mellitus mit 2,6 und ohne Endorganschäden 15,7%, Hemiplegie 0,5%, Nierenerkrankung 3,1%, Tumorerkrankung ohne

(100%) und mit Metastasen 23,6%, AIDS 0%. Lungenerkrankungen sind mit 26,2%, deutlich häufiger vorhanden als in dieser Kohorte mit 7,2%, was an der doppelten Rate an Rauchern 82,7% vs. 42% in dieser Studie) liegen mag. Auch zeigte sich eine höhere Anzahl an Patienten mit Diabetes mellitus mit 18,3% vs. 7,6% was wie soeben aufgeführt an den deutlichen kardiovaskulären Risikofaktoren der Studienpopulation von Kim et al. liegen mag. (Kim et al. 2015)

Ferner wurde der Einfluss von hohem ACCI und erhöhter Rate postoperativer Komplikationen kürzlich in einer Studie von Schneider et al gezeigt. Hierbei wurden 388 Patienten nach Resektion zerebraler Metastasen hinsichtlich perioperativer Komplikationen anhand von Komorbiditäten, welche mit dem ACCI ermittelt wurden, untersucht. Es zeigte sich, dass multiple Läsionen und ein ACCI > 10 einen signifikanten Einfluss auf Komplikationen ausgeübt haben. Dies ist insofern erwähnenswert, da postoperative Komplikationen einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität haben. (Schneider et al. 2020)

Bezüglich des progressionsfreien und Gesamtüberlebens zeigten Martínez et al. 2017, dass der ACCI > 1 mit einem kürzeren PFS und OS assoziiert war (Martínez et al. 2017). Bei Glioblastomen zeigte sich ein CCI > 3 mit einem schlechteren OS und PFS assoziiert (Ening et al. 2015).

In einer weiteren Arbeit von Yang et al. wurden zwischen 2003-2012 4508 Patienten mit Bronchialkarzinom hinsichtlich des postoperativen Überlebens untersucht. Der Altersdurchschnitt entsprach mit $64,95 \pm 11,15$ Jahren in etwa dieser Arbeit mit 61,5 Jahren, ähnlich zu der Arbeit von Aftahy et al. (Aftahy et al. 2022). Die Geschlechterverteilung zugunsten der männlichen Probanden (56,2%) unterschied sich leicht von unserer Population mit 50,2%. Der mittlere CCI in dieser Arbeit betrug 1,23, der mittlere ACCI 4,23. Höhere CCI- oder ACCI-Werte waren signifikant mit einem schlechteren 3-Jahres-Gesamtüberleben assoziiert. Hervorzuheben ist jedoch, dass der ACCI dem CCI überlegen war. (Yang et al. 2018)

In unserer Arbeit konnte für den ACCI ein Cutoff für 10,5 und für den CCI 9,5 ermittelt werden. Verglichen mit einer Arbeit bei autologer SZT, in welcher der Grenzwert > 1 mit einer schlechteren Prognose assoziiert war, muss man jedoch hinzufügen, dass unsere Patienten alle einen Wert von mind. 6 für die metastasierte Grunderkrankung erhalten haben und aus diesem Grund der Cutoff höher sein muss (Martínez et al. 2017). Schneider

et al. konnten bei ACCI anhand einer ROC-Analyse einen moderaten Wert von 0,63 ermitteln und es zeigte sich ein idealer ACCI von $> 9,5$ mit einer Sensitivität von 87,9% und Spezifität 73,8% (Schneider et al. 2020). In unserer Arbeit waren beim ACCI sowie beim CCI jedoch nur unzureichende Werte errechnet worden (0,537; respektive 0,516). In Zusammenschau aus der o.g. Youden - Analyse kann es deshalb sinnvoll sein bei einem ACCI oder CCI von über 10,5 respektive 9,5 eine Operation erneut zu evaluieren.

Ob nun der ACCI oder der CCI besser geeignet ist, bleibt weiterhin offen, jedoch wurde von Yang et al. die Überlegenheit des ACCI betont (Yang et al. 2018). Auch in unserer Studie zeigte sich der ACCI, jedoch nicht der CCI als signifikanter Prognosefaktor auf das Gesamtüberleben. Da der ACCI eine Weiterentwicklung des CCI ist (Charlson et al. 1987, 1994) und das Alter verlässlicher zu erheben und weniger fehleranfällig ist, scheint der ACCI bei zerebraler Metastasierung vorteilhafter in der Anwendung bzw. Schätzung des Überlebens zu sein (Holmes et al. 2017). Andererseits konnte nach Ening et al. kritisiert werden, dass der CCI bzw. ACCI der primär longitudinalen Studien adressiert, nicht ideal für Erkrankungen geeignet ist, die mit einer limitierten Gesamtüberlebenszeit einhergehen (Charlson et al. 1987, 1994; Ening et al. 2015). Auch ist hervorzuheben, dass der KPSS und ECOG indirekt von dem ACCI abhängig ist, da mit einer höheren Anzahl an Nebendiagnosen naturgemäß die Aktivitätsindizes beeinträchtigt werden müssten.

Im Rahmen der vorliegenden Resultate, kann somit die Anwendung des ACCI bei intrakraniellen Metastasen zielführend in der Prognoseschätzung sein. Dies entspricht auch der bisherigen Literatur (Birim et al. 2005; Goldstein et al. 2004; Hemmelgarn et al. 2003; Poses et al. 1996; Sachdev et al. 2004). Insgesamt bleiben jedoch lang etablierte Indizes wie der KPSS oder ECOG sowie in weiterem Sinne GPA und RTOG-RPA weiterhin unumstritten, wenn man sich u.a. die hochsignifikanten Ergebnisse bzgl. des OS in dieser Arbeit und der Tatsache, dass der KPSS oder ECOG nicht gänzlich unabhängig vom ACCI ist.

6.5 Limitation

Die wichtigste Einschränkung unserer Ergebnisse sind auf das retrospektive Design der Datenerhebung zurückzuführen. Ein weiterer Punkt ist, dass die Arbeit monozentrisch getätigt wurde. Es ist daher sinnvoll weitere Studien in diese Richtung prospektiv und multizentrisch zu planen. Auch war der molekulare Status nicht bei allen Patienten einzusehen. Aufgrund der hohen Anzahl schon verstorbener Patienten, konnte eine klinische

Erhebung des Zustandes nicht bei allen Patienten in vollem Umfang gewährleistet werden. Zudem fehlen in unserer Arbeit aufgrund des retrospektiven Designs Daten zur Einschätzung der Lebensqualität. Ferner ist das Patientenkollektiv aufgrund verschiedener Primarien sehr heterogen. Schlussendlich können Aussagen zu Patienten, die sich keiner operativen Therapie zerebraler Metastasen unterzogen haben, aufgrund unseres Datenkollektivs nicht getätigt werden.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Auch wenn eine zerebrale Metastasierung trotz verbesserter Diagnostik und Therapie weiterhin eine fortgeschrittene Krebserkrankung mit infauster Prognose bedeutet, kann eine gezielte Auswahl der zunehmenden Therapieoptionen den Nutzen unter Einsparen der Risiken maximieren. Hierzu ist eine präoperative Risikoeinschätzung ausschlaggebend. Ziel sollte stets sein das Überleben unter maximaler Ausnutzung der bleibenden Lebensqualität und Unabhängigkeit zu verlängern. Bei einer ohnehin begrenzten Lebenserwartung ist eine Resektion mit postoperativ immenser Einschränkung der Lebensqualität nicht zielführend. (Schneider et al. 2020)

Gerade hinsichtlich der Komplexität und Heterogenität zerebraler Tochtergeschwülste kann ein KPSS oder ECOG allein abhängig vom Tumor z.B. durch die Lokalisation oder einem Ödem therapieentscheidend sein. Die aktuelle Aktivität eines Patienten sollte jedoch nicht allein ausschlaggebend sein. Vielmehr ist aufgrund der Multimorbidität im Alter generell eine Zunahme eines Prognoseindex für Komorbiditäten wichtig.

So kann nach Ergebnissen dieser Arbeit der ACCI allein hilfreich zur Prognosegraduierung bei operierten zerebralen Metastasen, insbesondere für Patienten mit fehlenden Paresen, neoadjuvanter Chemotherapie oder fehlen extrakranieller Metastasierung, sein. Der ACCI bietet jedoch zusammen mit den Aktivitätsindizes KPSS oder ECOG als Goldstandard und ferner mit GPA und RTOG-RPA keinen zusätzlichen Erklärungswert und wird daher diese Scores aktuell nicht ablösen können.

Weitere prospektive randomisiert-kontrollierte zu diesem Thema sind jedoch wünschenswert. Mit Zunahme der Inzidenz der zerebralen Metastasen sowie in gleichem Umfang Erfahrungswerte aufgrund randomisierter Studien und individualisierter Therapieoptionen kann unter Berücksichtigung objektiver Scores, Patientenwillen und interdisziplinärem Konsens in naher Zukunft nicht nur eine Therapieentscheidung erleichtert, sondern hoffentlich auch das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben verlängert werden.

8. Abbildungsverzeichnis

| | | Seite |
|-------------|---|--------------|
| Abbildung 1 | Flussdiagramm | 21 |
| Abbildung 2 | Häufigkeitsverteilung der Primarien | 24 |
| Abbildung 3 | 1-Jahres-Überleben anhand des ACCI | 32 |
| Abbildung 4 | 1-Jahres-Überleben anhand des CCI | 32 |
| Abbildung 5 | 1-Jahres-Überleben anhand des ECOG prä-und postoperativ | 33 |
| Abbildung 6 | 1-Jahres-Überleben anhand des KPSS prä-und postoperativ | 33 |
| Abbildung 7 | Kaplan-Meier Kurve anhand des ACCI auf das Gesamtüberleben | 39 |
| Abbildung 8 | ACCI auf das zerebrale progressionsfreie Überleben | 41 |

9. Tabellenverzeichnis

| | | Seite |
|------------|--|--------------|
| Tabelle 1 | Charlson Comorbidity Index (CCI) | 15 |
| Tabelle 2 | Recursive Partitioning Analysis (RPA) | 17 |
| Tabelle 3 | Graded Prognostic Assessment (GPA) | 17 |
| Tabelle 4 | Sozioökonomische Faktoren in der Studienpopulation | 22 |
| Tabelle 5 | Verteilung der Primarien in der Gesamtkohorte | 24 |
| Tabelle 6 | Aktivität-Indices (KPSS & ECOG) in der Gesamt- population | 27 |
| Tabelle 7 | Charlson Comorbidity Index (CCI) in der Gesamt- Population | 28 |
| Tabelle 8 | Altersadjustierter Charlson Comorbidity Index (ACCI) in der Gesamtpopulation | 28 |
| Tabelle 9 | Komorbiditäten der Gesamtkohorte | 29 |
| Tabelle 10 | Medianes Gesamtüberleben nach Prognose und Aktivitätsindizes | 31 |
| Tabelle 11 | Gesamtüberleben mittels Regressionsanalyse der ausgewählten Variablen | 35 |
| Tabelle 12 | Progressionsfreies Überleben mittels Regressionsanalyse auf ausgewählte Variablen | 36 |
| Tabelle 13 | Gesamtüberleben anhand ACCI | 39 |
| Tabelle 14 | Gesamtvergleiche des Gesamtüberlebens anhand ACCI | 39 |
| Tabelle 15 | Übersichtstabelle zum Gesamtüberleben nach Zeitpunkten | 39 |
| Tabelle 16 | Zerebrales progressionsfreies Überleben anhand ACCI | 40 |
| Tabelle 17 | Gesamtvergleiche des zerebralen progressionsfreien Überlebens anhand ACCI | 41 |
| Tabelle 18 | Übersichtstabelle zum zerebralen progressionsfreien Überleben nach Zeitpunkten | 41 |
| Tabelle 19 | Sensitivitäts-und Spezifitätsanalyse | 42 |

10. Literaturverzeichnis

- Achrol, A. S., Rennert, R. C., Anders, C., Soffiatti, R., Ahluwalia, M. S., Nayak, L., Peters, S., Arvold, N. D., Harsh, G. R., Steeg, P. S., & Chang, S. D. (2019). Brain metastases. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 5. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0055-y>
- Aftahy, K.A., Barz, M., Lange, N., Thunstedt, C., Baumgart, L., Eller, MA., Wiestler, B., Bernhardt, D., Combs, S.E., Jost, P.J., Delbridge, C., Liesche, S., Meyer, B & Gempt, J. (2022). The impact of postoperative tumor burden on patients with brain metastases. Manuscript submitted for publication, Neurosurgery, Technical University, School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Department of Neurosurgery, Munich, Germany
- Åkeson, P., Larsson, E. M., Kristoffersen, D. T., Jonsson, E., & Holtås, S. (1995). Brain Metastases — Comparison of Gadodiamide Injection-Enhanced MR Imaging at Standard and High Dose, Contrast-Enhanced CT and Non-Contrast-Enhanced MR Imaging. *Acta Radiologica*, 36(3), 300-306. doi: [10.3109/02841859509177639](https://doi.org/10.3109/02841859509177639).
- Al-Shamy, G., & Sawaya, R. (2009). Management of Brain Metastases: The Indispensable Role of Surgery. *Journal of Neuro-Oncology*, 92(3), 275-282. doi: [10.1007/s11060-009-9839-y](https://doi.org/10.1007/s11060-009-9839-y).
- Aoyama, H., Shirato, H., Tago, M., Nakagawa, K., Toyoda, T., Hatano, K., Kenjyo, M., Oya, N., Hirota, S., Shioura, H., Kunieda, E., Inomata, T., Hayakawa, K., Katoh, N., & Kobashi, G. (2006). Stereotactic Radiosurgery Plus Whole-Brain Radiation Therapy vs Stereotactic Radiosurgery Alone for Treatment of Brain Metastases: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 295(21), 2483-2491. doi: [10.1001/jama.295.21.2483](https://doi.org/10.1001/jama.295.21.2483).
- Bachelot, T., Romieu, G., Campone, M., Diéras, V., Cropet, C., Dalenc, F., Jimenez, M., Le Rhun, E., Pierga, J. Y., Gonçalves, A., Leheurteur, M., Domont, J., Gutierrez, M., Curé, H., Ferrero, J. M., & Labbe-Devilliers, C. et al. (2013). Lapatinib plus Capecitabine in Patients with Previously Untreated Brain Metastases from HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (LANDSCAPE): A Single-Group Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, 14(1), 64–71. doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70432-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70432-1).
- Bannay, A., Chaignot, C., Blotière, P. O., Basson, M., Weill, A., Ricordeau, P., & Alla, F. (2016). The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Medical Care*, 54(2), 188–194. doi: [10.1097/MLR.0000000000000471](https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000000471).
- Barnholtz-Sloan, J. S., Sloan, A. E., Davis F. G., Vigneau, F.D., Lai, P., & Sawaya, R. E. (2004). Incidence Proportions of Brain Metastases in Patients Diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *Journal of Clinical Oncology* 22(14), 2865–2872. doi: [10.1200/JCO.2004.12.149](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.12.149).
- Baumert, B. G., Rutten, I., Dehing-Oberije, C., Twijnstra, A., Dirx, M. J., Debougnoux-Huppertz, R. M., Lambin, P., Kubat, B. (2006). A Pathology-Based Substrate for Target Definition in Radiosurgery of Brain Metastases. *International Journal of*

Radiation Oncology, Biology, Physics, 66(1), 187–194. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.050.

- Beddhu, S., Bruns, F. J., Saul, M., Seddon, P., & Zeidel, M. L. (2000). A Simple Comorbidity Scale Predicts Clinical Outcomes and Costs in Dialysis Patients. *The American Journal of Medicine* 108(8):609–613. doi: 10.1016/S0002-9343(00)00371-5.
- Berghoff, A. S., Rajky, O., Winkler, F., Bartsch, R., Furtner, J., Hainfellner, J. A., Goodman, S. L., Weller, M., Schittenhelm, J., & Preusser, M. (2013). Invasion Patterns in Brain Metastases of Solid Cancers. *Neuro-Oncology* 15(12), 1664–1672. doi: 10.1093/neuonc/not112.
- Berghoff, A. S., Breckwoldt, M. O., Riedemann, L., Karimian-Jazi, K., Loew, S., Schlieter, F., Furtner, J., Cinci, M., Thomas, M., Strowitzki, M. J., Marmé, F., Michel, L. L., Schmidt, T., Jäger, D., Bendszus, M., Preusser, M., Wick, W., & Winkler, F. (2020). Bevacizumab-Based Treatment as Salvage Therapy in Patients with Recurrent Symptomatic Brain Metastases. *Neuro-Oncology Advances* 2(1), vdaa038. doi: 10.1093/noajnl/vdaa038.
- Birim, O., Kappetein, A., & Bogers, A. (2005). Charlson Comorbidity Index as a Predictor of Long-Term Outcome after Surgery for Nonsmall Cell Lung Cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 28(5), 759–762. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.06.046.
- Brastianos, P. K., Carter, S. L., Santagata, S., Cahill, D. P., Taylor-Weiner, A., Jones, R. T., Van Allen, E. M., Lawrence, M. S., Horowitz, P. M., Cibulskis, K., Ligon, K. L., Taberner, J., Seoane, J., Martinez-Saez, E., Curry, W. T., Dunn, I. F., Paek, S. H., Park, S. H., McKenna, A., Chevalier, A., Rosenberg, M., Barker 2nd F. G., Gill, C. M., Van Hummelen, P., Thorner, A. R., Johnson, B. E., Hoang, M. P., Choueiri, T. K., Signoretti, S., Sougnez, C., Rabin, M. S., Lin, N. U., Winer, E. P., Stemmer-Rachamimov, A., Meyerson, M., Garraway, L., Gabriel, S., Lander, E. S., Beroukhi, R., Batchelor, T. T., Baselga, J., Louis, D. N., Getz, G. & Hahn, W. C. Genomic Characterization of Brain Metastases Reveals Branched Evolution and Potential Therapeutic Targets. (2015). *Cancer discovery*, 5(11), 1164–1177. doi: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0369>
- Brown, P. D., Pugh, S., Laack, N. N., Wefel, J. S., Khuntia, D., Meyers, C., Choucair, A., Fox, S., Suh, J. H., Roberge, D., Kavadi, V., Bentzen, S. M., Mehta, M. P., Watkins-Bruner, D. & Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). (2013). Memantine for the Prevention of Cognitive Dysfunction in Patients Receiving Whole-Brain Radiotherapy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Neuro-Oncology* 15(10), 1429–1437. doi: 10.1093/neuonc/not114.
- Brown, P. D., Ballman, K. V., Cerhan, J. H., Anderson, S. K., Carrero, X. W., Whitton, A. C., Greenspoon, J., Parney, I. F., Laack, N., Ashman, J. B., Bahary, J. P., Hadjipanayis, C. G., Urbanic, J. J., Barker, F. G., 2nd, Farace, E., Khuntia, D., Giannini, C., Buckner, J. C., Galanis, E., & Roberge, D. (2017). Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(8), 1049–1060. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30441-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30441-2)

- Brown, P. D., Gondi, V., Pugh, S., Tome, W. A., Wefel, J. S., Armstrong, T. S., Bovi, J. A., Robinson, C., Konski, A., Khuntia, D., Grosshans, D., Benzinger, T., Bruner, D., Gilbert, M. R., Roberge, D., Kundapur, V., Devisetty, K., Shah, S., Usuki, K., Anderson, B. M., Stea, B., Yoon, H., Li, J., Laack, N. N., Kruser, T. J., Chmura, S. J., Shi, W., Deshmukh, S., Mehta, M. P., Kachnic, L. A., & for NRG Oncology (2020). Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(10), 1019–1029. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02767>
- Cagney, D. N., Martin, A. M., Catalano, P. J., Redig, A. J., Lin, N. U., Lee, E. Q., Wen, P. Y., Dunn, I. F., Bi, W. L., Weiss, S. E., Haas-Kogan, D. A., Alexander, B. M., & Aizer, A. A. (2017). Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro-oncology*, 19(11), 1511–1521. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox077>
- Cairncross, J. G., Kim, J. H., & Posner, J. B. (1980). Radiation therapy for brain metastases. *Annals of neurology*, 7(6), 529–541. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.410070606>
- Chambless, L. B., Kistka, H. M., Parker, S. L., Hassam-Malani, L., McGirt, M. J., & Thompson, R. C. (2015). The relative value of postoperative versus preoperative Karnofsky Performance Scale scores as a predictor of survival after surgical resection of glioblastoma multiforme. *Journal of neuro-oncology*, 121(2), 359–364. doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1640-x>
- Charlson, M., Szatrowski, T. P., Peterson, J., & Gold, J. (1994). Validation of a combined comorbidity index. *Journal of clinical epidemiology*, 47(11), 1245–1251. doi: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)90129-5](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)90129-5)
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*, 40(5), 373–383. doi: [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- Chen, L., Douglass, J., Kleinberg, L., Ye, X., Marciscano, A. E., Forde, P. M., Brahmer, J., Lipson, E., Sharfman, W., Hammers, H., Naidoo, J., Bettgowda, C., Lim, M., & Redmond, K. J. (2018). Concurrent Immune Checkpoint Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Renal Cell Carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 100(4), 916–925. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.11.041>
- Churilla, T. M., Chowdhury, I. H., Handorf, E., Collette, L., Collette, S., Dong, Y., Alexander, B. M., Kocher, M., Soffiatti, R., Claus, E. B., & Weiss, S. E. (2019). Comparison of Local Control of Brain Metastases With Stereotactic Radiosurgery vs Surgical Resection: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 5(2), 243–247. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4610>

- Combs, S. E., Bilger, A., Diehl, C., Bretzinger, E., Lorenz, H., Oehlke, O., Specht, H. M., Kirstein, A., & Grosu, A. L. (2018). Multicenter analysis of stereotactic radiotherapy of the resection cavity in patients with brain metastases. *Cancer medicine*, 7(6), 2319–2327. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.1477>
- Crinò, L., Bronte, G., Bidoli, P., Cravero, P., Minenza, E., Cortesi, E., Garassino, M. C., Proto, C., Cappuzzo, F., Grossi, F., Tonini, G., Sarobba, M. G., Pinotti, G., Numico, G., Samaritani, R., Ciuffreda, L., Frassoldati, A., Bregni, M., Santo, A., Piantedosi, F., Illiano, A., De Marinis, F., Tamberi, S., Giannarelli D., Del monte, A. (2019). Nivolumab and brain metastases in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 129, 35–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.12.025>
- Davies, M. A., Saiag, P., Robert, C., Grob, J. J., Flaherty, K. T., Arance, A., Chiarion-Sileni, V., Thomas, L., Lesimple, T., Mortier, L., Moschos, S. J., Hogg, D., Márquez-Rodas, I., Del Vecchio, M., Lebbé, C., Meyer, N., Zhang, Y., Huang, Y., Mookerjee, B., & Long, G. V. (2017). Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(7), 863–873. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30429-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30429-1)
- De Braganca, K. C., Janjigian, Y. Y., Azzoli, C. G., Kris, M. G., Pietanza, M. C., Nolan, C. P., Omuro, A. M., Holodny, A. I., & Lassman, A. B. (2010). Efficacy and safety of bevacizumab in active brain metastases from non-small cell lung cancer. *Journal of neuro-oncology*, 100(3), 443–447. doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0200-2>
- Desprechins, B., Stadnik, T., Koerts, G., Shabana, W., Breucq, C., & Osteaux, M. (1999). Use of diffusion-weighted MR imaging in differential diagnosis between intracerebral necrotic tumors and cerebral abscesses. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 20(7), 1252–1257.
- Emamekhoo, H., Olsen, M., Carthon, B. C., Drakaki, A., Percent, I. J., Molina, A. M., Cho, D. C., Bendell, J. C., Gordan, L. C., Rezazadeh Kalebasty, A., George, D. J., Hutson, T. E., Lee, R. J., Young T. C., Johansen, J. and Tykodi, S. S. (2019). Safety and Efficacy of Nivolumab plus Ipilimumab (NIVO+IPI) in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma (ARCC) with Brain Metastases: Interim Analysis of CheckMate 920. *Journal of Clinical Oncology*, 37(15_suppl), 4517–4517. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4517.
- Ening, G., Osterheld, F., Capper, D., Schmieder, K., & Brenke, C. (2015). Charlson comorbidity index: an additional prognostic parameter for preoperative glioblastoma patient stratification. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 141(6), 1131–1137. doi: <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1907-9>
- Gadgeel, S., Peters, S., Mok, T., Shaw, A. T., Kim, D. W., Ou, S. I., Pérol, M., Wrona, A., Novello, S., Rosell, R., Zeaiter, A., Liu, T., Nüesch, E., Balas, B., & Camidge, D. R. (2018). Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Annals of oncology : official journal of the Euro*

pean Society for Medical Oncology, 29(11), 2214–2222. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy405>

Galldiks, N., Stoffels, G., Filss, C. P., Piroth, M. D., Sabel, M., Ruge, M. I., Herzog, H., Shah, N. J., Fink, G. R., Coenen, H. H., & Langen, K. J. (2012). Role of O-(2-(18)F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 53(9), 1367–1374. doi: <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.103325>

Gaspar, L. E., Scott, C., Murray, K., & Curran, W. (2000). Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 47(4), 1001–1006. doi: [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)00547-2](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)00547-2)

Gaspar, L., Scott, C., Rotman, M., Asbell, S., Phillips, T., Wasserman, T., McKenna, W. G., & Byhardt, R. (1997). Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 37(4), 745–751. doi: [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(96\)00619-0](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(96)00619-0)

Glaudemans, A. W., Enting, R. H., Heesters, M. A., Dierckx, R. A., van Rheenen, R. W., Walenkamp, A. M., & Slart, R. H. (2013). Value of 11C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 40(4), 615–635. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2295-5>

Goldberg, S. B., Schalper, K. A., Gettinger, S. N., Mahajan, A., Herbst, R. S., Chiang, A. C., Lilenbaum, R., Wilson, F. H., Omay, S. B., Yu, J. B., Jilaveanu, L., Tran, T., Pavlik, K., Rowen, E., Gerrish, H., Komlo, A., Gupta, R., Wyatt, H., Ribeiro, M., Kluger, Y., Zhou, G., Wei, W., Chiang, V. L., Kluger, H. M. (2020). Pembrolizumab for management of patients with NSCLC and brain metastases: long-term results and biomarker analysis from a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 21(5), 655–663. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30111-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30111-X)

Goldstein, L. B., Samsa, G. P., Matchar, D. B., & Horner, R. D. (2004). Charlson Index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies. *Stroke*, 35(8), 1941–1945. doi: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000135225.80898.1c>

Gough, M., Nielsen, M., Coulter, I. C., & Holliman, D. (2020). Survival outcomes following craniotomy for intracranial metastases from an unknown primary. *International journal of clinical oncology*, 25(8), 1475–1482. doi: <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01687-w>

Hemmelgarn, B. R., Manns, B. J., Quan, H., & Ghali, W. A. (2003). Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 42(1), 125–132. doi: [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(03\)00415-3](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(03)00415-3)

- Hollen, P. J., Gralla, R. J., Stewart, J. A., Chin, C., Bizette, G. A., Leighl, N. B., Kuruvilla, P. G., Meharchand, J. M., & Solow H. (2005). A Prospective Comparison of Karnofsky (KPS) with ECOG Performance Status in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A COMET Group Study Investigating Sensitivity and Specificity Issues Important in Clinical Decision Making. *Journal of Clinical Oncology*, 23(16_suppl), 8134–8134. doi: 10.1200/jco.2005.23.16_suppl.8134.
- Holmes, O. E., MacRae, R., Cook, G., Cross, P., Nair, V., Marginean, H., & Pantarotto, J. R. (2017). Age-not Charlson Co-morbidity Index-predicts for mortality after stereotactic ablative radiotherapy for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Clinical and translational radiation oncology*, 5, 37–41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2017.07.001>
- Hong, A. M., Fogarty, G. B., Dolven-Jacobsen, K., Burmeister, B. H., Lo, S. N., Haydu, L. E., Vardy, J. L., Nowak, A. K., Dhillon, H. M., Ahmed, T., Shivalingam, B., Long, G. V., Menzies, A. M., Hruby, G., Drummond, K. J., Mandel, C., Middleton, M. R., Reisse, C. H., Paton, E. J., Steel, V., Williams, N. C., Scolyer, R. A., Morton, R. L., & Thompson, J. F. (2019). Adjuvant Whole-Brain Radiation Therapy Compared With Observation After Local Treatment of Melanoma Brain Metastases: A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(33), 3132–3141. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01414>
- Hung, M. H., Liu, C. Y., Shiau, C. Y., Hsu, C. Y., Tsai, Y. F., Wang, Y. L., Tai, L. C., King, K. L., Chao, T. C., Chiu, J. H., Su, C. H., Lo, S. S., Tzeng, C. H., Shyr, Y. M., & Tseng, L. M. (2014). Effect of age and biological subtype on the risk and timing of brain metastasis in breast cancer patients. *PloS one*, 9(2), e89389. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089389>
- Iorgulescu, J. B., Harary, M., Zogg, C. K., Ligon, K. L., Reardon, D. A., Hodi, F. S., Aizer, A. A., & Smith, T. R. (2018). Improved Risk-Adjusted Survival for Melanoma Brain Metastases in the Era of Checkpoint Blockade Immunotherapies: Results from a National Cohort. *Cancer immunology research*, 6(9), 1039–1045. doi: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-18-0067>
- Javanbakht, A., D'Apuzzo, M., Badie, B., & Salehian, B. (2018). Pituitary metastasis: a rare condition. *Endocrine connections*, 7(10), 1049–1057. Advance online publication. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0338>
- Johung, K. L., Yeh, N., Desai, N. B., Williams, T. M., Lautenschlaeger, T., Arvold, N. D., Ning, M. S., Attia, A., Lovly, C. M., Goldberg, S., Beal, K., Yu, J. B., Kavanagh, B. D., Chiang, V. L., Camidge, D. R., & Contessa, J. N. (2016). Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(2), 123–129. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.0138>
- Karnofsky, D. A., & Burchenal J. H. (1949). The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod C. M. (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents, 1949*. Vol. 196, Columbia Univ Press.

- Kaufmann, Timothy J., Marion Smits, Jerrold Boxerman, Raymond Huang, Daniel P. Barboriak, Michael Weller, Caroline Chung, Christina Tsien, Paul D. Brown, Lalitha Shankar, Evanthia Galanis, Elizabeth Gerstner, Martin J. van den Bent, Terry C. Burns, Ian F. Parney, Gavin Dunn, Priscilla K. Brastianos, Nancy U. Lin, Patrick Y. Wen, and Benjamin M. Ellingson. 2020. "Consensus Recommendations for a Standardized Brain Tumor Imaging Protocol for Clinical Trials in Brain Metastases (BTIP-BM)." *Neuro-Oncology*. doi: 10.1093/neuonc/noaa030.
- Kavouridis, V. K., Harary, M., Hulsbergen, A., Lo, Y. T., Reardon, D. A., Aizer, A. A., Iorgulescu, J. B., & Smith, T. R. (2019). Survival and prognostic factors in surgically treated brain metastases. *Journal of neuro-oncology*, *143*(2), 359–367. doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03171-6>
- Kienast, Y., von Baumgarten, L., Fuhrmann, M., Klinkert, W. E., Goldbrunner, R., Herms, J., & Winkler, F. (2010). Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation. *Nature medicine*, *16*(1), 116–122. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2072>
- Kim, J., Kim, S., Albergotti, W. G., Choi, P. A., Kaplan, D. J., Abberbock, S., Johnson, J. T., & Gildener-Leapman, N. (2015). Selection of Ideal Candidates for Surgical Salvage of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Effect of the Charlson-Age Comorbidity Index and Oncologic Characteristics on 1-Year Survival and Hospital Course. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*, *141*(12), 1059–1065. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.2158>
- Kocher, M., Soffietti, R., Abacioglu, U., Villà, S., Fauchon, F., Baumert, B. G., Fari selli, L., Tzuk-Shina, T., Kortmann, R. D., Carrie, C., Ben Hassel, M., Kouri, M., Valeinis, E., van den Berge, D., Collette, S., Collette, L., & Mueller, R. P. (2011). Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *29*(2), 134–141. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.1655>
- Korinth, M. C., Delonge, C., Hütter, B. O., & Gilsbach, J. M. (2002). Prognostic factors for patients with microsurgically resected brain metastases. *Onkologie*, *25*(5), 420–425. doi: <https://doi.org/10.1159/000067435>
- Kreth, F. W., Muacevic, A., Medele, R., Bise, K., Meyer, T., & Reulen, H. J. (2001). The risk of haemorrhage after image guided stereotactic biopsy of intra-axial brain tumours--a prospective study. *Acta neurochirurgica*, *143*(6), 539–546. doi: <https://doi.org/10.1007/s007010170058>
- Kumar, A., Miller, J., Hoffer, S. A., Mansur, D. B., Coffey, M., Lo, S. S., Sloan, A. E., & Machtay, M. (2018). Postoperative hypofractionated stereotactic brain radiation (HSRT) for resected brain metastases: improved local control with higher BED₁₀. *Journal of neuro-oncology*, *139*(2), 449–454. doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2885-6>
- Lagerwaard, F. J., Levendag, P. C., Nowak, P. J., Eijkenboom, W. M., Hanssens, P. E., & Schmitz, P. I. (1999). Identification of prognostic factors in patients with

brain metastases: a review of 1292 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 43(4), 795–803. doi: [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(98\)00442-8](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(98)00442-8)

- Lee, D. S., Donovan, L., Austin, P. C., Gong, Y., Liu, P. P., Rouleau, J. L., & Tu, J. V. (2005). Comparison of coding of heart failure and comorbidities in administrative and clinical data for use in outcomes research. *Medical care*, 43(2), 182–188. doi: <https://doi.org/10.1097/00005650-200502000-00012>
- Li, J., & Brown, P. D. (2017). The Diminishing Role of Whole-Brain Radiation Therapy in the Treatment of Brain Metastases. *JAMA oncology*, 3(8), 1023–1024. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5411>
- Lin, N. U., Amiri-Kordestani, L., Palmieri, D., Liewehr, D. J., & Steeg, P. S. (2013). CNS metastases in breast cancer: old challenge, new frontiers. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 19(23), 6404–6418. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0790>
- Lin, N. U., Lee, E. Q., Aoyama, H., Barani, I. J., Barboriak, D. P., Baumert, B. G., Bendszus, M., Brown, P. D., Camidge, D. R., Chang, S. M., Dancey, J., de Vries, E. G., Gaspar, L. E., Harris, G. J., Hodi, F. S., Kalkanis, S. N., Linskey, M. E., Macdonald, D. R., Margolin, K., Mehta, M. P., Schiff, D., Soffiatti, R., Suh, J. H., van den Bent M. J., Vogelbaum, M. A., & Wen, P. Y. Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) group (2015). Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *The Lancet. Oncology*, 16(6), e270–e278. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70057-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70057-4)
- Loo, M., Pin, Y., Thierry, A., & Clavier, J. B. (2020). Single-fraction radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy in patients with brain metastases: a comparative study. *Clinical & experimental metastasis*, 37(3), 425–434. doi: <https://doi.org/10.1007/s10585-020-10031-5>
- Lowery, F. J., & Yu, D. (2017). Brain metastasis: Unique challenges and open opportunities. *Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer*, 1867(1), 49–57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.12.001>
- Mahajan, A., Ahmed, S., McAleer, M. F., Weinberg, J. S., Li, J., Brown, P., Settle, S., Prabhu, S. S., Lang, F. F., Levine, N., McGovern, S., Sulman, E., McCutcheon, I. E., Azeem, S., Cahill, D., Tatsui, C., Heimberger, A. B., Ferguson, S., Ghia, A., Demonte, F., Raza, S., Guha-Thakurta, N., Yang, J., Sawaya, R., Hess, K. R., Rao, G. (2017). Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(8), 1040–1048. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30414-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30414-X)
- Manohar, K., Bhattacharya, A., & Mittal, B. R. (2013). Low positive yield from routine inclusion of the brain in whole-body 18F-FDG PET/CT imaging for noncerebral malignancies: results from a large population study. *Nuclear medicine communications*, 34(6), 540–543. doi: <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32836066c0>

- Margolin, K., Ernstoff, M. S., Hamid, O., Lawrence, D., McDermott, D., Puzanov, I., Wolchok, J. D., Clark, J. I., Sznol, M., Logan, T. F., Richards, J., Michener, T., Balogh, A., Heller, K. N., & Hodi, F. S. (2012). Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, *13*(5), 459–465. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70090-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70090-6)
- Martínez, C., Jorge, A. S., Pereira, A., Moreno, M., Núñez, J., Gayoso, J., Gonzalez-Medina, J., Revilla, N., Sampol, A., Domingo-Domenech, E., de la Cruz, F., Morales, A., Rodriguez-Salazar, M. J., Valiente, S., Pérez-Ceballos, E., de Oteyza, J. P., García-Sanz, R., & Hodgkin Lymphoma Subcommittee of Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO) (2017). Comorbidities, not age, are predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in patients older than 50 years. *Annals of hematology*, *96*(1), 9–16. doi: <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2832-6>
- Mayr, R., May, M., Burger, M., Martini, T., Pycha, A., Dechet, C., Lodde, M., Complöj, E., Wieland, W. F., Denzinger, S., Otto, W., Aziz, A., Fritsche, H. M., & Gierth, M. (2014). The Charlson comorbidity index predicts survival after disease recurrence in patients following radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Urologia internationalis*, *93*(3), 303–310. doi: <https://doi.org/10.1159/000362421>
- Meier, S., Baumert, B. G., Maier, T., Wellis, G., Burg, G., Seifert, B., & Dummer, R. (2004). Survival and prognostic factors in patients with brain metastases from malignant melanoma. *Onkologie*, *27*(2), 145–149. doi: <https://doi.org/10.1159/000076903>
- Mengue, L., Bertaut, A., Ngo Mbus, L., Doré, M., Ayadi, M., Clément-Colmou, K., Claude, L., Carrie, C., Laude, C., Tanguy, R., Blanc, J., & Sunyach, M. P. (2020). Brain metastases treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: 8 years experience after Cyberknife installation. *Radiation oncology (London, England)*, *15*(1), 82. doi: <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01517-3>
- Mills, M. N., Figura, N. B., Arrington, J. A., Yu, H. M., Etame, A. B., Vogelbaum, M. A., Soliman, H., Czerniecki, B. J., Forsyth, P. A., Han, H. S., & Ahmed, K. A. (2020). Management of brain metastases in breast cancer: a review of current practices and emerging treatments. *Breast cancer research and treatment*, *180*(2), 279–300. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05552-2>
- Monzon, F. A., & Koen, T. J. (2010). Diagnosis of metastatic neoplasms: molecular approaches for identification of tissue of origin. *Archives of pathology & laboratory medicine*, *134*(2), 216–224. doi: <https://doi.org/10.5858/134.2.216>
- Neves, S., Mazal, P. R., Wanschitz, J., Rudnay, A. C., Drlicek, M., Czech, T., Wüstinger, C., & Budka, H. (2001). Pseudogliomatous growth pattern of anaplastic small cell carcinomas metastatic to the brain. *Clinical neuropathology*, *20*(1), 38–42.
- Nieder, C., Nestle, U., Motaref, B., Walter, K., Niewald, M., & Schnabel, K. (2000). Prognostic factors in brain metastases: should patients be selected for aggressive treatment according to recursive partitioning analysis (RPA) classes?. *International*

nal journal of radiation oncology, biology, physics, 46(2), 297–302. doi:
[https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(99\)00416-2](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00416-2)

- Niranjan, A., Monaco, E., Flickinger, J., & Lunsford, L. D. (2019). Guidelines for Multiple Brain Metastases Radiosurgery. *Progress in neurological surgery*, 34, 100–109. doi: <https://doi.org/10.1159/000493055>
- Noordijk, E. M., Vecht, C. J., Haaxma-Reiche, H., Padberg, G. W., Voormolen, J. H., Hoekstra, F. H., Tans, J. T., Lambooi, N., Metsaars, J. A., & Wattendorff, A. R & Hermanns, J. (1994). The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 29(4), 711–717. doi: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)90558-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90558-4)
- Okada, H., Weller, M., Huang, R., Finocchiaro, G., Gilbert, M. R., Wick, W., Ellingson, B. M., Hashimoto, N., Pollack, I. F., Brandes, A. A., Franceschi, E., Herold-Mende, C., Nayak, L., Panigrahy, A., Pope, W. B., Prins, R., Sampson, J. H., Wen, P. Y., & Reardon, D. A. (2015). Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group. *The Lancet. Oncology*, 16(15), e534–e542. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00088-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00088-1)
- Okada, Y., Sadoshima, S., Nakane, H., Utsunomiya, H., & Fujishima, M. (1992). Early computed tomographic findings for thrombolytic therapy in patients with acute brain embolism. *Stroke*, 23(1), 20–23. doi: <https://doi.org/10.1161/01.str.23.1.20>
- Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., & Carbone, P. P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*, 5(6), 649–655.
- Ostrom, Q. T., Wright, C. H., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2018). Brain metastases: epidemiology. *Handbook of clinical neurology*, 149, 27–42. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811161-1.00002-5>
- Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Walsh, J. W., Dempsey, R. J., Maruyama, Y., Kryscio, R. J., Markesbery, W. R., Macdonald, J. S., & Young, B. (1990). A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *The New England journal of medicine*, 322(8), 494–500. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM19900223220802>
- Pojskic, M., Bopp, M., Schymalla, M., Nimsy, C., & Carl, B. (2017). Retrospective study of 229 surgically treated patients with brain metastases: Prognostic factors, outcome and comparison of recursive partitioning analysis and diagnosis-specific graded prognostic assessment. *Surgical neurology international*, 8, 259. doi: https://doi.org/10.4103/sni.sni_228_17
- Poses, R. M., McClish, D. K., Smith, W. R., Bekes, C., & Scott, W. E. (1996). Prediction of survival of critically ill patients by admission comorbidity. *Journal of clinical epidemiology*, 49(7), 743–747. doi: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(96\)00021-2](https://doi.org/10.1016/0895-4356(96)00021-2)

- Prabhu, R. S., Press, R. H., Patel, K. R., Boselli, D. M., Symanowski, J. T., Lankford, S. P., McCammon, R. J., Moeller, B. J., Heinzerling, J. H., Fasola, C. E., Asher, A. L., Sumrall, A. L., Buchwald, Z. S., Curran, W. J., Jr, Shu, H. G., Crocker, I., & Burri, S. H. (2017). Single-Fraction Stereotactic Radiosurgery (SRS) Alone Versus Surgical Resection and SRS for Large Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 99(2), 459–467. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.006>
- Rangachari, D., Yamaguchi, N., VanderLaan, P. A., Folch, E., Mahadevan, A., Floyd, S. R., Uhlmann, E. J., Wong, E. T., Dahlberg, S. E., Huberman, M. S., & Costa, D. B. (2015). Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 88(1), 108–111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.01.020>
- Rodrigus, P., de Brouwer, P., & Raaymakers, E. (2001). Brain metastases and non-small cell lung cancer. Prognostic factors and correlation with survival after irradiation. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 32(2), 129–136. doi: [https://doi.org/10.1016/s0169-5002\(00\)00227-0](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(00)00227-0)
- Ruscalleda, J., Lopez-Pousa, S., Guardia, E., Arroyo, I., Roig, C., & Faixat, J. (1978). Clinical symptomatology and computerized tomography in brain metastasis. *Computerized tomography*, 2(2), 69–77. doi: [https://doi.org/10.1016/0363-8235\(78\)90005-4](https://doi.org/10.1016/0363-8235(78)90005-4)
- Russell, E. J., Geremia, G. K., Johnson, C. E., Huckman, M. S., Ramsey, R. G., Washburn-Bleck, J., Turner, D. A., & Norusis, M. (1987). Multiple cerebral metastases: detectability with Gd-DTPA-enhanced MR imaging. *Radiology*, 165(3), 609–617. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.165.3.3317495>
- Rusthoven, C. G., Yamamoto, M., Bernhardt, D., Smith, D. E., Gao, D., Serizawa, T., Yomo, S., Aiyama, H., Higuchi, Y., Shuto, T., Akabane, A., Sato, Y., Niranjana, A., Faramand, A. M., Lunsford, L. D., McInerney, J., Tuanquin, L. C., Zacharia, B. E., Chiang, V., Singh, C., Yu, J. B., Braunstein, S., Touchette D. M., Lee, C. C., Yang, H. -C., Aizer, A. A., Cagney, D. N., Chan, M. D., Kondziolka, D., Bernstein, K., Silverman, J. S., Grills, I. S., Siddiqui, Z. A., Yuan, J. C., Sheehan, J. P., Cordeiro, D., Nosaki, K., Seto, T., Deibert, C., Verma, V., Day, S., Halasz, L. M., Warnick, R. E., Trifiletti, D. M., Palmer, J. D., Attia, A., Li, B., Cifarelli, C. P., Brown, P. D., Vargo, J. A., Combs, S. E., Kessel, K. A., Rieken, S., Patel, S., Guckenberger M., Andratschke, N., Kavanagh, B. D., & Robin, T. P. (2020). Evaluation of First-line Radiosurgery vs Whole-Brain Radiotherapy for Small Cell Lung Cancer Brain Metastases: The FIRE-SCLC Cohort Study. *JAMA oncology*, 6(7), 1028–1037. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1271>
- Sachdev, M., Sun, J. L., Tsiatis, A. A., Nelson, C. L., Mark, D. B., & Jollis, J. G. (2004). The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(4), 576–582. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.10.031>
- Salvati, M., Tropeano, M. P., Maiola, V., Lavalle, L., Brogna, C., Colonnese, C., Frati, A., & D'Elia, A. (2018). Multiple brain metastases: a surgical series and neuro

surgical perspective. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 39(4), 671–677. doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3220-2>

- Sampson, J. H., Carter, J. H., Jr, Friedman, A. H., & Seigler, H. F. (1998). Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *Journal of neurosurgery*, 88(1), 11–20. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.1998.88.1.0011>
- Sankey, E. W., Tsvankin, V., Grabowski, M. M., Nayar, G., Batich, K. A., Risman, A., Champion, C. D., Salama, A., Goodwin, C. R., & Fecci, P. E. (2019). Operative and peri-operative considerations in the management of brain metastasis. *Cancer medicine*, 8(16), 6809–6831. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.2577>
- Schackert, G., Steinmetz, A., Meier, U., & Sobottka, S. B. (2001). Surgical management of single and multiple brain metastases: results of a retrospective study. *Onkologie*, 24(3), 246–255. doi: <https://doi.org/10.1159/000055087>
- Schackert, G., Lindner, C., Petschke, S., Leimert, M., & Kirsch, M. (2013). Retrospective study of 127 surgically treated patients with multiple brain metastases: indication, prognostic factors, and outcome. *Acta neurochirurgica*, 155(3), 379–387. doi: <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1606-8>
- Scharp, M., Hauswald, H., Bischof, M., Debus, J., & Combs, S. E. (2014). Re-irradiation in the treatment of patients with cerebral metastases of solid tumors: retrospective analysis. *Radiation oncology (London, England)*, 9, 4. doi: <https://doi.org/10.1186/1748-717X-9-4>
- Schellinger, P. D., Meinck, H. M., & Thron, A. (1999). Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *Journal of neuro-oncology*, 44(3), 275–281. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1006308808769>
- Schneider, M., Heimann, M., Schaub, C., Eichhorn, L., Potthoff, A. L., Giordano, F. A., Güresir, E., Ko, Y. D., Landsberg, J., Lehmann, F., Radbruch, A., Schwab, K. S., Weinhold, L., Weller, J., Wispel, C., Herrlinger, U., Vatter, H., Schäfer, N., & Schuss, P. (2020). Comorbidity Burden and Presence of Multiple Intracranial Lesions Are Associated with Adverse Events after Surgical Treatment of Patients with Brain Metastases. *Cancers*, 12(11), 3209. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12113209>
- Server, A., Josefsen, R., Kulle, B., Maehlen, J., Schellhorn, T., Gadmar, Ø., Kumar, T., Haakonsen, M., Langberg, C. W., & Nakstad, P. H. (2010). Proton magnetic resonance spectroscopy in the distinction of high-grade cerebral gliomas from single metastatic brain tumors. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden: 1987)*, 51(3), 316–325. doi: <https://doi.org/10.3109/02841850903482901>
- Shibahara, I., Kanamori, M., Watanabe, T., Utsunomiya, A., Suzuki, H., Saito, R., Sonoda, Y., Jokura, H., Uenohara, H., & Tominaga, T. (2018). Clinical Features of Precocious, Synchronous, and Metachronous Brain Metastases and the Role of Tumor Resection. *World neurosurgery*, 113, e1–e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.10.145>

- Shimato, S., Mitsudomi, T., Kosaka, T., Yatabe, Y., Wakabayashi, T., Mizuno, M., Nakahara, N., Hatano, H., Natsume, A., Ishii, D., & Yoshida, J. (2006). EGFR mutations in patients with brain metastases from lung cancer: association with the efficacy of gefitinib. *Neuro-oncology*, *8*(2), 137–144. doi: <https://doi.org/10.1215/15228517-2005-002>
- Siam, L., Bleckmann, A., Chaung, H. N., Mohr, A., Klemm, F., Barrantes-Freer, A., Blazquez, R., Wolff, H. A., Lüke, F., Rohde, V., Stadelmann, C., & Pukrop, T. (2015). The metastatic infiltration at the metastasis/brain parenchyma-interface is very heterogeneous and has a significant impact on survival in a prospective study. *Oncotarget*, *6*(30), 29254–29267. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4201>
- Soffiatti, R., Kocher, M., Abacioglu, U. M., Villa, S., Fauchon, F., Baumert, B. G., Fari selli, L., Tzuk-Shina, T., Kortmann, R. D., Carrie, C., Ben Hassel, M., Kouri, M., Valeinis, E., van den Berge, D., Mueller, R. P., Tridello, G., Collette, L., & Bot tomley, A. (2013). A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *31*(1), 65–72. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0639>
- Sperduto, P. W., Berkey, B., Gaspar, L. E., Mehta, M., & Curran, W. (2008). A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *70*(2), 510–514. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.06.074>
- Sperduto, P. W., Chao, S. T., Sneed, P. K., Luo, X., Suh, J., Roberge, D., Bhatt, A., Jensen, A. W., Brown, P. D., Shih, H., Kirkpatrick, J., Schwer, A., Gaspar, L. E., Fiveash, J. B., Chiang, V., Knisely, J., Sperduto, C. M., & Mehta, M. (2010). Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *77*(3), 655–661. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.025>
- Sperduto, P. W., Kased, N., Roberge, D., Xu, Z., Shanley, R., Luo, X., Sneed, P. K., Chao, S. T., Weil, R. J., Suh, J., Bhatt, A., Jensen, A. W., Brown, P. D., Shih, H. A., Kirkpatrick, J., Gaspar, L. E., Fiveash, J. B., Chiang, V., Knisely, J. P., Sperduto, C. M., Lin, N., Mehta, M. (2012). Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *30*(4), 419–425. doi:<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0527>
- Sperduto, P. W., Yang, T. J., Beal, K., Pan, H., Brown, P. D., Bangdiwala, A., Shanley, R., Yeh, N., Gaspar, L. E., Braunstein, S., Sneed, P., Boyle, J., Kirkpatrick, J. P., Mak, K. S., Shih, H. A., Engelman, A., Roberge, D., Arvold, N. D., Alexander, B., Awad, M. M., Contessa, J., Chiang, V., Hardie, J., Ma, D., Lou, E., Sperduto,

- W., Mehta, M. P. (2016). The Effect of Gene Alterations and Tyrosine Kinase Inhibition on Survival and Cause of Death in Patients With Adenocarcinoma of the Lung and Brain Metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 96(2), 406–413. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.06.006>
- Sperduto, P. W., Yang, T. J., Beal, K., Pan, H., Brown, P. D., Bangdiwala, A., Shanley, R., Yeh, N., Gaspar, L. E., Braunstein, S., Sneed, P., Boyle, J., Kirkpatrick, J. P., Mak, K. S., Shih, H. A., Engelman, A., Roberge, D., Arvold, N. D., Alexander, B., Awad, M. M., Contessa, J., Chiang, V., Hardie, J., Ma, D., Lou, E., Sperduto, W., Mehta, M. P. (2017). Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA oncology*, 3(6), 827–831. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3834>
- Stark, A. M., Stepper, W., & Mehdorn, H. M. (2010). Outcome evaluation in glioblastoma patients using different ranking scores: KPS, GOS, mRS and MRC. *European journal of cancer care*, 19(1), 39–44. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2008.00956.x>
- Tawbi, H. A., Forsyth, P. A., Algazi, A., Hamid, O., Hodi, F. S., Moschos, S. J., Khushalani, N. I., Lewis, K., Lao, C. D., Postow, M. A., Atkins, M. B., Ernstoff, M. S., Reardon, D. A., Puzanov, I., Kudchadkar, R. R., Thomas, R. P., Tarhini, A., Pavlick, A. C., Jiang, J., Avila, A., Demelo, S., Margolin, K. (2018). Combined Nivo lumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *The New England journal of medicine*, 379(8), 722–730. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805453>
- Topalian, S. L., Hodi, F. S., Brahmer, J. R., Gettinger, S. N., Smith, D. C., McDermott, D. F., Powderly, J. D., Sosman, J. A., Atkins, M. B., Leming, P. D., Spigel, D. R., Antonia, S. J., Drilon, A., Wolchok, J. D., Carvajal, R. D., McHenry, M. B., Hosen, F., Harbison, C. T., Grosso, J. F., & Sznol, M. (2019). Five-Year Survival and Correlates Among Patients With Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, or Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab. *JAMA oncology*, 5(10), 1411–1420. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2187>
- Toyokawa, G., Seto, T., Takenoyama, M., & Ichinose, Y. (2015). Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary?. *Cancer metastasis reviews*, 34(4), 797–805. doi: <https://doi.org/10.1007/s10555-015-9592-y>
- Vecht, C. J., Haaxma-Reiche, H., Noordijk, E. M., Padberg, G. W., Voormolen, J. H., Hoekstra, F. H., Tans, J. T., Lambooi, N., Metsaars, J. A., & Wattendorff, A. R. (1993). Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery?. *Annals of neurology*, 33(6), 583–590. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.410330605>
- Videtic, G. M., Adelstein, D. J., Mekhail, T. M., Rice, T. W., Stevens, G. H., Lee, S. Y., & Suh, J. H. (2007). Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for small-cell lung cancer-only brain metastases. *International*

nal journal of radiation oncology, biology, physics, 67(1), 240–243. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.08.019>

- Weisberg L. A. (1979). Computerized tomography in intracranial hemorrhage. *Archives of neurology*, 36(7), 422–426. doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.1979.00500430052007>
- Weller, M., Schlegel, U., & Schachert, G. 2014, Dezember 23. Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica. DGN [Leitlinie], retrieved from [<https://dgn.org/leitlinien/11-77-hirnmetastasen-und-meningeos-neoplastica/>]
- Weller, M., van den Bent, M., Preusser, M., Le Rhun, E., Tonn, J. C., Minniti, G., Bendszus, M., Balana, C., Chinot, O., Dirven, L., French, P., Hegi, M. E., Jakola, A. S., Platten, M., Roth, P., Rudà, R., Short, S., Smits, M., Taphoorn, M., von Deimling, A., Westphal, M., Soffiatti, R., Reifenberger, G., & Wick, W. (2021). EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nature reviews. Clinical oncology*, 18(3), 170–186. doi:<https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z>
- Yamamoto, M., Serizawa, T., Shuto, T., Akabane, A., Higuchi, Y., Kawagishi, J., Yamanaka, K., Sato, Y., Jokura, H., Yomo, S., Nagano, O., Kenai, H., Moriki, A., Suzuki, S., Kida, Y., Iwai, Y., Hayashi, M., Onishi, H., Gondo, M., Sato, M., Akimitsu, T., Kubo, K., Kikuchi, Y., Shibasaki, T., Goto, T., Takanashi, M., Mori, Y., Takakura, K., Saeki, N., Kunieda, E., Aoyama, H., Momoshima, S., Tsuchiya, K. (2014). Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *The Lancet. Oncology*, 15(4), 387–395. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70061-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70061-0)
- Yang, C. C., Fong, Y., Lin, L. C., Que, J., Ting, W. C., Chang, C. L., Wu, H. M., Ho, C. H., Wang, J. J., & Huang, C. I. (2018). The age-adjusted Charlson comorbidity index is a better predictor of survival in operated lung cancer patients than the Charlson and Elixhauser comorbidity indices. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 53(1), 235–240. doi: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx215>
- Yang, J. J., Zhou, C., Huang, Y., Feng, J., Lu, S., Song, Y., Huang, C., Wu, G., Zhang, L., Cheng, Y., Hu, C., Chen, G., Zhang, L., Liu, X., Yan, H. H., Tan, F. L., Zhong, W., & Wu, Y. L. (2017). Icotinib versus whole-brain irradiation in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer and multiple brain metastases (BRAIN): a multicentre, phase 3, open-label, parallel, randomised controlled trial. *The Lancet. Respiratory medicine*, 5(9), 707–716. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30262-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30262-X)
- Yoo, H., Kim, Y. Z., Nam, B. H., Shin, S. H., Yang, H. S., Lee, J. S., Zo, J. I., & Lee, S. H. (2009). Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. *Journal of neurosurgery*, 110(4), 730–736. doi: <https://doi.org/10.3171/2008.8.JNS08448>
- Zacest, A. C., Besser, M., Stevens, G., Thompson, J. F., McCarthy, W. H., & Culjak, G. (2002). Surgical management of cerebral metastases from melanoma: outcome in

147 patients treated at a single institution over two decades. *Journal of neurosurgery*, 96(3), 552–558. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.3.0552>

Teile dieser Arbeit wurden als Manuskript zur Veröffentlichung eingereicht:

Aftahy, K.A., Barz, M., Lange, N., Thunstedt, C., Baumgart, L., Eller, MA., Wiestler, B., Bernhardt, D., Combs, S.E., Jost, P.J., Delbridge, C., Liesche, S., Meyer, B & Gempt, J. (2022). The impact of postoperative tumor burden on patients with brain metastases. Manuscript submitted for publication, Neurosurgery, Technical University, School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Department of Neurosurgery, Munich, Germany

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Jens Gempt, der mir die Möglichkeit gab und mich bei der Betreuung der Arbeit in jeder Phase persönlich unterstützte.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Mentor PD Dr. Arthur Wagner bedanken, der mir immer für Fragen zur Verfügung stand.

Für ihre liebevolle, geduldige und unermüdliche Unterstützung möchte ich mich ganz besonders bei meinen Eltern bedanken.