

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Stereotaktische Radiochirurgie bei Hirnmetastasen
des malignen Melanoms

Entwicklung eines Prognose-Scores

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Fidelis Catalina Engeling

aus Bonn

Datum der Promotion: 08.12.2017

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	1
Abstract	2
1. Einleitung	3
1.1 Das maligne Melanom.....	3
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	3
1.1.2 Klinik und Histologie.....	4
1.1.3 Stadieneinteilung und Prognose.....	5
1.2 Hirnmetastasen des malignen Melanoms	5
1.2.1 Prozess der Metastasierung und Pathobiologie	6
1.2.2 Lokale Behandlungsmöglichkeiten.....	7
1.2.3 Neue systemische Therapien	9
1.3 Prognose-Scores	10
1.4 Herleitung der Aufgabenstellung.....	13
2. Methodik	15
2.1 Patientenpopulation und Datenerhebung.....	15
2.2 Technologie und Behandlungsindikation	15
2.3 Variablen der Kohorte	16
2.4 Statistische Auswertung	16
2.5 Berechnung der Prognose-Scores	18
2.6 Literaturrecherche.....	19
3. Ergebnisse	21
3.1 Variablen der Kohorte	21
3.1.1 Alter und Geschlecht	21
3.1.2 Histologischer Subtyp.....	21
3.1.3 TNM-Klassifikation.....	21
3.1.4 Karnofsky-Index	22
3.1.5 ZNS-Metastasen.....	22
3.1.6 Extrakranielle Metastasen.....	23
3.1.7 Stereotaktische Bestrahlung.....	23
3.1.8 Salvage-Therapie	23
3.1.9 Neue systemische Therapien	23
3.1.10 Kontrolle in Loco + ZNS	23
3.1.11 Tabellarische Zusammenfassung.....	25
3.2 Korrelation.....	27
3.3 Analyse der Überlebenszeit.....	27
3.4 Univariate Analyse	29
3.4.1 Alter und Geschlecht	29
3.4.2 Histologischer Subtyp.....	29
3.4.3 TNM-Klassifikation.....	29
3.4.4 Karnofsky-Index	30
3.4.5 Anzahl Hirnmetastasen	32

3.4.6 Volumen der Hirnmetastasierung	33
3.4.7 Diameter der größten Metastase	34
3.4.8 Synchron vs. metachron.....	34
3.4.9 Extrakranielle Metastasen.....	34
3.4.10 Salvage-Therapie	34
3.4.11 Tabellarische Zusammenfassung.....	36
3.5 Prognose-Scores	36
3.5.1 Golden Grading System (GGS)	37
3.5.2 Graded Prognostic Assessment (GPA)	39
3.5.3 Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA)	41
3.5.4 RADES	43
3.6 Multivariate Analyse	45
3.7 Entwicklung eines eigenen Prognose-Scores	47
3.8 Vergleich der Prognose-Scores	49
4. Diskussion.....	50
4.1 Variablen der Kohorte	50
4.1.1 Geschlecht und Alter	50
4.1.2 Histologischer Subtyp.....	51
4.1.3 TNM-Klassifikation.....	51
4.1.4 Karnofsky-Index	52
4.1.5 Anzahl Hirnmetastasen	52
4.1.6 Volumen der Hirnmetastasierung	53
4.1.7 Extrakranielle Metastasierung	54
4.1.8 Neue systemische Therapien	54
4.2 Überlebenszeiten	55
4.3 Prognose-Scores und prognostische Indices.....	58
4.3.1 GGS	58
4.3.2 GPA und DS-GPA	59
4.3.3 RADES	59
4.3.4 Schlussfolgerung.....	61
4.4 MBM-Score	62
4.5 Vergleich	63
4.6 Limitationen	63
4.7 Ausblick.....	64
5. Anhänge.....	65
5.1 Abkürzungsverzeichnis	65
5.2 Diagramm- und Tabellenverzeichnis.....	66
5.3 Literaturverzeichnis	67
Eidesstattliche Versicherung	73
Lebenslauf	74
Danksagung	75

Abstrakt

Hintergrund und Zielsetzung: Das maligne Melanom ist durch eine stark ansteigende Inzidenz gekennzeichnet. Verstärkt durch die hohe Tendenz zur zerebralen Metastasierung stellen Hirnmetastasen des Melanoms die dritthäufigste Ursache von Hirnmetastasen dar. Historisch wurden diese als radioresistent betrachtet. Durch den Einsatz von stereotaktischer Radiochirurgie (SRS) haben sich jedoch die Therapiemöglichkeiten und die Prognose für diese Patienten grundlegend verändert. Seit 2004 wird diese Bestrahlungsart in der Charité Universitätsmedizin Berlin angewandt. Das Ziel der Arbeit war die Analyse der Patientenkohorte der ersten Dekade und die Prüfung der Effektivität der SRS vor dem Hintergrund einer systematischen Literaturrecherche. Zusätzlich zur Berechnung des Langzeitüberlebens und der Identifizierung von prognostischen Indices sollte die Anwendbarkeit bestehender Prognose-Scores überprüft und ein eigener Score entwickelt werden. Abschließend sollten diese statistisch verglichen werden.

Methodik: Es erfolgte eine retrospektive Analyse von 80 Melanom-Patienten, deren Hirnmetastasen zwischen 2004 und 2014 an der Charité primär stereotaktisch bestrahlt wurden. Zur Kohortencharakterisierung erfolgte eine deskriptive Statistik, die mediane Überlebenszeit wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Bestehende Prognose-Scores wie der Graded Prognostic Assessment (GPA), der Diagnosis-Specific-GPA (DS-GPA), das Golden Grading System (GGS) und der RADES wurden berechnet und mit einer univariaten Analyse geprüft. Für die Entwicklung eines neuen Scores wurden mit einer uni- und multivariaten Analyse prognostische Faktoren identifiziert. Für Vergleich der Scores wurden ROC-Kurven berechnet.

Ergebnisse: Es wurden 80 Patienten bzw. 177 Hirnmetastasen bestrahlt. Die mediane Überlebenszeit betrug 9,63 Monate vom Zeitpunkt der Diagnose der Hirnmetastasierung und 7,06 Monate vom Zeitpunkt der Bestrahlung. Im Gesamtvergleich zeigten sich der GPA, DS-GPA und GGS signifikant. Eine adäquate Aufteilung in Subgruppen und Vorhersage der medianen Überlebenszeit gelang nur mit dem DS-GPA. Der RADES zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss. In der uni- als auch in der multivariaten Analyse zeigten ein höherer Karnofsky-Index, eine singuläre Metastase und ein niedrigeres Gesamtvolumen einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. Aus diesen Faktoren wurde ein neuer Prognose-Score, der MBM-Score, gebildet. Im Vergleich der ROC-Kurven zeigte sich kein Score eindeutig überlegen.

Schlussfolgerungen: Es konnte eine vergleichbare Überlebenszeit zu anderen stereotaktisch bestrahlten Melanom-Patienten nachgewiesen werden. Die bestehenden Prognose-Scores scheinen für diese spezielle Patientengruppe nicht ideal zu sein. Neben dem Karnofsky-Index und der Anzahl der Metastasen könnte das Volumen einen zusätzlichen Prognosewert besitzen. Zur

Validierung des neuen Prognose-Scores bzw. des Prognosefaktors Volumen der Hirnmetastasierung sollte eine große prospektive Studie erfolgen.

Abstract

Background and Purpose: The malignant melanoma is characterized by a strongly increasing incidence. Owing to its high propensity to metastasize to the brain, malignant melanoma brain metastases (MBM) are third most common cause for brain metastases. Historically these metastases were regarded as radioresistant. However, due to the use of stereotactic radiosurgery (SRS), therapeutic possibilities and the prognosis for these patients has fundamentally changed. Since 2004 this type of radiation is applied at Charité Universitätsmedizin Berlin.

The aim of this thesis was to analyze the patient cohort of the first decade and testing SRS` effectivity in the context of systematic literature research. Besides calculating long-term outcome and identifying prognostic indices, the applicability of existing prognostic scores was examined and a separate score was developed. At last the scores were compared statistically.

Methods: Retrospective analyses of 80 melanoma patients, who primarily had undergone stereotactic radiosurgery at Charité between 2004 and 2014 were performed. Descriptive statistics were used to characterize the patient cohort. Overall survival was estimated using the Kaplan-Meier method. Existing prognostic scores, Graded Prognostic Assessment (GPA), Diagnosis-Specific-GPA (DS-GPA), Golden Grading System (GGS) and RADES, were calculated and tested by using a univariate analysis. To develop a separate score prognostic parameters were identified by applying uni-and multivariate analyses. ROC-curves were calculated to compare the scores.

Results: 80 patients, respectively 177 brain metastases, were irradiated. The median survival time from diagnosis of brain metastases and from radiation was 9.63 and 7.06 months respectively. Overall, GGS, GPA and DS-GPA were significant. However, only DS-GPA succeeded in an adequate division into subgroups and prediction of median survival time. RADES did not show any statistically significant influence. In univariate as well as in multivariate analyses a higher Karnofsky-Index, a single metastasis, and lower total volume showed significant effects on survival. A new prognostic score, the MBM-Score, was developed with these parameters. Comparing the ROC-curves, none of the scores was superior.

Conclusions: A comparable survival time to other stereotactically irradiated melanoma patients was demonstrated. The existing prognostic scores do not seem to ideally fit for this special group of patients. Besides Karnofsky-Index and number of metastases, the volume could be an additional prognostic value. To validate the new prognostic score, respectively volume of brain metastases as prognostic value, a large prospective study should be conducted.

1. Einleitung

1.1 Das maligne Melanom

Das maligne Melanom der Haut, der schwarze Hautkrebs, ist ein von den Melanozyten ausgehender aggressiver Tumor (1). Er ist deutlich seltener als der nicht-melanotische Hautkrebs wie bspw. das Basaliom oder das Spinaliom, ist aber durch eine im Verhältnis zur Tumormasse frühe Tendenz zur Metastasierung gekennzeichnet und dadurch für etwa 90% der Todesfälle an Hautkrebs verantwortlich (1–4). Früh diagnostiziert ist er durch eine sehr gute Heilungschance gekennzeichnet (1,5). Der Großteil der Erstmetastasierungen findet sich in regionären Lymphabflussgebieten (2). Hämatogen streut das maligne Melanom v.a. in Lunge, Leber und Gehirn (6). Die ZNS-Metastasierung stellt die Haupttodesursache dar und führt beim Auftreten zu einer infausten Prognose (3,7,8).

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das maligne Melanom hat sich in den letzten Jahrzehnten durch eine stark ansteigende Inzidenz von einer seltenen Erkrankung zu einer Krebserkrankung mit wachsender medizinischer Bedeutung entwickelt (5). Seit 2010 stellt die Erkrankung bei Männern und Frauen in Deutschland die jeweils fünfthäufigste Krebsart dar (1,9,10).

Während die altersstandardisierte Erkrankungsrate im saarländische Krebsregister 1970 bei Männern bei 2,3 und bei Frauen bei 2,4 pro 100.000 Einwohnern lag, ist diese über 40 Jahre später, im Jahr 2013, auf 18 pro 100.000 Einwohner für bei Geschlechter angestiegen (11). Dem stehen relativ konstante Letalitätsraten zwischen 0,2–3,6 bei Männern bzw. 0,4–2,9 bei Frauen gegenüber (1,11). Die Divergenz der Erkrankungs- und Letalitätsrate weist darauf hin, dass das Melanom zunehmend in einem frühen und damit prognostisch günstigen Stadium diagnostiziert wird (1).

Erklärungen für die Zunahme Inzidenz beziehen sich hauptsächlich auf das veränderte Freizeitverhalten und einer damit erhöhten UV-Exposition, wobei vor allem intermittierende und starke UV-Expositionen in der Kindheit und im Jugendalter ausschlaggebend zu sein scheinen (1,5). Die individuelle Empfindlichkeit hinsichtlich der UV-Strahlung ist abhängig vom Hauttyp und birgt für hellhäutigere Menschen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko (1). Weitere wichtige Risikofaktoren umfassen eine positive Eigen- oder Familienanamnese, multiple oder atypische Naevi und eine Immundefizienz (1,2,4,10,12). Etwa 5-10% der malignen Melanome treten familiär gehäuft auf (2,4).

In Deutschland wurden Mitte 2008 die Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung dahin geändert, dass sie gesetzlich versicherten Patienten ab dem 35. Lebensjahr alle zwei Jahre Anspruch auf eine Untersuchung ihrer Haut bieten (13). Die Erkrankungsraten stiegen in diesem Jahr um 15-20% (13). In Ländern, in denen bereits seit längerem institutionalisierte Krebsfrüherkennungen existieren, zeichnet sich nicht nur der Trend zu geringeren Mortalitäts-, sondern bereits auch schon zu sinkenden oder sich stabilisierenden Inzidenzraten ab, was den Stellenwert der Krebsfrüherkennung unterstreicht (1).

Das maligne Melanom tritt v.a. in der kaukasischen Bevölkerung auf (5). Die höchsten Inzidenzraten finden sich in Australien/Neuseeland, Nordamerika und Nordeuropa (1). Deutschland befindet sich im europäischen Vergleich im Mittelfeld (1). Weltweit gesehen erkranken und sterben mehr Männer am malignen Melanom, während die Inzidenzrate in europäischen Ländern insbesondere bei jüngeren Frauen höher ist (1). Das mediane Erkrankungsalter beträgt in Deutschland bei Frauen 59 und bei Männern 67 Jahre (10). Eine Erkrankung in der Kindheit oder Jugend ist dagegen selten, relevante Erkrankungsraten zeigen sich jedoch schon ab dem 20. Lebensjahr (1).

1.1.2 Klinik und Histologie

Das maligne Melanom entwickelt sich überwiegend de novo, kann aber auch aus vorbestehenden Nävuszellnävi entstehen (4). Die ABCD-Regel bietet eine Hilfestellung zur Differenzierung zwischen dem Nävuszellnävus und einem Melanom (4). Asymmetrische, unregelmäßig begrenzte, heterogen kolorierte und große (>5mm) Naevi gelten dabei als melanomsuspekt (4). Weitere Warnzeichen sind Größenzu- oder abnahme, Juckreiz, Sekretion oder Blutung eines Naevus (1). Klinisch und histologisch existieren 4 verschiedene Subtypen, die sich u.a. anhand ihres Wachstumsmusters unterscheiden. Die mit Abstand größte Untergruppe stellt mit ca. 55% das superfiziell spreitende Melanom (SSM) dar, welches aufgrund seines primär horizontalen Wachstumsverhaltens eine gute Prognose aufweist. Gefolgt wird es vom nodulären Melanom (NM) mit ca. 20%, das aufgrund seines vertikalen exophytischen Wachstums prognostisch ungünstiger einzustufen ist. Seltener sind das Lentigo-maligna Melanom (LMM, ca. 10%), das fast ausschließlich im Gesichtsbereich älterer Menschen aus einem in-situ Melanom entsteht, und das akrolentiginöse Melanom (ALM, ca. 4%), das sich überwiegend palmoplantar und subungal findet. (2,4,5,10) Circa 5% aller Melanome sind Sonderformen und beinhalten bspw. das prognostisch eher ungünstige amelanotische Melanom oder unklassifizierbare maligne Melanome. Zur Diagnosesicherung ist die Exzision und die histologische Untersuchung obligat (3).

1.1.3 Stadieneinteilung und Prognose

Die TNM-Klassifikation für das maligne Melanom wurde 2009 vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) überarbeitet und stellt seitdem den Standard in der histopathologischen Befundung dar (3,14). Neben der Ulzeration und den neu definierten Tumordickenklassen wird nun auch die Mitoserate bei T1 ($\leq 1\text{mm}$) einbezogen (3,14). Im lokalisierten Stadium stellen sie die wichtigsten prognostischen Faktoren dar (14). Insgesamt existieren 4 Stadien (IA-B, IIA-B, IIIA-C, IV), von denen Stadium I und II als lokalisiertes Stadium zusammengefasst werden können. Stadium III, das regionale Stadium, wird durch eine Lymphknotenmetastasierung bzw. dessen Anzahl und das Ausmaß definiert. Das Stadium der Fernmetastasierung, Stadium IV, wird nach der Lokalisation der Metastasierung und einem erhöhtem Serum LDH Level eingeteilt. (14) Abhängig vom Stadium erfolgt eine alleinige Exzision des Primärtumors oder eine Kombination mit adjuvanten Maßnahmen wie bspw. einer systemischen Therapie, Bestrahlung, Resektion oder eine Kombination dieser Verfahren (1,3).

Die relativen 5-Jahresüberlebensraten sind im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen sehr günstig (10,15). Dies gilt insbesondere für das lokalisierte Stadium, in dem der Großteil der Patienten diagnostiziert wird und damit eine gute Behandlungsmöglichkeit und Prognose aufweist (10). Entsprechend der amerikanischen Krebsstatistiken 2016 beträgt die relative 5-Jahresüberlebensrate im lokalisierten Stadium 98%, im regionalen Stadium 63% und verringert sich beim Auftreten von Fernmetastasen auf 17% (15).

1.2 Hirnmetastasen des malignen Melanoms

Das maligne Melanom ist durch eine sehr hohe Tendenz zur zerebralen Metastasierung gekennzeichnet (16–18). Melanom-Metastasen stellen je nach Quelle die zweit- oder dritthäufigste Ursache für Hirnmetastasen nach Lungen- und Brustkrebsmetastasen dar (16,18–21) und treten bei ungefähr 50% der Hautkrebspatienten auf (16). In Autopsien wurde ein noch höherer Anteil (75%) nachgewiesen (17).

Hirnmetastasen treten sehr wahrscheinlich auf, wenn bereits eine Lymphknoten- oder viszerale Metastasierung existiert, bei einem Großteil der von Sampson et al. untersuchten Patienten waren sie jedoch der einzige Ort der Metastasierung (7). Hirnmetastasen können sich früh als auch spät im klinischen Verlauf zeigen (22) und stellen eine schwerwiegende neurologische Komplikation dar, die zu einer signifikanten Morbidität und Mortalität führen (19,23).

Die Symptome einer Hirnmetastasierung präsentieren sich, abhängig von Lokalisation und Ausmaß, als fokale Defizite oder entsprechend einer Raumforderung mit erhöhtem Hirndruck (16,24).

Sie beinhalten bspw. Kopfschmerzen, Übelkeit, Hirnnervenpareesen, Krampfanfälle oder eine Hemisymptomatik (3,16,24). Da Hirnmetastasen des Melanoms häufig zu Tumorblutungen führen, können die Symptome auch sehr plötzlich auftreten (3,16,17,20). Ein Großteil der Patienten präsentiert sich jedoch asymptomatisch (19,24) und wird durch die zunehmend häufiger durchgeführte Bildgebung detektiert, so dass die Inzidenz der Hirnmetastasen steigt (16,17). Verbesserte Technologien tragen zusätzlich dazu bei, indem sie auch kleinere Läsionen detektieren (16). Außerdem besteht durch die verlängerte Überlebenszeit, durch eine frühere Diagnose und verbesserte Behandlung (18), eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von und klinische Beeinträchtigung durch Hirnmetastasen (25). Aufgrund der hohen Metastasierungsstendenz empfiehlt die S3-Leitlinie eine kraniale MRT bereits ab dem Tumorstadium IIC, sprich ab einem >4mm messenden ulzerierenden Primärtumor (3).

Insgesamt ist die Prognose von Melanom-Patienten beim Auftreten von Hirnmetastasen infaust, unbehandelt beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit weniger als einen Monat, behandelt zwischen 2-8 Monaten (26). Der Krankheitsverlauf ist jedoch sehr heterogen und ist u.a. abhängig von individuellen Patientencharakteristika, der Tumorlast und den Behandlungsmodalitäten (16, 27). Zusätzlich muss die Behandlung, um die Überlebenszeit von Patienten im fortgeschrittenen Stadium zu verbessern, neben den intra- auch die extrakraniellen Kompartimente umfassen (20).

1.2.1 Prozess der Metastasierung und Pathobiologie

Die Tumormetastasierung ist ein komplexer mehrstufiger Prozess, in dem Tumorzellen vom Primärtumor mit verschiedenen Mustern in entfernte Organe streuen (22). Entsprechend der metastatischen Kaskade erfolgt eine Invasion, eine hämatogene Dissemination, eine Bindung an endotheliale Zellen, eine Extravasation, eine Interaktion mit dem Parenchym und eine Proliferation der Tumorzellen (25).

Einige Tumore, wie bspw. das maligne Melanom, weisen dabei einen Tropismus für eine zerebrale Metastasierung auf (22). Die Gründe für die unterschiedliche ZNS-Affinität von Metastasen verschiedener Tumorarten beruhen vermutlich auf Tumor inhärenten molekularen Faktoren (25). James Ewing postuliert, dass die verschiedenen Muster der Blutzirkulation, die zwischen Primärtumor und sekundären Organen existieren, für die organspezifische Metastasierung verantwortlich sein könnten (22). Mehr Beachtung erhält die über 100 Jahre alte „seed and soil“ Hypothese von Stephan Paget (22,28,29). Demnach weisen die Metastasierungsorgane („soil“) entsprechend geeignete Eigenschaften für die Tumorzellen („seed“) auf, so dass diese sich dort absiedeln.

Der genaue Ablauf von Ereignissen, die eine Streuung der Tumorzellen ins Gehirn triggern, ist aber noch unklar (22,25). Im Sinne der Kaskadentheorie streuen die Tumorzellen des

Primärtumors zuerst an sekundäre Orte wie bspw. Lymphknoten, wo die malignen Zellen proliferieren, um dann in weitere Organe wie bspw. das Gehirn, zu streuen (25). Hirnmetastasen müssen jedoch nicht zwangsläufig die bösartigste und aggressivste Manifestation im fortgeschrittenen Stadium darstellen, sondern könnten auch durch eine direkte Streuung vom Primärtumor verursacht werden (25).

Nach der systemischen Theorie ist ein klinisch apparenter Tumor als eine systemische Erkrankung zu sehen. Wenn bereits Metastasen vorhanden sind, wenn auch nur mikroskopisch nachweisbar, so sind sie umfangreich und weit verbreitet (30).

Allgemein werden lokalisierte Stadien mit einem kurativen Ansatz behandelt, Patienten in einem disseminierten Stadium erhalten dagegen eine palliative Therapie. Hellman und Weichselbaum postulieren jedoch, dass systemische Erkrankungen das Ergebnis mehrerer intermediärer Zustände seien und prägten den Begriff der Oligometastasierung (30). Der Zustand der Oligometastasierung sei durch einzelne oder durch eine limitierte Anzahl metastasierter Organe gekennzeichnet. Es entspreche einem Zwischenstadium mit limitierter Metastasierungskapazität, welches charakteristisch für viele Tumore in ihrem klinischen Verlauf sei (30). In den meisten Studien wird der Begriff der Oligometastasierung durch 1-3 oder 1-5 metastatische Läsionen definiert (31). Die klinisch attraktive Konsequenz dieser Annahme ist, dass oligometastasierte Patienten einer kurativen Therapie zugänglich sind (30). Allerdings kann auch hinterfragt werden, ob das Langzeitüberleben einiger Patienten, nach ablativer Therapie ihrer Oligometastasen, auf die Therapie oder auf das Vorhandensein einer langsam wachsenden indolenten Krankheit zurückzuführen ist (31). Des Weiteren hängt die Relevanz der Oligometastasierung von der, bisher unklaren, Häufigkeit dieser ab (30).

1.2.2 Lokale Behandlungsmöglichkeiten

Die Therapie von Hirnmetastasen ist selten kurativ, allerdings gelingt es in vielen Fällen mit palliativen Behandlungsoptionen eine verlängerte Remissionsphase zu induzieren (25,26). Die lokalen Standardoptionen stellen die neurochirurgische Resektion, die Ganzhirnbestrahlung (WBRT) und die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) dar (8,25). Diese werden, vor allem abhängig von Größe und Anzahl der Metastasen, alleine oder in Kombination durchgeführt.

Die operative Resektion sollte u.a. zur histologischen Sicherung eines unbekanntes Primarius angestrebt werden (32). Weitere Indikationen sind eine begrenzte Hirnmetastasierung oder eine singuläre Hirnmetastase, welche aufgrund der Größe mit Hirndrucksteigerung und daraus folgenden Symptomen assoziiert ist (3,20,33). Die Resektion verbessert bei begrenzter

Hirnmastasierung die lokale Therapiekontrolle und kann bei Patienten mit singulärer Metastase die Überlebenszeit verlängern (3).

Dagegen sollte „die palliative Bestrahlung des Ganzhirns [...] bei multiplen symptomatischen Hirnmetastasen angeboten werden, wenn die erwartete Lebenszeit länger als drei Monate beträgt“ (3). Beträgt sie weniger als 3 Monate, sollte entsprechend den Astro Leitlinien eine palliative Therapie mit oder ohne WBRT erwogen werden (33).

Aufgrund der hohen Tendenz des Melanoms multiple Hirnmetastasen zu bilden, stellte die WBRT die Standardversorgung über mehrere Dekaden mit einem Gesamtüberleben von 2-4 Monaten dar (7,27,34). Basierend auf der limitierten lokalen Tumorkontrolle nach einer Ganzhirnbestrahlung wurden die Hirnmetastasen des malignen Melanoms traditionell als radioresistent betrachtet (20, 35). Daher wurde die Prognose für Patienten mit Hirnmetastasen des malignen Melanoms schon historisch als signifikant schlechter betrachtet als die von anderen Tumorentitäten (17). In-vitro-Daten an Melanom-Zelllinien zeigen ein allgemein anerkanntes hohes Level von DNA-Reparatur nach konventioneller fraktionierter Bestrahlung (6). Mit zunehmender Dosis pro Fraktion zeigte sich jedoch ein ansteigender Zelltod (6) und die Hirnmetastasen wiesen eine Empfänglichkeit für hohe ablativ Dosen auf, wie sie bei der stereotaktischen Radiochirurgie verabreicht werden (20). 1993 wurden erstmals Hirnmetastasen des Melanoms stereotaktisch bestrahlt (16). Seitdem hat sich die Perspektive von Patienten mit radioresistenten Hirnmetastasen fundamental verändert und zu einem Paradigmenwechsel in der Therapie geführt (35). Die medianen Überlebenszeiten konnten damit auf 7-9 Monate verlängert werden (26,34,36,37). SRS ist eine spezialisierte Bestrahlungstechnik, bei der in einer Einmaldosis eine hochgebündelte Strahlung auf ein oder mehrere intrakraniale Läsionen im Submillimeterbereich abgegeben wird (38). Durch den steilen Dosisabfall erfolgt eine Schonung des umliegenden Gewebes (8) und eine hoch effektive lokale Tumorkontrolle von 73-90% (6,20,35). Das Tumolvolumen ist, durch die Bildung von lokalen Ödemen um die bestrahlte Läsion herum, ein limitierender Faktor für die Anwendbarkeit der SRS (35). Die Anzahl der maximal bestrahlbaren Hirnmetastasen ist noch Gegenstand von Studien (39). Die S3-Leitlinie empfiehlt die stereotaktische Einzeitbestrahlung bei begrenzter Hirnmetastasierung (3). Die ASTRO Guidelines befürworten eine SRS oder eine WBRT oder eine Kombination dieser Verfahren auch für selektierte Patienten mit multiplen Hirnmetastasen und guter Prognose (33). Insgesamt besteht eine Tendenz eine größere Anzahl an Hirnmetastasen stereotaktisch zu bestrahlen (35). Ein Vorteil dieser Bestrahlungsart ist u.a. die Vermeidung der Beeinträchtigung der Kognition und der Lebensqualität, wie sie als Konsequenz der WBRT auftreten kann (35). Daher ist auch „der Stellenwert der adjuvanten Ganzhirnbestrahlung nach Lokaltherapie [...] noch nicht geklärt“ (3). Chang et al. postulieren, eine WBRT bei bis zu 3

sogenannten radioresistenten Hirnmetastasen aufgrund der eingeschränkten Effektivität zu unterlassen (40,41). Dem vorausgegangen war eine vergleichende Studie hinsichtlich neurologisch kognitiver Einbußen bei alleiniger SRS vs. der Kombination von SRS mit WBRT (41). Die Studie musste aufgrund signifikant schlechterer Ergebnisse für die SRS+WBRT-Gruppe vorzeitig abgebrochen werden. Allerdings birgt der Verzicht von WBRT die Gefahr der Bildung neuer metastatischer Läsionen außerhalb des stereotaktischen Bestrahlungsfeldes (8,41,42).

Ein weiterer Vorteil der stereotaktischen Bestrahlung ist die wiederholte Anwendbarkeit bei Rezidiven, während die Ganzhirnbestrahlung generell einmalig angewandt wird (35). Insgesamt fehlen jedoch standardisierte bzw. spezifische evidenzbasierte Leitlinien (8). Dies gilt insbesondere für die Behandlung von Patienten mit multiplen Hirnmetastasen (32).

1.2.3 Neue systemische Therapien

In der Vergangenheit spielte die systemische Therapie, meist mit Dacarbazin, für die Behandlung von Hirnmetastasen eine untergeordnete Rolle (8,19). Durch die Zulassung von Immuntherapeutika und zielgerichteten Therapien hat sich das Behandlungsspektrum jedoch erweitert und stellt, alleine oder in Kombination mit SRS, Potential für eine Verbesserung der schlechten Prognose für zerebral metastasierte Melanom-Patienten dar (8,37,43). Diese neuen systemischen Therapien können den Patienten „analog den Empfehlungen bei Metastasierung in andere viszerale Organe angeboten werden“ (3).

2011 erfolgte die Zulassung des humanen Antikörpers Ipilimumab, der das CTLA-4 Antigen blockiert, welches auf T-Helferzellen exprimiert wird und als Checkpoint in der Immunantwort agiert (25,32,44). Normalerweise verhindert das Antigen die Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen durch Antigen-präsentierende Zellen. Durch die Blockade des monoklonalen Antikörpers kommt es daher zur T-Zellaktivierung und verstärkten antitumoralen Antwort (32,45). In einer großen Phase-III-Studie verlängerte die Gabe von Ipilimumab die mediane Überlebenszeit bei systemisch vorbehandelten und überwiegend viszeral metastasierten Melanom-Patienten auf 10 Monate (45). Margolin et al. konnten in ihrer Studie ein ähnliches Aktivitätslevel des Antikörpers in intrakraniellen Metastasen nachweisen (46,47). Einige Studien, wie die von Knisely et al., deuten darauf hin, dass die kombinierte Verabreichung von Ipilimumab und SRS effektiver ist als die alleinige Bestrahlung der Hirnmetastasen (21,3 vs. 4,9 Monate) (32,47). Neuere monoklonale Antikörper sind Nivolumab und Pembrolizumab. Sie binden an den PD-1-Rezeptor auf T-Zellen und stimulieren dadurch die Immunantwort. Als Mono- oder Kombinationstherapie mit Ipilimumab stellen sie die First-line Therapie für Patienten ohne BRAF-Mutation dar (48).

Das BRAF-Gen kodiert für eine Serin-Threonin-Kinase und reguliert damit den MAPK-Signalübertragungsweg. Mutationen an diesem Gen, die bei ca. 50% der Melanom-Patienten auftreten, basieren zu über 95% auf der Substitution von Valin durch Glutamin an der Aminosäure-Position 600, bekannt als BRAF V600E (25,32,48). Diese strukturelle DNA-Aberration führt zur einer maßgeblichen Aktivierung der Kinase und damit zu einer verstärkten Zellproliferation und Krebsentstehung (25).

2011 erfolgte die Zulassung des ersten spezifischen BRAF-Inhibitors Vemurafenib (49). Dem vorausgegangen war eine randomisierte kontrollierte Phase III Studie von Chapman et al., die bei 675 unbehandelten metastasierten Melanom-Patienten mit BRAF-Mutation Vemurafenib mit der Standardchemotherapie Dacarbazin verglichen (50). Bereits in der Zwischenanalyse zeigte sich Vemurafenib hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der progressionsfreien Überlebenszeit überlegen, so dass der Dacarbazin-Gruppe der Wechsel auf den BRAF-Inhibitor empfohlen wurde (50).

Aufgrund der schlechten Prognose für zerebral metastasierte Melanom-Patienten wurden diese bei den meisten klinischen Studien ausgeschlossen (16,50). Erst nach der Zulassung erfolgte eine große prospektive multizentrische Phase II Open-Label-Studie, die den Nutzen eines BRAF-Inhibitors (Dabrafenib) speziell für diese Patientengruppe nachweisen konnte (51). Eine Limitation stellt allerdings die Resistenzentwicklung durch Reaktivierung des MAP-Kinase-Signalwegs dar (8,48,52). MEK1- und MEK2-Inhibitoren greifen weiter unten in diesem Signalweg ein und steigern damit die Wirksamkeit von BRAF-Inhibitoren und werden daher als Kombinationstherapie empfohlen (48,52).

1.3 Prognose-Scores

Insgesamt ist die Prognose für Patienten mit Hirnmetastasen infaust (7). Allerdings variiert die klinische Präsentation, der Verlauf, die Ansprechrate auf Therapien und die Überlebenszeiten innerhalb dieser Kohorte stark, so dass Hirnmetastasen als eine heterogene Erkrankung zu sehen sind (16,19,23,33). Mit der beträchtlichen Erweiterung des Behandlungsspektrums ist das Bedürfnis gewachsen, die Therapie zu individualisieren und den Patientencharakteristika anzupassen (7,53). So rechtfertigen läsionsspezifische Faktoren oder die erwarteten Überlebenszeit etwa die Auswahl der Therapie bzw. einen kurativen oder palliativen Ansatz (16,53).

Um die verschiedenen prognostischen Subgruppen zu identifizieren bzw. Patienten einer passenden Subgruppe zuzuordnen, existieren verschiedene Prognose-Scores für Patienten mit Hirnmetastasen (34,54–57). Diese bestehen aus einer unterschiedlichen Kombination

verschiedener prognostischer Faktoren und unterschiedlicher Gewichtung derselben. Je nach Prognosescore entspricht eine hohe Punkteanzahl einer guten oder schlechten Prognose. Für jede Subgruppe wird eine mediane Überlebenszeit errechnet. Neben der Beratung und Therapieentscheidung mit dem Patienten im klinischen Alltag ist diese Stratifikation in der Forschung hilfreich, um homogene Patientenkollektive bilden und Behandlungseffekte unterscheiden und vergleichen zu können (19,33,58).

Einer der ersten Prognose-Indices, der RPA, wurde 1997 von Gasper et al. vorgestellt (54). Die Anwendbarkeit bzw. der Nutzen war jedoch durch Überrepräsentation der intermediären Gruppe sowie durch den prognostischen Faktor der kontrollierten Primärerkrankung und der damit verbundenen Variabilität beschränkt (16,21,23,55). Es erfolgte eine neue Evaluation der nun größeren RTOG-Datenbank und die Entwicklung des Graded Prognostic Assessment (GPA) durch Sperduto et al. (55). Die prognostischen Faktoren und deren Gewichtung sind in Tabelle 1 zu sehen. Anschließend erfolgt eine Aufteilung in 4 Subgruppen (0-1, 1,5-2,5, 3, 3,5-4) und die Berechnung der medianen Überlebenszeit.

Graded Prognostic Assessment (GPA)			
	Score		
	0	0,5	1
Age	>60	50-59	<50
Karnofsky-Index	<70	70-80	90-100
No. of CNS metastases	>3	2-3	1
Extracranial metastases	Present	-	None

Tabelle 1: GPA

Die Weiterentwicklung des GPA stellt der Diagnosis-Specific GPA (DS-GPA) dar (34). Er bezieht als erstes Bewertungssystem die zugrundeliegende Primärerkrankung als prognostischen Faktor ein und stellt den ersten Melanom-spezifischen Score vor, siehe Tabelle 2. Auch hier erfolgt anschließend eine Einteilung in 4 Subgruppen.

Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA)			
	Score		
	0	1	2
Karnofsky-Index	<70	70-80	90-100
No. of CNS metastases	>3	2-3	1

Tabelle 2: DS-GPA

Ein weiterer Prognose-Score ist das Golden Grading System (GGS) (56). Golden et al. untersuchten, ob sich prognostische Faktoren als auch Prognose-Scores hinsichtlich der Primärerkrankungen unterscheiden. Trotz unterschiedlich signifikanter prognostischer Faktoren für die jeweiligen Grunderkrankungen stellten sie einen einheitlichen Prognose-Score vor, siehe Tabelle 3. Auch hier erfolgt eine Einteilung in 4 Subgruppen.

Golden Grading System (GGS)		
	Yes	No
Age ≥ 65	1	0
Karnofsky-Index < 70	1	0
known extracranial metastases	1	0

Tabelle 3: GGS

Der aktuellste, aber in der Klinik selten gebräuchliche Prognose-Score wurde 2011 von Rades et al. vorgestellt und nach diesem benannt (RADES), siehe Tabelle 4 (57). Er weist die meisten prognostischen Faktoren und die höchste Punktevergabe auf und teilt die Patienten anschließend in 3 prognostische Gruppen ein.

RADES		Score
Age		
	≤ 60	5
	> 60	4
Karnofsky-Index		
	< 70	1
	$= 70$	5
	> 70	7
Extracranial metastases at the time of RT		
	No	6
	Yes	3
Number of brain metastases		
	1	7
	2-3	6
	≥ 4	3
Interval from tumor diagnosis to WBRT/RT		
	≤ 6 months	4
	> 6 months	5

Tabelle 4: RADES

RT = radiotherapy

In einem statistischen Vergleich bestehender Prognose-Scores konnte kein überlegener Index nachgewiesen werden (23,59). Auch im klinischen Alltag besteht diesbezüglich Unsicherheit.

1.4 Herleitung der Aufgabenstellung

Das maligne Melanom hat sich in den letzten Jahrzehnten durch eine rasant steigende Inzidenz zu einer Krebserkrankung mit großer medizinischer Bedeutung entwickelt (5). Im saarländischen Krebsregister ist eine Steigerung der Inzidenz um über 600% in den letzten 40 Jahren ersichtlich (11). 2012 war das Melanom bereits für 4% aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland verantwortlich, und für das Jahr 2016 wurde ein weiterer Anstieg mit über 24.000 Neuerkrankungen prognostiziert (10). Daher ist es notwendig, dieser Erkrankung die entsprechende Aufmerksamkeit zu widmen und einen Beitrag hinsichtlich Therapieoptionen und prognostischer Faktoren zu leisten.

Die steigende Inzidenz als auch die hohe Wahrscheinlichkeit des Melanoms Hirnmetastasen zu bilden, hat zu einer starken Zunahme dieser geführt (16). Lange Zeit haben allerdings Metastasen des Lungen- und Brustkrebs die größte Population unter Patienten mit Hirnmetastasen dargestellt und die Forschung bzw. die Behandlungsempfehlungen dadurch stark beeinflusst (20, 34). Gerade vor dem Hintergrund der sogenannten radioresistenten Eigenschaften der Hautkrebsmetastasen sind die gewonnenen Erkenntnisse jedoch nicht auf diese Erkrankung anwendbar, sondern erfordern eine separate Betrachtung.

Die Einführung der SRS hat insbesondere für radioresistente Metastasen wie die des malignen Melanoms zu einem Paradigmenwechsel in der Therapie und Prognose geführt (35). Seit 2004 wird die stereotaktische Bestrahlung von Hirnmetastasen auch in der Charité Berlin durchgeführt. Daher soll ein Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf der Betrachtung und Analyse der behandelten Patienten der ersten Dekade liegen sowie die Effektivität der Behandlung prüfen. Die errechnete mediane Überlebenszeit und weitere Charakteristika der Kohorte sollen anschließend im Kontext der aktuellen Literatur verglichen und diskutiert werden. Während viele Studien häufig Einschlusskriterien hinsichtlich des Karnofsky-Index, der Anzahl und des Durchmessers von Hirnmetastasen aufweisen, soll diese Studie alle primär stereotaktisch bestrahlten Melanom-Patienten einschließen. Insbesondere ist nämlich interessant, neben allgemeinen prognostischen Faktoren den Stellenwert der Anzahl der Hirnmetastasen genauer zu untersuchen.

Um die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen besser einschätzen zu können existieren verschiedene Prognose-Scores. Diese sollen mit dem Patientenkollektiv der Charité validiert und die prognostischen Faktoren verglichen werden. Allerdings wurden die bestehenden Prognose-Scores überwiegend an einem heterogenen Patientenkollektiv entwickelt was die Primärerkrankung als auch die Therapieoptionen betrifft. Eine eingeschränkte Anwendbarkeit ist daher wahrscheinlich. Wie bereits von vielen Autoren postuliert und nachgewiesen, beeinflusst die

Primärerkrankung maßgeblich die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen und die Behandlungsmöglichkeiten bzw. deren Effektivität. Der DS-GPA ist bisher der einzige Melanom-spezifische Prognose-Score (34). Hinsichtlich der durchgeführten Behandlungen weist er jedoch eine große Bandbreite auf. Neben Tumor- und Patientenspezifischen Charakteristika hat aber vor allem auch die Behandlung einen großen Einfluss auf die Prognose der Patienten (16). Dies gilt insbesondere für die stereotaktische Bestrahlung bei Melanom-Patienten, die entscheidend zur Prognoseverbesserung beigetragen hat. Daher ist ein Prognose-Score für stereotaktisch bestrahlte Melanom-Patienten von besonderem Interesse und soll in der hier vorliegenden Arbeit entwickelt werden. Abschließend soll ein statistischer Vergleich der verschiedenen Prognose-Scores erfolgen.

2. Methodik

2.1 Patientenpopulation und Datenerhebung

In die Erfassung einbezogen wurden alle Melanom-Patienten mit Hirnmetastasen, die zwischen April 2004 und Mai 2014 in der Strahlenklinik der Charité radiochirurgisch behandelt wurden. Sie wurden über die Behandlungsbücher des CyberKnife® und Novalis® ermittelt. Ein Follow-up erfolgte bis Ende Juni 2016.

Einschlusskriterien waren der oben genannte Bestrahlungszeitraum, die genannte Grunderkrankung sowie die primäre stereotaktische Behandlung der Hirnmetastasen. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen wurden Patienten, die ein Melanom der Aderhaut, der Retina oder der Mundschleimhaut aufwiesen, ausgeschlossen. Alle für diese Arbeit relevanten Patienteninformationen wurden retrospektiv erhoben und dem elektronischen Epikrisen-Archiv, den Patientenakten, dem Datenverwaltungssystem SAP (SAP-for-Healthcare®, Walldorf, Deutschland) und dem Bestrahlungsplanungssystem Aria® (Varian Medical Systems®, Palo Alto, California) entnommen. Die Todeszeitpunkte wurden über das Comprehensive Cancer Center der Charité (CCCC) in Erfahrung gebracht.

2.2 Technologie und Behandlungsindikation

Das ausgewählte Patientenkollektiv wurde an einem Linearbeschleuniger, entweder am Novalis® (Brainlab; Hemstetten, Deutschland) oder am CyberKnife® (Accuray; Sunnyvale, CA/USA), stereotaktisch bestrahlt. Die Auswahl des Linearbeschleunigers hat dabei keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis (60,61). Zur Planung der Radiochirurgie erfolgte eine prätherapeutische Bildgebung. Mithilfe einer Software wurde ein dreidimensionales Koordinatensystem erstellt, in dem die Zielvolumina hinsichtlich Lokalisation, Größe und Form exakt markiert werden konnten. Vor Beginn der eigentlichen Bestrahlung erfolgte ein zusätzliches bildgebendes Verfahren, um eine millimetergenaue Angleichung von Planungs-CT und Zielläsionen zu gewährleisten.

Während bei Novalis eine individuell angepasste Bestrahlungsmaske die Kopfposition sichert, arbeitet das CyberKnife mit einem Real-Time-Tumor-Tracking-System, welches die Bewegungen während der Bestrahlung verfolgen und automatisch korrigieren kann (62). Die Strahlen können je nach Technologie bzw. je nach möglichen Tisch- und Bestrahlungsarmpositionen aus meist über 100 verschiedenen Richtungen abgegeben werden (62). Dadurch erfolgt eine Überlappung der Strahlungsbündel im Zielbereich und ermöglicht dort eine hohe ablativ Dosis bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden Gewebes durch einen steilen Dosisabfall (8,62). Die Auswahl der Dosis und der Bestrahlungsart (einzeitig oder hypofraktioniert) war abhängig von der Größe und

Lokalisation der Metastasen. Es erfolgten 1-5 Sitzungen, die Dauer der Einzelbehandlung betrug je nach angewandter Technik 30-90 Minuten und erforderte keine stationäre Aufnahme (62). Die Behandlungsindikation wurde stets in interdisziplinären Tumorkonferenzen diskutiert und die Entscheidung individuell mit dem Patienten nach Aufklärung und Beratung etwaiger Alternativen getroffen.

2.3 Variablen der Kohorte

Das Ziel war möglichst viele Informationen zu erfassen, um die Patientenkohorte und mögliche Einflussfaktoren realistisch abbilden zu können. Um die in der Literatur bestehenden Prognose-Scores berechnen zu können, wurden zusätzlich bestimmte Patientenkriterien benötigt. Aufgrund des retrospektiven Charakters und einer unzureichenden Dokumentation musste auf einige Faktoren verzichtet werden. Dazu gehörten bspw. Laborwerte, die fragliche Einnahme eines Kortisonpräparates oder die Erfassung der systemischen Krankheitslast.

Folgende Daten wurden erhoben:

- Geburtsdatum und Geschlecht
- Datum der Erstdiagnose des malignen Melanoms und der Hirnmetastasierung
- Zeitpunkt und Technik der ersten Bestrahlung und applizierte Strahlendosis (Gy)
- Überlebensstatus bzw. Todeszeitpunkt; wenn nicht eruierbar, der letzte Kontakt
- Anzahl und Lokalisation der Hirnmetastasen und deren Gesamtvolumen
- Durchmesser und Volumen der größten Hirnmetastase (in mm und cm^3)
- Karnofsky-Index (KI) vor Bestrahlung
- TNM-Stadium bei Diagnose und Histologischer Subtyp
- Salvage-Therapie
- Vorhandensein von extrakraniellen Metastasen (ECM)
- Synchronität von malignem Melanom und Hirnmetastasierung
- Einnahme einer neuen systemischen Therapie und Einnahmezeitraum

2.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Microsoft Excel 2013 erfasst und anschließend in SPSS 21 (Statistical Package for Social Sciences) exportiert und mit dieser Software ausgewertet (63). Zuerst erfolgten eine Berechnung von Zeitdifferenzen zwischen verschiedenen Ereignissen und eine deskriptive Analyse zur Kohortencharakterisierung. Dafür wurden bei kategorialen Variablen die relativen und absoluten Häufigkeiten errechnet. Bei Variablen mit metrischem Skalenniveau erfolgte die

Berechnung des Mittelwerts (MW), der Standardabweichung (SD), des Medians, der Quartile ($Q_{0,25}$, $Q_{0,75}$) und des Minimums und Maximums. Zur Überprüfung der Verteilungsform wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt. Ausreißer und Extremwerte wurden mit einem Boxplot-Diagramm dargestellt. Zum Vergleich der Mittelwerte wurden bei normalverteilten Daten der t-Test für unabhängige Stichproben (t-Test nach Student) oder abhängige Stichproben angewandt. Für den Vergleich von zwei unabhängigen nicht normalverteilten oder ordinalskalierten Stichproben wurde der U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt.

Anschließend wurde die mediane Überlebenszeit (MST) anhand der Kaplan-Meier-Analyse berechnet und kategoriale Variablen hinsichtlich ihres Einflusses auf die Überlebenszeit geprüft (64). Dies geschah univariat mittels des Log-rank-Tests um die Nullhypothese zu testen, dass kein Unterschied zwischen den Subgruppen existiert. Stetige Variablen wurden mittels Cox-Regression auf Signifikanz geprüft und bei positivem Ergebnis zusätzlich entlang des Medians, der Quartile oder anderer Unterteilungen in Subgruppen aufgeteilt und mit dem Log-rank-Test geprüft. Bei Ergebnissen mit $p < 0,05$ wurde die Nullhypothese verworfen und der Einfluss der Variable auf die Überlebenszeit als signifikant gewertet. P-Werte $< 0,01$ wurden als sehr signifikant und $< 0,001$ als höchst signifikant gewertet. P-Werte $< 0,1$ wurden als Tendenz interpretiert.

Das Ziel der univariaten Analyse war, Variablen zu finden, deren Einfluss sich signifikant auf die Überlebenszeit der Patienten auswirkten. Des Weiteren sollten Subgruppen gebildet werden, die sich in ihrem Verlauf der Überlebenskurve signifikant voneinander unterscheiden, sprich sich nicht kreuzen. Bestanden daher innerhalb einer Variable mehr als zwei Subgruppen, wurden diese paarweise gegeneinander getestet. So konnten die Subgruppen erkannt werden, die sich signifikant voneinander unterschieden und andere Subgruppen eventuell zusammengefasst werden, zwischen denen kein Unterschied bestand. Des Weiteren sollten die Subgruppen nicht weniger als 20-30 Patienten enthalten, jeweils mehr als 10 Ereignisse aufweisen können und wenn möglich ähnlich verteilt sein. Das Ziel der Bildung von neuen bzw. größeren Subgruppen war die verbesserte Vorhersage der Überlebenszeit bzw. die Einordnung von Patienten in relevante Untergruppen. Zusätzlich war die Erfüllung dieser Kriterien Voraussetzung für die sich anschließende mehrfaktorielle Analyse.

Des Weiteren erfolgte eine Kontrolle auf bivariate Korrelation. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten erfolgte nach Pearson oder nach der Rangkorrelation nach Spearman. Es wurde die folgende Abstufung verwendet: $r < 0,2$ = sehr geringe, $< 0,5$ geringe, $< 0,7$ mittlere, $< 0,9$ hohe und $> 0,9$ sehr hohe Korrelation.

Im Anschluss erfolgte eine mehrfaktorielle Regressionsanalyse nach Cox, um den gleichzeitigen Einfluss von mehreren Variablen auf die Überlebenszeit zu testen (65). Voraussetzung für den

Test ist ein über die Zeit konstantes Hazard Ratio bzw. proportionale Hazards der Gruppen untereinander. Vereinfacht ausgedrückt sollten die Kaplan-Meier-Kurven sich nicht kreuzen, siehe vorherige Seite. Das Hazard Ratio ist eine Maßzahl für das Ereignisrisiko bzw. das relative Risiko zu einem Zeitpunkt ein bestimmtes Ereignis, hier den Tod, zu erleiden. Es gibt an, um das Wievielfache die Sterberate in der einen Gruppe im Vergleich zur anderen höher oder niedriger liegt. Es soll also anzeigen, welche Konstellationen die Prognose des Patienten verbessern bzw. verschlechtern. (66)

Bei der Cox-Regressionsanalyse wurden außerdem die Variablen mit einer Korrelation über +/- 0,7 ausgeschlossen, um eine Multikollinearität zu vermeiden. Dabei wurde die Variable beibehalten werden, die den größeren Informationsgehalt trug.

Zuerst wurden alle Variablen, die im Log-rank-Test ein p von <0,05 und die oben genannten Kriterien aufwiesen, eingeschlossen. Anschließend erfolgte eine Erweiterung auf alle Variablen mit $p < 0,1$. Als Methode wurde Einschluss gewählt und kategoriale Variablen als diese definiert. Als Referenzkategorie wurden einheitlich die Subgruppen definiert, die die längere bzw. längste Überlebenszeit aufwiesen.

Die biologisch effektive Dosis (BED) wurde entsprechend dem linearquadratischen Modell berechnet ($BED = nd (1 + d / \alpha\beta)$). Dabei steht n für die Anzahl und d für die Dosis der Fraktion. Für das α/β -Ratio wurde der Wert 10 eingesetzt.

2.5 Berechnung der Prognose-Scores

Für Patienten mit Hirnmetastasierung existieren verschiedene Prognose-Scores, die die Patienten durch unterschiedliche Punktvergabe für bestimmte Charakteristika in verschiedene Untergruppen einteilen. Dies wurde entsprechend durchgeführt. Die Hypothese, dass die Subgruppen sich hinsichtlich ihrer Überlebenszeit unterscheiden, wurde mit einer univariaten Analyse mit dem Log-rank-Test geprüft.

Für die Entwicklung eines eigenen Prognose-Scores sollten die Variablen verwendet werden, die sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit zeigten. Dabei sollte eine Orientierung an den bestehenden Prognose-Scores erfolgen. Für den Vergleich der Prognose-Scores wurden ROC-Kurven berechnet.

2.6 Literaturrecherche

Als Grundlage der Arbeit wurde eine umfassende systematische Literaturrecherche durchgeführt. Der Zugang zur medizinischen Datenbank Medline erfolgte über den öffentlichen Server PubMed der medizinischen Bibliothek der Vereinten Staaten (National Library of Medicine, NLM).

Ziel war die Erfassung des aktuellen Forschungsstandes hinsichtlich der eigenen Thematik. Um die eigenen Ergebnisse vergleichen zu können, erfolgte eine Suche nach aktuellen Reviews und Studien. Des Weiteren sollten relevante Prognose-Scores identifiziert werden. Um die Suche zu präzisieren und irrelevante Veröffentlichungen auszuschließen, erfolgte eine Suche anhand von MeSH-Terms mittels Eingrenzung durch Subheadings und Deklaration des Suchworts als Major Topic. Da u.a. aktuellere Veröffentlichungen noch nicht verschlagwortet sind, erfolgte eine Kombination des MeSH-Terms mit einer Textwortsuche des jeweiligen Suchwortes in Abstract und Titel. Existierten variable Wortendungen des Suchworts, die einbezogen werden sollten, wurde dies durch Trunkierung mit * berücksichtigt.

Die Suchworte waren: Melanom, Hirnmetastase/-metastasierung und Radiochirurgie.

Am 17.08.2016 wurde mit folgender Suchkombination gesucht:

```
(((((melanom*[TIAB]) OR "Melanoma"[Majr])) AND ((brain metast*[TIAB]) OR ("Brain Neoplasms/radiotherapy"[Majr] OR "Brain Neoplasms/secondary"[Majr] OR "Brain Neoplasms/therapy"[Majr]))) AND ("Radiosurgery"[Majr] OR radiosurgery[TIAB]))
```

Das initiale Ergebnis betrug 317 Veröffentlichungen. Durch eine Limitierung auf die letzten 10 Jahre erfolgte eine Reduktion auf 206 Veröffentlichungen, darunter 34 Reviews. Ergänzungen wurden bis zum 31.10.2016 berücksichtigt. Alle 206 Ergebnisse wurden vorerst ohne weitere Einschränkungen berücksichtigt und deren Abstract gelesen und je nach Relevanz für die Fragestellung einbezogen oder verworfen. Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse der gefundenen Publikationen nach weiteren aktuellen und relevanten Artikeln durchsucht. Auch den Querverweisen der Suchmaschine zu themenverwandten Artikeln wurde nachgegangen, um einen möglichst umfassenden Überblick zu erhalten. In einer zweiten Suche wurden die oben genannten Suchwörter mit dem Suchwort Prognose kombiniert. Die Suche nach:

```
(((((melanom*[TIAB]) OR "Melanoma"[Majr])) AND ((brain metast*[TIAB]) OR ("Brain Neoplasms/radiotherapy"[Majr] OR "Brain Neoplasms/secondary"[Majr] OR "Brain Neoplasms/therapy"[Majr] ))) AND ("Radiosurgery"[Majr] OR radiosurgery [TIAB]))) AND (((prognostic index[TIAB]) OR prognostic score[TIAB]) OR prognos*[TIAB]) OR "Prognosis"[Majr])
```

lieferte 120 Treffer. Durch Sichten der Abstracts konnten keine weiteren neuen Prognose-Scores gefunden werden. Diese konnten bereits in der ersten Recherche ermittelt werden.

Zusätzlich wurde im Internet frei recherchiert um Organisationen ausfindig zu machen, die sich mit dem malignen Melanom und seiner Therapie befassen. So wurden auch Seiten bzw. Dateien des Robert-Koch-Instituts (RKI), des Leitlinienprogramms Onkologie (S3-Leitlinie) oder Unterlagen zu zertifizierten Fortbildungsmaßnahmen einbezogen.

3. Ergebnisse

3.1 Variablen der Kohorte

In dem ausgewählten 10-Jahres-Zeitraum (04/2004 – 05/2014) wurden insgesamt 80 Melanom-Patienten bzw. 177 Hirnmetastasen primär stereotaktisch bestrahlt.

3.1.1 Alter und Geschlecht

In der Kohorte befanden sich 49 Männer (61,25%) und 31 Frauen (38,75%), mit einer entsprechenden Geschlechterverteilung von 1,2:1 (m:w).

Der Altersdurchschnitt bei Diagnose des malignen Melanoms betrug 54,8 Jahre (+/- 14,9 J), bei Diagnose der Hirnmetastasierung 58,8 Jahre und bei Bestrahlung 58,9 Jahre. Das durchschnittliche Alter der Frauen war zu allen drei genannten Zeitpunkten geringer als das der Männer. Zum Zeitpunkt der Diagnose des Melanoms betrug ihr durchschnittliches Alter 51 Jahre, unterschied sich jedoch nicht signifikant von dem der Männer mit 57 Jahren ($p > 0,05$, t-Test). Zum Zeitpunkt der Bestrahlung war der jüngste Patient 16,2 Jahre alt, der älteste Patient 88,7 Jahre (MW 58,9 J, +/- 14,9 J).

Der mediane Zeitraum zwischen Diagnose des malignen Melanoms und der Hirnmetastasierung betrug 2,7 Jahre ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$: 1,3-5,2 J). Der mediane Zeitraum zwischen Diagnose der Hirnmetastasierung und der Bestrahlung betrug 5 Wochen ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$: 3,6-8,1 W).

3.1.2 Histologischer Subtyp

Bei einem großen Anteil der Patienten ($n=28$, 35%) existierten keine Daten bezüglich der Histologie des Melanoms. 13 Patienten (16,25%) wiesen ein okkultes Melanom auf. Somit blieb der histologische Subtyp bei 41 Patienten, sprich bei 51,25%, unklar. Bei den übrigen Patienten war das noduläre Melanom vorherrschend ($n=22$, 27,5%), gefolgt von dem superfiziell spreitenden Melanom ($n=10$, 12,5%). Das amelanotische Melanom war bei 3 Patienten (3,75%) zu finden, das lentigo-maligna-Melanom und das akral-lentiginöse Melanom bei jeweils 2 Patienten (2,5%).

3.1.3 TNM-Klassifikation

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Melanoms wurde das TNM-Stadium erfasst. Die Verteilung der Patienten auf die Stadien I-IV war in aufsteigender Reihenfolge: 2 (2,5%), 18 (22,5%), 22 (27,5%) und 20 (25%). Bei den übrigen 18 Patienten (22,5%) konnte nachträglich nur noch festgestellt werden, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine Fernmetastasierung und damit kein Stadium IV bestand, eine weitere Differenzierung war nicht möglich.

3.1.4 Karnofsky-Index

Zum Zeitpunkt der Bestrahlung wurde der KI des Patienten dokumentiert. Die Skala reicht von 0 bis 100%, wobei ein Wert 100% für keine Einschränkung des Patienten steht. Die Abstufung erfolgt dabei in 10-er Prozentschritten. Der niedrigste Wert in dem hier vorliegenden Patientenkollektiv betrug 50% und wurde bei nur einem Patienten vergeben. Der Großteil der Patienten erhielt eine Wertung zwischen 80 und 100%, der gruppierte Median betrug 87,9%. Es erhielten 20 Patienten (25%) einen KI von 100%, 25 Patienten (31,3%) einen KI von 90%, 17 Patienten (21,3%) einen KI von 80%, 7 Patienten (8,8%) einen KI von 70%, 4 Patienten (5%) einen KI von 60%. Bei 6 Patienten (7,5%) wurde kein KI vergeben.

3.1.5 ZNS-Metastasen

Die Anzahl der bestrahlten Metastasen variierte zwischen 1 und 8. Der Großteil der Patienten stellte sich mit 1 Metastase (35 Patienten, 43,75%) oder mit 2 Metastasen (24 Patienten, 30%) vor. Die übrigen Patienten mit 3–8 Metastasen stellten ein gutes Viertel dar (26,25%).

Bei den Patienten, bei denen maximal 3 Metastasen bestanden ($n = 66$), erfolgte zusätzlich eine Einordnung nach Lokalisation der Metastasen. Von den insgesamt 102 Metastasen befanden sich, nach absteigender Reihenfolge, 31 frontal (30,4%), 23 je parietal und temporal (22,5%), 10 okzipital (9,8%), 8 im Lobus limbicus (7,8%), 6 im Cerebellum (5,9%) und 1 Metastase im Hirnstamm (0,9%).

Um die Tumorlast bzw. das Gesamtvolumen der Metastasen pro Patient zu errechnen, wurde das Volumen jeder bestrahlten Metastase erfasst und anschließend addiert. Der Median betrug $2,47\text{cm}^3$ ($Q_{0,25}-Q_{0,75}$: $0,9-6,6\text{ cm}^3$), das Minimum $0,02\text{ cm}^3$ und das Maximum $41,68\text{ cm}^3$, wodurch eine große Spannweite resultierte. Mit einer explorativen Datenanalyse wurden die Ausreißer ($n=6$) und Extremwerte ($n=3$) detektiert. Diese 9 Patienten, knapp über 10% der Kohorte, wiesen eine sehr hohe Tumorlast von über 14 cm^3 auf.

Der größte Teil der Patienten ($n = 16$, 20%) wies ein Gesamtvolumen von $<0,5\text{ cm}^3$ auf. Von diesen 16 Patienten wiesen 10 Patienten 1 Metastase, 4 Patienten 2 Metastasen und 2 Patienten 3 Metastasen auf. Zwischen Anzahl der Metastasen und dem Gesamtvolumen bestand keine Korrelation (Spearman $r = 0,21$, $p = 0,63$).

Das mediane Volumen der größten Metastase betrug $2,23\text{ cm}^3$ ($Q_{0,25}-Q_{0,75}$: $0,7-6,0\text{ cm}^3$). Zwischen dem Gesamtvolumen und dem Volumen der größten Metastase bestand eine sehr hohe Korrelation (Pearson $r 0,972$, $p = 0,000$). Der Durchmesser der größten Metastase wurde in 5 Subklassen erfasst. Bei 29 Patienten betrug der größte Metastasendurchmesser $< 10\text{mm}$, bei 16 Patienten zwischen 10

und 14,9mm, bei 18 Patienten zwischen 15 und 19,9mm, bei 12 Patienten zwischen 20 und 29,9mm und bei 5 Patienten zwischen 30 und 49,9mm.

Bei 4 Patienten wurde das maligne Melanom synchron (zeitliche Differenz < 1 Monat) zur ZNS-Metastasierung diagnostiziert.

3.1.6 Extrakranielle Metastasen

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Primärtumors lag bei 17 Patienten eine extrakranielle Metastasierung vor. Zum Zeitpunkt der Bestrahlung war die Anzahl auf 73 Patienten (91,25%) angestiegen.

3.1.7 Stereotaktische Bestrahlung

59 der Patienten erhielten eine einzeitige Bestrahlung, 7 Patienten wurden fraktioniert bestrahlt und 14 Patienten erhielten sowohl eine einzeitige als auch eine fraktionierte Bestrahlung ihrer Hirnmetastasen. Einzeitig verabreichte Strahlungsdosen betragen 18, 23,5 und 25,6 Gray. Fraktioniert verabreichte Strahlungsdosen betragen 30, 41,8, oder 46,8 Gray.

Der Großteil der Hirnmetastasen, 144 von 177, wurden mit 25,6 Gray bestrahlt. Die mediane BED₁₀ betrug dementsprechend 91,1 Gray (Min-Max: 39,0-91,1 Gray).

3.1.8 Salvage-Therapie

32 der 80 Patienten (40%) erhielten entweder aufgrund von mangelndem Ansprechen oder aufgrund von Auftreten neuer Metastasen im Krankheitsverlauf eine zweite Therapie. Davon wurden 23 Patienten erneut stereotaktisch bestrahlt, 8 Patienten erhielten eine WBRT und 1 Patient wurde neurochirurgisch versorgt.

3.1.9 Neue systemische Therapien

Bei 3 Patienten wurde aufgrund einer genetisch gesicherten BRAF-Mutation eine zielgerichtete Krebstherapie mit einem BRAF-Inhibitor eingeleitet, davon erhielten 2 Patienten Vemurafenib und 1 Patient Dabrafenib. 4 Patienten erhielten Ipilimumab. Die Einnahme fand vor, zeitgleich zur oder nach der stereotaktischen Bestrahlung statt.

3.1.10 Kontrolle in Loco + ZNS

Anschließend an die stereotaktische Bestrahlung wurden die bestrahlten Metastasen in festgesetzten Zeiträumen mittels MRT kontrolliert. Bei 24 Patienten (30%) blieb der Status idem, 23

Patienten (28,75%) zeigten einen lokalen Progress. Bei einem großen Patientenanteil (n=33, 41,25%) fand keine Kontrollbildgebung in der Charité statt, so dass der Status unbekannt blieb. Bei 35 Patienten (43,75%) entwickelten sich nach der ersten Bestrahlung weitere Hirnmetastasen. Bei 11 Patienten (13,75%) traten keine neuen Metastasen auf. Allerdings blieb bei einem großen Patientenanteil (n = 34, 42,5%) der Status auch hier aufgrund fehlender Bildgebung unbekannt.

3.1.11 Tabellarische Zusammenfassung

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu sehen.

Variable	n / Median (Min-Max)	%
Anzahl Patienten	80	100%
Überlebensstatus		
verstorben	70	87,5%
lebend	2	2,5%
unbekannt	8	10%
Geschlecht		
männlich	49	61,25%
weiblich	31	38,75%
Alter [j] MM	55,5 (15,5-80,8)	
Alter [j] MBM	61 (16,1-88,5)	
Alter [j] SRS	61 (16,2- 88,7)	
<50	21	26,3%
50-55	12	15%
55-60	5	6,3%
60-65	10	12,5%
>65	32	40%
Zeitliche Differenz		
MM - MBM [j]	2,7 (0-24,6)	
BM - SRS [w]	5 (1-49)	
KI		
100%	20	25%
90%	25	31,3%
80%	17	21,3%
70%	7	8,8%
60%	4	5%
50%	1	1,3%
unbekannt	6	7,5%
TNM		
I	2	2,5%
II	18	22,5%
III	22	27,5%
IV	20	25%
<IV	18	22,5%
Histologie		
SSM	10	12,5%
NM	22	27,5%
LMM	2	2,5%
ALM	2	2,5%
AMM	3	3,8%
okkultes Melanom	13	16,3%
unbekannt	28	35%
ECM	73	91,3%
Synchrone BM	4	5%

Variable	n / Median (Min-Max)	%
Anzahl BM	177	100%
1	35	43,75%
2	24	30%
3	7	8,8%
4	5	6,3%
5	4	5%
6	3	3,8%
7	1	1,3%
8	1	1,3%
Lokalisation BM (wenn ≤ 3)		
okzipital	10	9,8%
frontal	31	30,4%
parietal	23	22,5%
temporal	23	22,5%
Lobus Limbicus	8	7,8%
Hirnstamm	1	0,9%
Cerebellum	6	5,9%
Volumen BM [cm ³]	2,47 (0,02-41,68)	
<1	21	26,3%
1-5	35	43,8%
5-10	11	13,8%
10-20	7	8,8%
20-50	5	6,3%
unbekannt	1	1,3%
Vol. der größten BM [cm ³]	2,2 (0,02 – 41,68)	
BED ₁₀ [Gy]	91,1 (39,0-91,1)	
Bestrahlung / Fraktionierung		
SRS	59	73,8%
FSRT	7	8,8%
beides	14	17,5%
Zweite Behandlung		
keine	48	60%
SRS	23	28,8%
WBRT	8	10%
Op	1	1,3%
Neue systemische Therapien	7	8,8%
Ipilimumab	4	5%
Vemurafenib	2	2,5%
Dabrafenib	1	1,3%
davor	4	5%
zeitgleich	1	1,3%
danach	2	2,5%

Tabelle 5: Tabellarische Zusammenfassung I

MM: malignes Melanom, BM: Hirnmetastasen, MBM: Melanom-Hirnmetastasen, SRS: Stereotaktische Radiochirurgie, WBRT: Ganzhirnbestrahlung, FSRT: fraktionierte SRS, KI: Karnofsky-Index, ECM: Extrakranielle Metastasierung, BED₁₀: Biologisch effektive Dosis, [j]: Jahre, [w]: Wochen.

3.2 Korrelation

Es wurden alle dichotomen, ordinalskalierten und metrischen Variablen auf Korrelation untersucht. Die Korrelationskoeffizienten wurden, je nach Messniveau der Variable, entweder nach Pearson oder nach Spearman berechnet.

Wie erwartet, bestand eine hohe Korrelation zwischen dem Durchmesser der größten Hirnmetastase und dem Volumen der größten Metastase ($r=0,849$, $p=0,000$). Zwischen dem Volumen der größten Metastase und dem Gesamtvolumen der Hirnmetastasierung bestand, wie bereits erwähnt, eine sehr hohe Korrelation ($r=0,972$, $p=0,000$). Während zwischen dem Volumen der Metastasen und dem Karnofsky-Index keine signifikante Korrelation existierte, ließ sich eine geringe aber signifikante Korrelation zwischen dem Durchmesser und Karnofsky-Index nachweisen ($r=0,239$, $p=0,040$). Eine geringe, aber signifikante Korrelation zeigte sich außerdem zwischen der Anzahl der Metastasen und dem Alter bei Diagnose des malignen Melanoms ($r= -0,228$, $p=0,042$) als auch mit dem Alter der ZNS-Metastasierung ($r= -0,263$, $p=0,018$).

3.3 Analyse der Überlebenszeit

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse waren 70 Patienten verstorben (87,5%), 2 Patienten lebten und bei 8 Patienten konnte der Überlebensstatus nicht eruiert werden. Die beiden lebenden Patienten besaßen eine Nachbeobachtungszeit von 49,9 und 77 Monaten. Bei den 8 Patienten mit unklarem Überlebensstatus betrug der mediane Zeitraum des letzten Kontakts 10 Monate ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$: 5,9-11,1 M). Die mediane Überlebenszeit für das gesamte Patientenkollektiv nach Kaplan-Meier ergab 9,63 Monate nach Diagnose der Hirnmetastasierung ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$: 4,3-14,8 M) und 7,06 Monate nach Bestrahlung der Hirnmetastasierung ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$: 3,0-13,2 M).

Es fielen 3 Extremwerte (77, 49,9 und 39,6 Monate) und 3 Ausreißer (31, 29,7 und 26,3 Monate) auf. Zwei der Extremwerte konnten den beiden noch lebenden Patienten zugeordnet werden. Extrem kleine Werte waren nicht vorhanden.

Die nächsten zwei Grafiken, Diagramm 1 und 2, zeigen je eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve (KM-Überlebenskurve). In der ersten Abbildung sind alle Patienten enthalten, in der zweiten ist die Überlebenskurve ohne die Extremwerte und Ausreißer zu sehen.

In allen folgenden Überlebenskurven stehen die Stufen für den Tod eines Patienten, die senkrechten Striche kennzeichnen eine Zensierung.

Nach 2 Monaten lebten noch 84,9% der Patienten, nach 6 Monaten 58,2%, nach 12 Monaten 29,5% und nach 24 Monaten 10,4%. Bis zum medianen Überlebenszeitraum von 7,06 Monaten fällt die Überlebenskurve nahezu linear ab, anschließend verläuft sie etwas flacher.

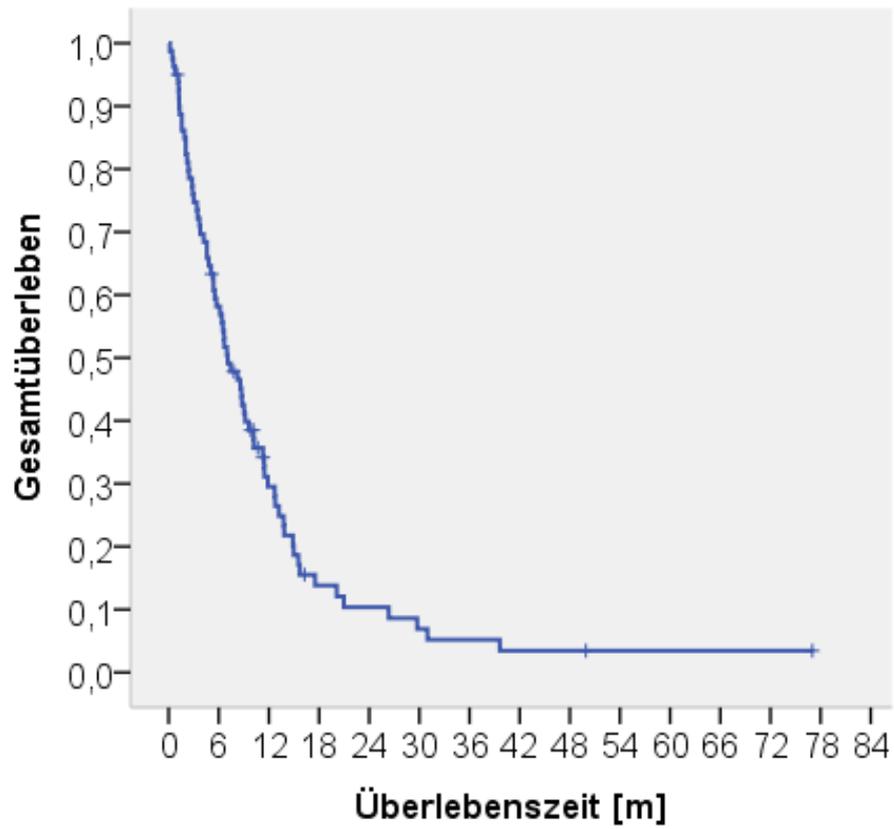


Diagramm 1: KM-Überlebenskurve

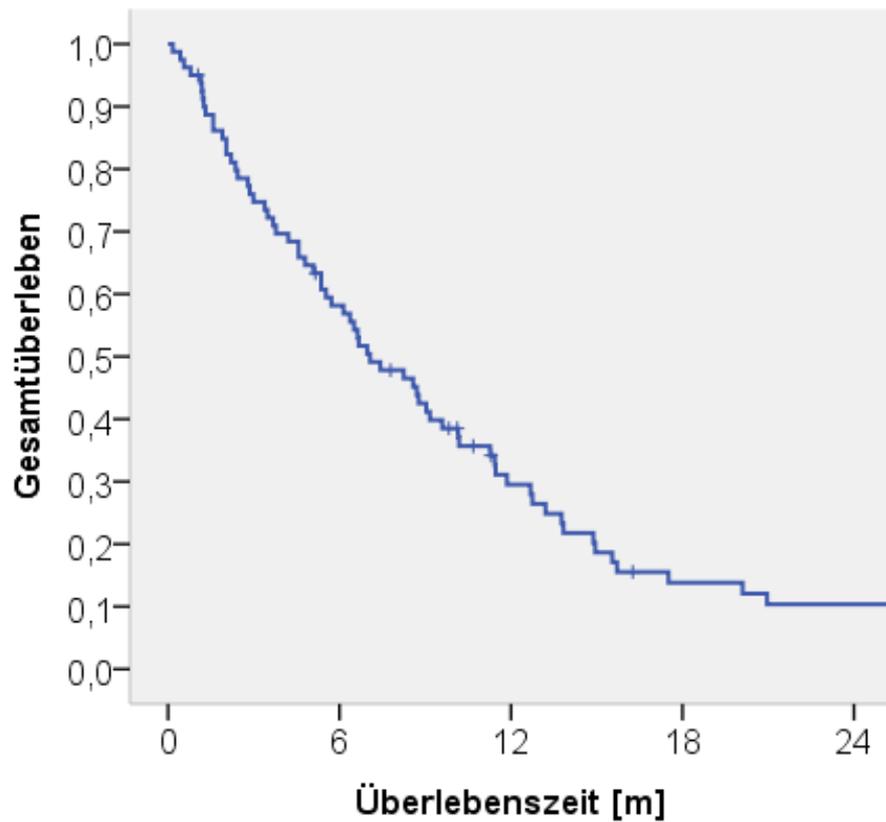


Diagramm 2: KM-Überlebenskurve, ausgewähltes Zeitintervall

3.4 Univariate Analyse

Mit der univariaten Analyse sollten die Variablen ausfindig gemacht werden, deren Einfluss sich signifikant auf die Überlebenszeit der Patienten auswirkten. Des Weiteren sollten Subgruppen gebildet werden, die sich in ihrem Verlauf der Überlebenskurve signifikant voneinander unterscheiden, sprich sich nicht kreuzen. Zusätzlich sollten die Subgruppen nicht zu klein und wenn möglich ähnlich verteilt sein. Die Erfüllung dieser Kriterien ist Voraussetzung für die anschließende multivariate Analyse. Als Überlebenszeit wurde die Zeit zwischen Bestrahlung und Tod bzw. letztem Kontakt verwendet.

3.4.1 Alter und Geschlecht

Das Alter und das Geschlecht zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die mediane Überlebenszeit. Die zeitliche Differenz zwischen der Diagnose des malignen Melanoms und der Diagnose der Hirnmetastasierung bzw. der Bestrahlung zeigte im Log-rank-Test eine Tendenz (< vs. > median, $p=0,086$). Keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit zeigte die Zeit zwischen Diagnose der Hirnmetastasierung und Zeitpunkt der Bestrahlung.

3.4.2 Histologischer Subtyp

Die Histologie des malignen Melanoms schien nach dem Ergebnis des Log-rank-Tests einen Einfluss auf die Überlebenszeit zu haben ($p=0,026$ im Gesamtvergleich). Aufgrund von sehr kleinen Subgruppen waren die paarweisen Vergleiche jedoch nicht zuverlässig verwertbar. Daher wurde eine neue Unterteilung vorgenommen. Die größte Subgruppe bildete das noduläre Melanom ($n=22$). Vergleich man diesen histologischen Subtyp mit den anderen Subgruppen ($n=30$) ergab sich eine signifikant längere Überlebenszeit für die Patienten der anderen Subgruppen ($p=0,040$). Während die Patienten mit einem nodulären Melanom eine mediane Überlebenszeit von 4,6 Monaten aufwiesen, lag sie bei den anderen Patienten im Median bei 11,3 Monaten. Die zeitliche Differenz zwischen Erstdiagnose des malignen Melanoms und der Diagnose der Hirnmetastasierung unterschied sich zwischen diesen beiden Gruppen nicht signifikant.

3.4.3 TNM-Klassifikation

Des Weiteren wurde untersucht, ob sich das initiale TNM-Stadium (I - IV) signifikant auf die Überlebenszeit auswirkte. Das Signifikanzniveau betrug im Gesamtvergleich 0,002. Im paarweisen Vergleich konnte jedoch nur ein signifikanter Unterschied zwischen den medianen Über-

lebenszeiten von Stadium III und IV nachgewiesen werden ($p=0,031$) und zwar in der Hinsicht, dass Patienten in Stadium IV eine längere Überlebenszeit aufwiesen als Patienten in Stadium III. Ein weiterer Nachteil war, dass bei einigen Patienten die initiale Tumorformel nicht bekannt war und nur noch festgestellt werden konnte, ob sie im fernmetastasierten Zustand oder unterhalb des Stadiums IV ($n=18$) diagnostiziert wurden. Die einzige Möglichkeit diese Patienten mit einzubeziehen, war die Aufteilung in 2 Subgruppen: Stadium IV ($n=20$) vs. Stadium I-III ($n=60$). Diese zwei Gruppen unterschieden sich in ihrer medianen Überlebenszeit jedoch nicht signifikant (MST 11,9 und 6,4, $p=0,111$). Das signifikante Ergebnis im ersten Gesamtvergleich musste auf Grund mehrfach kreuzender Überlebenskurven verworfen werden. Die Variable konnte daher nicht in die nachfolgende multivariate Analyse mit einbezogen werden.

3.4.4 Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index des Patienten wirkte sich im Gesamtvergleich signifikant auf die Überlebenszeit der Patienten aus ($p=0,002$). Für die Verteilung der Patienten sowie der MST siehe Tabelle 6, nächste Seite. Problematisch waren hier die kleinen Subgruppen, vor allem im unteren Bereich zwischen 50-70%, die keine signifikante Differenzierung im Subgruppenvergleich ermöglichten.

Um eine gute Vergleichbarkeit zu erzielen, wären ähnlich große Subgruppen wünschenswert. In dem angeforderten paarweisen Vergleich zeigte sich, dass sich die Subgruppen mit einem Karnofsky-Index von 80% und 90% nicht signifikant voneinander unterschieden. Das Gleiche galt für die 3 Subgruppen mit den Werten 50%, 60% und 70%. Daraufhin wurden die genannten Subgruppen zusammengefasst, so dass nun nur noch 3 Untergruppen existierten: 100% (n unverändert 20), 80-90% ($n=42$), 50-70% ($n=12$). Das Signifikanzniveau stieg auf $p=0,0004$. Die jeweiligen medianen Überlebenszeiten betragen 13,2, 6,7 und 2,2 Monate. In der Grafik, Diagramm 3, ist zu sehen, dass sich die Überlebenskurven der 3 Subgruppen nicht kreuzen.

Anschließend wurde die Variable KI noch nach dem Median geteilt, 50-80% ($n=29$) versus 90-100% ($n=35$) und mit dem Log-rank-Test getestet. Er ergab einen p -Wert von 0,002 und eine mediane Überlebenszeit von jeweils 4,6 und 9,2 Monaten.

KI	n	MST
100%	20	13,2
90%	25	8,2
80%	17	5,7
70%	7	3
60%	4	1,6
50%	1	2,2

Tabelle 6: Karnofsky-Index

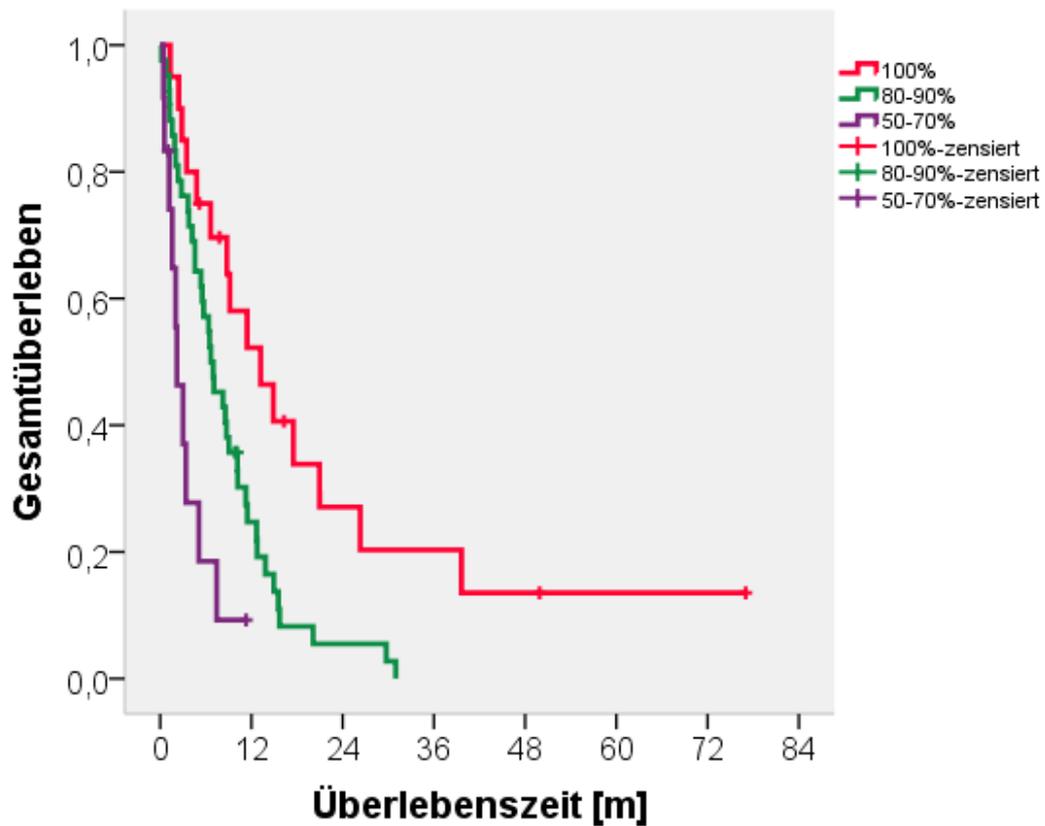


Diagramm 3: KM, Karnofsky-Index, 3 Untergruppen

3.4.5 Anzahl Hirnmetastasen

Die Anzahl der Hirnmetastasen (1-8) wirkte sich im Gesamtvergleich signifikant auf die Überlebenszeit aus ($p=0,043$). Es kam allerdings zu einem häufigen Kreuzen der Überlebenskurven untereinander. Ab 3 Metastasen waren die Subgruppen kleiner als 7, so dass zunächst die Einteilung in 3 Klassen erfolgte: 1 Metastase ($n=35$), 2 Metastasen ($n=24$) und ≥ 3 Metastasen ($n=21$). Im paarweisen Vergleich unterschieden sich nur die Subgruppen 1 und 2 signifikant voneinander ($p=0,033$). Das Gleiche wurde mit der Einteilung 1, 2-3, >3 und 1, 2-4, >4 Metastasen wiederholt. Im Gesamtvergleich zeigte sich hier eine Tendenz ($p=0,078$ und $p=0,099$). Die jeweiligen MST betragen 10,2, 5,4, 4,2 und 10,2, 5,4 und 2,8 Monate.

Daher erfolgte abschließend eine Zusammenfassung der Subgruppen und ein Vergleich von Patienten mit singularer Metastasierung mit Patienten mit ≥ 2 Metastasen. Die mediane Überlebenszeit für die zweite Subgruppe betrug nun 5,4 Monate und unterschied sich nun signifikant von der medianen Überlebenszeit der Patienten mit singularer Metastasierung ($p=0,032$).

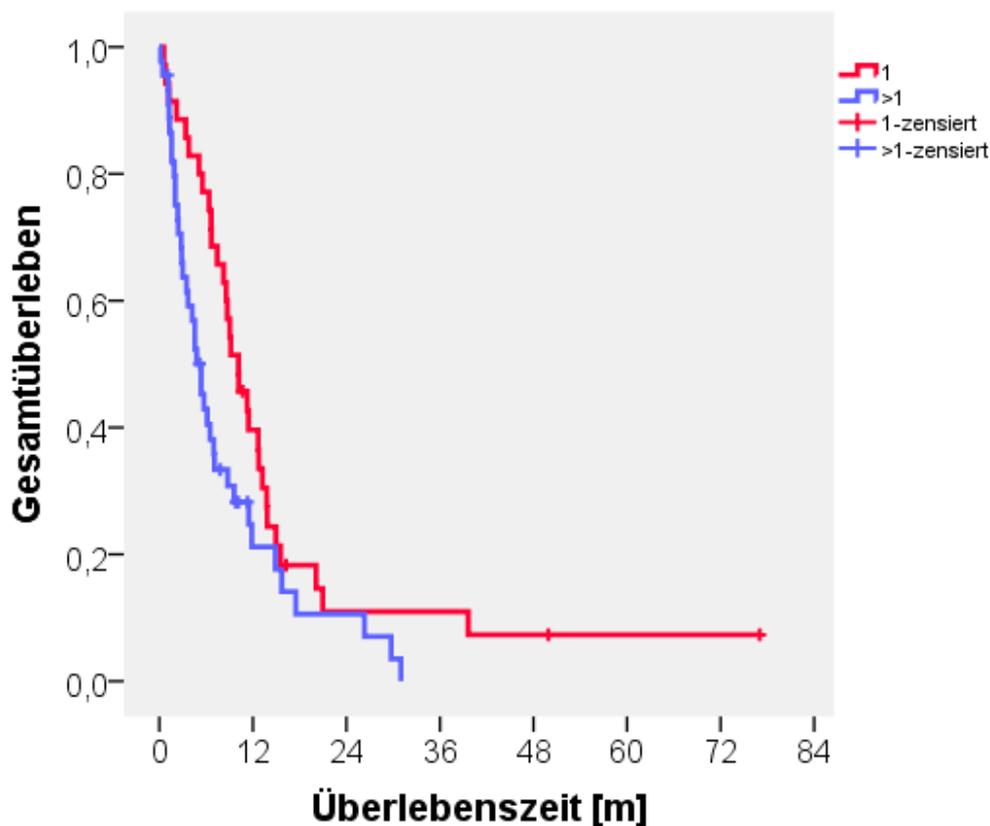


Diagramm 4: KM, Anzahl Hirnmetastasen (1 vs. >1)

3.4.6 Volumen der Hirnmetastasierung

Das Gesamtvolumen übte in der univariaten Cox-Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss auf die mediane Überlebenszeit aus ($p=0,005$, HR 1,05, 95% CI 1,01-1,08). Die stetige Variable wurde zunächst nach Quartilen und nach Tertialen geteilt und mit dem Log-rank-Test getestet ($p=0,003$ und $p=0,027$ im Gesamtvergleich). Da sich die Überlebenskurven der Untergruppen kreuzten, wurde eine Unterteilung nach Median ($2,47 \text{ cm}^3$) durchgeführt, siehe Diagramm 5. Die mediane Überlebenszeit der ersten Gruppe betrug 10,2 Monate, die der zweiten Subgruppe 6,1 Monate. Der Unterschied war hoch signifikant ($p = 0,0003$).

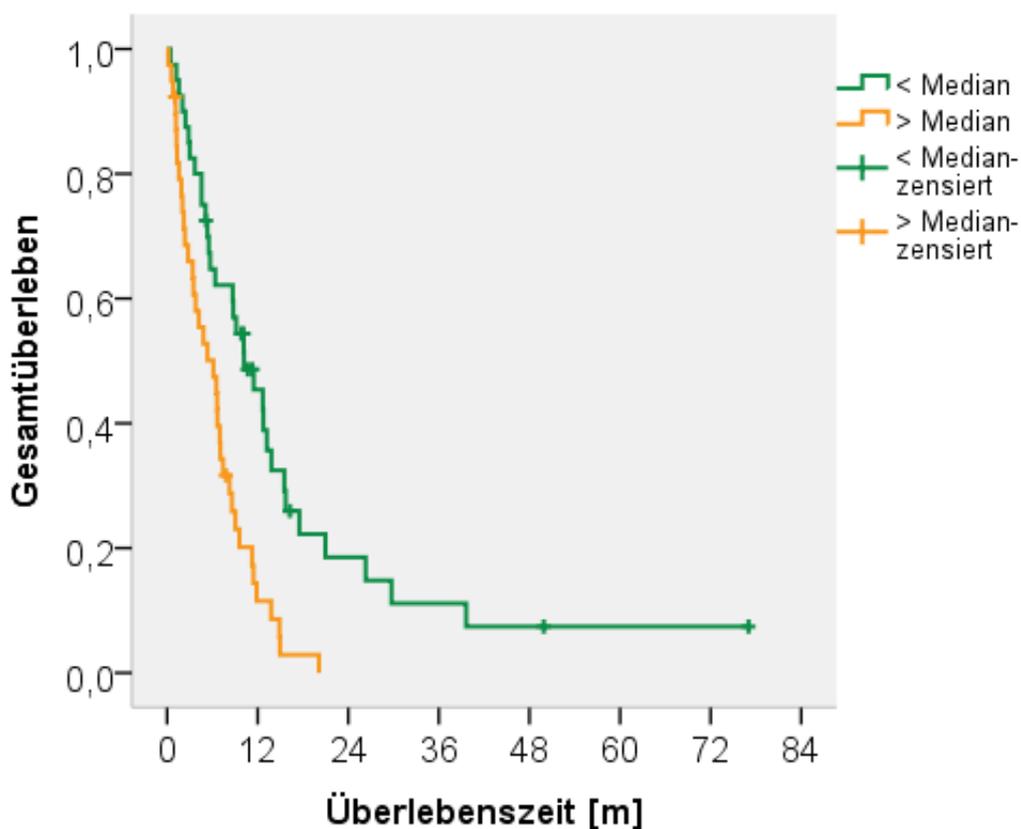


Diagramm 5: KM, Gesamtvolumen der Hirnmetastasen (< vs. > Median)

3.4.7 Diameter der größten Metastase

Je nach Durchmesser der größten Metastase wurden die Patienten in 5 Klassen eingeteilt. Um ähnlich große Gruppen zu erhalten, wurden Subgruppe 4 und 5 (>20 und >30mm) zusammengefasst. Anschließend wurden die 4 Subgruppen hinsichtlich ihrer Auswirkung auf mediane Überlebenszeit überprüft. Im Gesamtvergleich ergab sich eine Signifikanz von $p=0,001$. Die Patienten mit einem maximalen Metastasendurchmesser <10mm wiesen eine mediane Überlebenszeit von 12,7 Monaten auf, für Patienten mit einem Diameter von 10-14,9mm und von 15-19,9mm lag die mediane Überlebenszeit jeweils bei 5,4 Monaten, und für Patienten mit einem Metastasendurchmesser >20mm ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 6,1 Monaten.

Da sich die Überlebenskurven der 3 Subgruppen mit einem Diameter >10mm mehrfach kreuzten, wurden sie zur einer gemeinsamen Gruppe zusammengefasst ($n=51$) und mit den Patienten mit einem Diameter < 10mm ($n = 29$) verglichen. Es ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 5,4 Monaten für die zusammengefasste Gruppe, die sich hoch signifikant von der Überlebenszeit der ersten Gruppe mit einer MST von 12,7 Monaten unterschied ($p = 0,000$).

3.4.8 Synchron vs. metachron

Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit synchron diagnostizierten Hirnmetastasen ($n=4$) lag bei 3,4 Monaten, bei den Patienten mit metachron diagnostizierten Hirnmetastasen bei 7,1 Monaten. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,450$). Aufgrund der ungleichen Verteilung bzw. der sehr kleinen Subgruppe, ist das Ergebnis nur bedingt verwertbar.

3.4.9 Extrakranielle Metastasen

Bei 73 Patienten lag zum Zeitpunkt der Bestrahlung eine extrakranielle Metastasierung vor. Damit gab es nur 7 Patienten, die zum Zeitpunkt der Bestrahlung keine Fernmetastasierung, außer ihren Hirnmetastasen, aufwiesen. Ihre mediane Überlebenszeit war mit 9,2 Monaten ca. 2,5 Monate länger als die der Patienten mit extrakraniellen Metastasen. Die Differenz war nicht signifikant ($p=0,276$). Leider waren die Subgruppen auch hier zu ungleich bzw. zu klein und das Ergebnis daher nur eingeschränkt verwertbar.

3.4.10 Salvage-Therapie

32 Patienten (40%) erhielten eine weitere Behandlung. Davon wurden 23 Patienten stereotaktisch bestrahlt, 8 Patienten erhielten eine WBRT und 1 Patient wurde operiert. Der größte Anteil, 48 Patienten (60%), erhielt keine weitere Behandlung. Im Gesamtvergleich ergab sich im Log-rank-

Test, nach Ausschluss des 1 operierten Patienten, ein Signifikanzniveau von $p=0,023$. Die mediane Überlebenszeit für die Patienten ohne weitere Therapie betrug 4,8 Monate. Davon unterschied sich die mediane Überlebenszeit von 11,5 Monaten für stereotaktisch bestrahlte Patienten signifikant ($p=0,007$). Die Patienten, die eine WBRT erhalten hatten, wiesen eine mediane Überlebenszeit von 6,5 Monaten auf. Sie unterschieden sich weder signifikant von den Patienten ohne Therapie ($p=0,602$) noch von den stereotaktisch bestrahlten Patienten ($p=0,055$).

3.4.11 Tabellarische Zusammenfassung

In Tabelle 7 sind Ergebnisse der univariaten Analyse bzw. des Log-rank-Tests zu sehen.

Variable	p
Sex	0,500
KI	0,002
<90% vs. >90%	0,002
100%, 80-90%, 50-70%	0,000
Anzahl Hirnmetastasen	0,043
1 vs. > 1	0,032
1,2-3,>3	0,078(+)
TNM-Stadium bei Diagnose	0,002
≤III vs. IV	0,111
Histologischer Subtyp	0,026
NM vs. Andere	0,040
Synchrone Hirnmetastasen	0,450
Extrakranielle Metastasen	0,276
Volumen insgesamt [cm ³]	
< vs. > Median	0,000
<1, 1-4, >4,5	0,024
Volumen der größten Metastase	
< vs. > Median	0,000
Diameter [mm]	0,002
< vs. > 10mm	0,000
BED ₁₀ (< vs. > Median)	0,633
Salvage Therapie	0,023
Alter MM (< vs. > Median)	0,970
Alter MBM (< vs. > Median)	0,833
Alter SRS (< vs. > Median)	0,833
Zeitliche Differenz	
MM – MBM (< vs. > Median)	0,086(+)
MBM – SRS (< vs. > Median)	0,670
Prognose-Scores	
DS-GPA	0,002
GPA	0,006
GGS	0,042
RADES	0,069(+)

Tabelle 7: Tabellarische Zusammenfassung II

KI: Karnofsky-Index, NM: noduläres Melanom, BED₁₀: Biologisch effektive Dosis, MM: malignes Melanom, MBM: Melanom-Hirnmetastasen, SRS: Stereotaktische Radiochirurgie.

3.5 Prognose-Scores

3.5.1 Golden Grading System (GGS)

Beim GGS erhält der Patient je einen Punkt, wenn er > 65 Jahre alt ist, einen KI <70% und ECM aufweist. Dadurch ergeben sich 4 Subgruppen, die sich durch ihre Punkteanzahl von 0-3 Punkten unterscheiden. Eine niedrigere Punktzahl weist dabei auf einen besseren Zustand hin. (56)

Angewendet auf die hier vorliegende Patientenkohorte ergab sich eine ungleiche Verteilung auf die Subgruppen, die in Tabelle 9 ersichtlich ist. Die jeweilige mediane Überlebenszeit (MST) ist mit aufgeführt. Im Gesamtvergleich der Gruppen hinsichtlich der Überlebenszeit ergab sich ein p-Wert von 0,042. Im paarweisen Vergleich unterschieden sich allerdings nur GGS 0 und GGS 3 signifikant von anderen Subgruppen. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass GGS 0 und GGS 3 jeweils sehr wenige Patienten aufwiesen und einen Vergleich erschweren. Hinsichtlich der MST war keine absteigende Tendenz zu erkennen, wie es eigentlich zu erwarten gewesen wäre. Eine gleichmäßige Einteilung bzw. zuverlässige Vorhersage der MST gelingt damit nicht.

	Yes	No
Age >65	1	0
KI <70%	1	0
ECM	1	0

Tabelle 8: GGS, Punktesystem

	n	MST
GGS 0	2	5,4
GGS 1	36	7,0
GGS 2	33	8,2
GGS 3	3	2,2

Tabelle 9: GGS, Subgruppen und MST

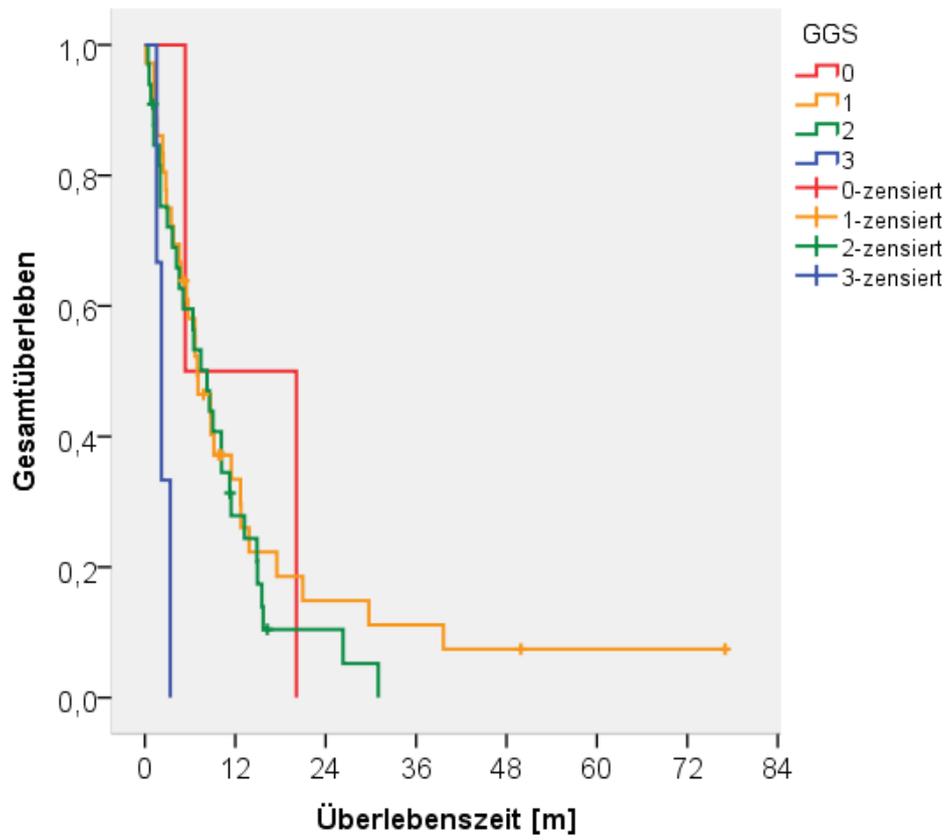


Diagramm 6: GGS, KM-Überlebenskurven

3.5.2 Graded Prognostic Assessment (GPA)

Beim GPA werden für das Alter, den KI, die Anzahl der Hirnmetastasen und für den Status der extrakraniellen Metastasierung, je nach Ausprägung, 0, 0,5 oder 1 Punkt vergeben, siehe Tabelle 10. Es können in 0,5-Schritten Punktwerte zwischen 0 und 4 erreicht werden. Anschließend erfolgt eine Einteilung in 4 Subgruppen: GPA 0-1, GPA 1,5-2,5, GPA 3 und GPA 3,5-4, siehe Tabelle 11. Eine hohe Punktzahl weist dabei auf einen besseren Status hin. (55)

Die Einteilung der Patienten in eigentlich 4 bzw. hier leider nur in 3 Klassen und ihre mediane Überlebenszeit ist in Tabelle 11 zu sehen. Das Signifikanzniveau im Gesamtvergleich betrug $p=0,002$. Hinsichtlich der Verteilung der medianen Überlebenszeiten war, wie erwartet, eine aufsteigende Reihenfolge erkennbar.

Während sich die Subgruppen GPA 0-1 und GPA 1,5-2,5 allerdings nicht signifikant voneinander unterscheiden ($p=0,119$), unterschied sich die Subgruppe GPA 3 signifikant von den beiden anderen Überlebenskurven (p jeweils 0,011).

	0	0,5	1
Age	>60	50-59	<50
KI	<70%	70-80%	90-100%
No. of BMs	>3	2-3	1

Tabelle 10: GPA, Punktesystem

	n	MST
GPA 0-1	14	2,8
GPA 1,5-2,5	49	7,4
GPA 3	11	12,7

Tabelle 11: GPA, Subgruppen und MST

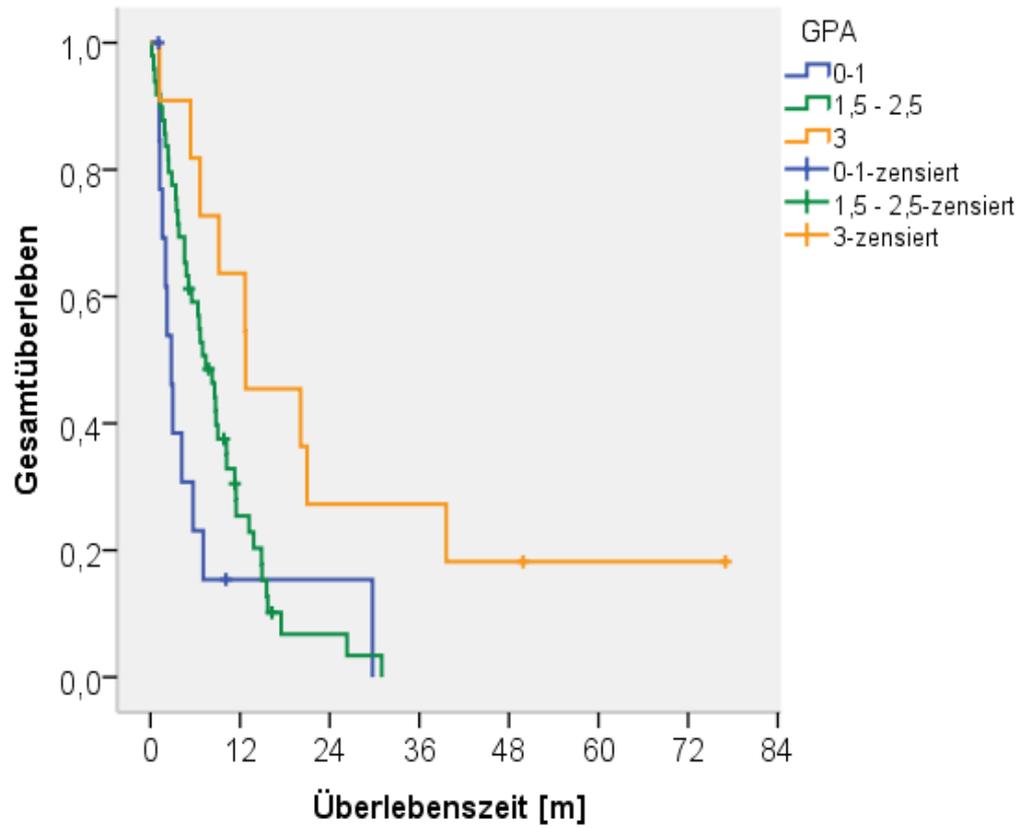


Diagramm 7: GPA, KM-Überlebenskurven

3.5.3 Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA)

Beim DS-GPA erhalten die Patienten je nach Primärtumor für unterschiedliche Aspekte Punkte. Beim malignen Melanom werden nur die Anzahl der Hirnmetastasen und der KI beachtet und je nach Ausprägung zwischen 0 und 2 Punkten vergeben, siehe Tabelle 12. Eine hohe Punktezahl weist, wie beim GPA, auf einen besseren Status hin. Patienten mit 0 und mit 1 Punkt werden zu einer Subgruppe zusammengefasst, so dass 4 Subgruppen existieren. (34)

Die Einteilung der Patienten und die jeweilige mediane Überlebenszeit sind in Tabelle 13 zu sehen. Das Signifikanzniveau betrug im Gesamtvergleich 0,002. Eine aufsteigende Reihenfolge der medianen Überlebenszeiten war erkenntlich. Die Subgruppe 2 unterschied sich nicht signifikant von Subgruppe 1 und Subgruppe 3. Alle anderen paarweisen Vergleiche waren signifikant.

	0	1	2
KI	<70%	70-80%	90-100%
No. of BMs	>3	2-3	1

Tabelle 12: DS-GPA, Punktesystem

	n	MST
DS-GPA 0-1	7	1,6
DS-GPA 2	19	3,0
DS-GPA 3	27	6,5
DS-GPA 4	21	11,4

Tabelle 13: DS-GPA, Subgruppen und MST

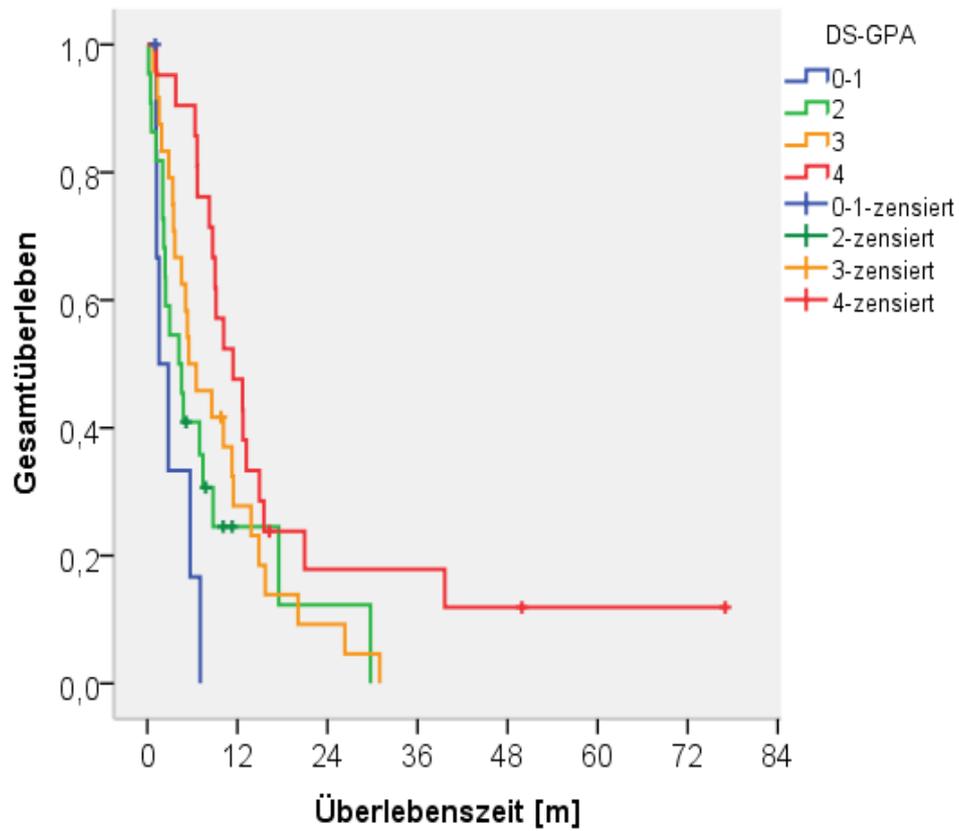


Diagramm 8: DS-GPA, KM-Überlebenskurven

3.5.4 RADES

Beim Bewertungssystem nach RADES werden je nach Ausprägung zwischen 1 und 7 Punkte für das Alter, den KI, für ECM, für die Anzahl an Hirnmetastasen und für die zeitliche Differenz zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und dem Bestrahlungszeitpunkt vergeben, siehe Tabelle 14. Es kann eine Punkteanzahl zwischen 15 und 30 erreicht werden. Die Patienten werden in 3 Klassen, A (15-19 Punkte), B (20-25 Punkte) und C (26-30) zusammengefasst, siehe Tabelle 15. Ein hoher Punktwert weist dabei auf einen guten Status hin. (57)

In Tabelle 15 ist eine ansteigende mediane Überlebenszeit von 1,6 Monaten bei Klasse A, 4,2 Monaten bei Klasse B und 8,8 Monaten bei Klasse C zu sehen. Die ansteigende Reihenfolge entspricht der Erwartung. Diese Unterschiede waren im Gesamtvergleich jedoch nicht signifikant ($p = 0,069$). Auch die Untergruppen unterschieden sich im paarweisen Vergleich nicht signifikant voneinander.

		Score
Age	≤60	5
	>60	4
KI	<70	1
	=70	5
	>70	7
ECM at the time of radiotherapy		
	no	6
	yes	3
No. of BMs	1	7
	2-3	6
	>4	3
Interval from tumor diagnosis to WBRT		
	<6months	4
	>6months	5

Tabelle 14: RADES, Punktesystem

	n	MST
A (15-19)	2	1,6
B (20-25)	34	4,2
C (26-30)	38	8,8

Tabelle 15: RADES, Subgruppen und MST

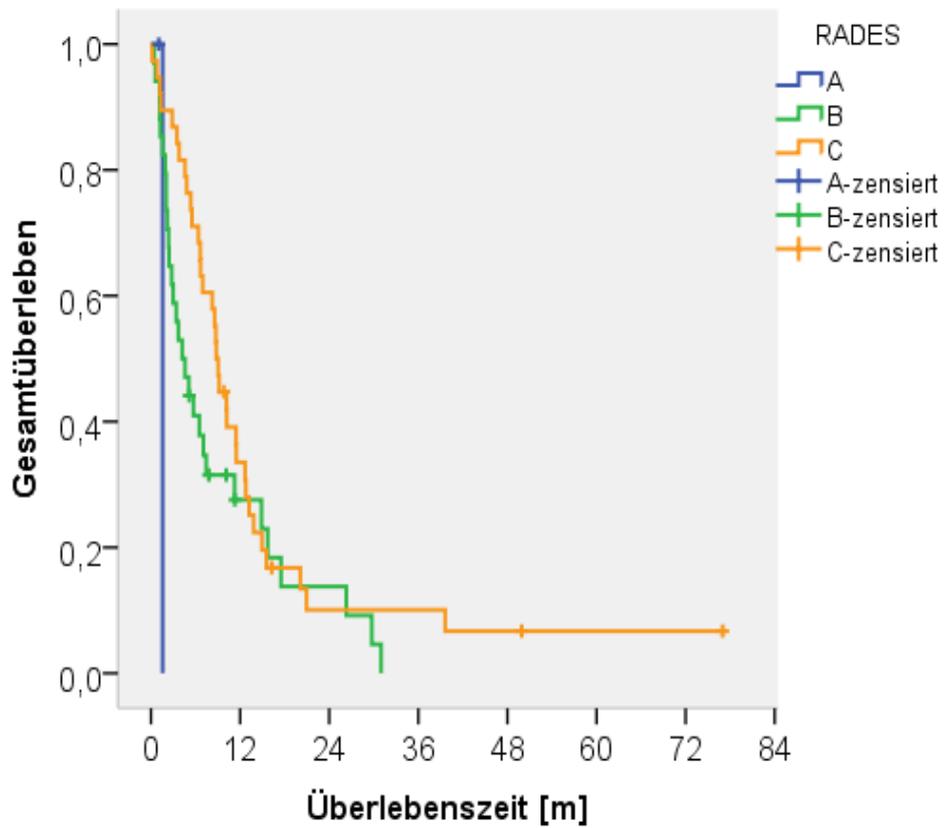


Diagramm 9: RADES, KM-Überlebenskurven

3.6 Multivariate Analyse

In die multivariate Analyse einbezogen werden sollten zuerst alle Variablen, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit gezeigt haben ($p < 0,05$).

Das waren der KI, die Anzahl der Hirnmetastasen, das Gesamtvolumen der Hirnmetastasierung, der Diameter der größten Metastasen und die Histologie. Der Diameter wurde zugunsten des Gesamtvolumens von der multivariaten Analyse ausgeschlossen um eine Multikollinearität zu vermeiden. Auch auf den Parameter Histologie wurde verzichtet, da in die multivariate Analyse nur Fälle einbezogen werden, bei denen keine fehlenden Werte existieren. Dadurch minimierte sich die eigentliche Fallzahl von 80 durch fehlende Werte beim KI um 6 und durch 1 fehlenden Wert beim Gesamtvolumen bereits auf 73. Bei der Histologie fehlten 28 Werte, folglich würden dann nur noch 45 Patienten übrigbleiben. Daher wurde die Cox-Regressionsanalyse nur mit den Parametern KI, Anzahl und Gesamtvolumen der Hirnmetastasen durchgeführt. Die Variablen wurden nach (gruppierten) Median in zwei Subgruppen aufgeteilt. Alle drei Parameter blieben signifikant, siehe Tabelle 16.

Variable	HR	95% CI	p
Karnofsky-Index	1,71	1,03-2,86	0,039
Anzahl Hirnmet.	1,86	1,11-3,09	0,018
Volumen	2,58	1,50-4,43	0,001

Tabelle 16: Cox-Regressionsanalyse I

Anschließend erfolgte eine Erweiterung des Signifikanzniveaus auf $p < 0,1$. Dadurch wurde zusätzlich die Variable ‘zeitliche Differenz zwischen Diagnose des Primärtumors und Hirnmetastasierung’ aufgenommen. Außerdem wurden die 3 vorherigen Variablen nun in 3 Subgruppen aufgeteilt und einbezogen, siehe Tabelle 17, nächste Seite.

Variable	HR	95% CI	p
Karnofsky-Index			
100% (Referenz)			0,001
80-90%	2,65	1,40-5,04	0,003
50-70%	5,23	2,13-12,86	0,000
Anzahl Hirnmetastasen			
1 (Referenz)			0,027
2-3	1,27	0,53-3,04	0,596
>3	0,574	0,27-1,24	0,158
Volumen [cm³]			
<1 (Referenz)			0,023
1-4,5	0,40	0,20-0,81	0,011
>4,5	0,46	0,23-0,91	0,025
Zeitliche Differenz	0,53	0,30-0,93	0,026

Tabelle 17: Cox-Regressionsanalyse II

Die Einteilung der Metastasen in 3 Subgruppen (1, 2-3, >3), angelehnt an den DS-GPA, war weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse signifikant. Die Einteilung des KI (100% vs. 80-90% vs. <70%) und des Volumens (<1cm³ vs 1-4,5 cm³ vs. >4,5cm³) blieben dagegen signifikant. Die zeitliche Differenz wurde hier signifikant.

Damit lässt sich zusammenfassen, dass die 3 Parameter KI, Anzahl der Hirnmetastasen (nach Median geteilt) und Gesamtvolumen der Hirnmetastasierung sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse signifikant waren. Eine signifikante Aufteilung der Parameter in 2 bzw. 3 Subgruppen ermöglicht dabei eine genauere Einordnung des Patienten bzw. Ermittlung der Prognose.

3.7 Entwicklung eines eigenen Prognose-Scores

Für die Erstellung eines neuen Prognose-Scores, des Melanoma Brain Metastases Score (MBMS), wurden die Parameter ausgewählt, die in der uni- und multivariaten Analyse einen signifikanten prognostischen Einfluss auf die Überlebenszeit gezeigt hatten. Da der DS-GPA die beste Anwendbarkeit gezeigt hatte, erfolgte eine Orientierung an diesem und eine Erweiterung um den prognostischen Faktor Volumen, siehe Tabelle 18.

Es erfolgte eine vergleichbare Zusammenfassung der Subgruppen in 4 Klassen, die maximal erreichbare Punkteanzahl war durch den weiteren Faktor natürlich höher, siehe Tabelle 19. Das Signifikanzniveau im Gesamtvergleich veränderte sich von 0,002 beim DS-GPA auf 0,000 beim MBM-Score. Eine Differenzierung zwischen Subgruppe 2 und 1 war nun möglich, zwischen Subgruppe 2 und 3 blieb sie weiterhin nicht signifikant.

	0	1	2
KI	<70%	80-90%	100%
No. of BMs	>3	2-3	1
Volume [cm ³]	>4,5	1-4	<1

Tabelle 18: MBM-Score

	n	MST
MBMS 0-2	8	2,4
MBMS 2-3	30	5,4
MBMS 4	20	6,6
MBMS 5-6	15	13,2

Tabelle 19: MBM-Score, Subgruppen und MST

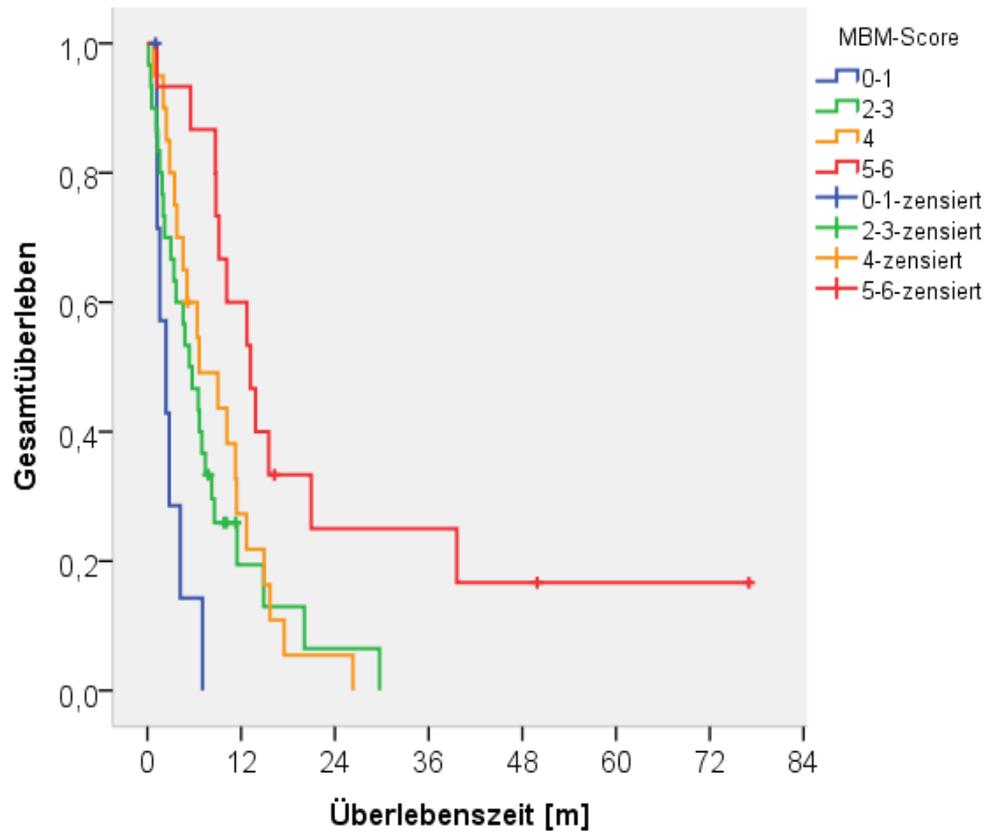


Diagramm10: MBMS, KM-Überlebenskurven

3.8 Vergleich der Prognose-Scores

Um die verschiedenen Prognose-Scores zu vergleichen, erfolgte die Berechnung von ROC-Kurven. Die Güte der verschiedenen Scores ist als Auflistung der Flächen (area under the curve, AUC) in Tabelle 20 zu sehen.

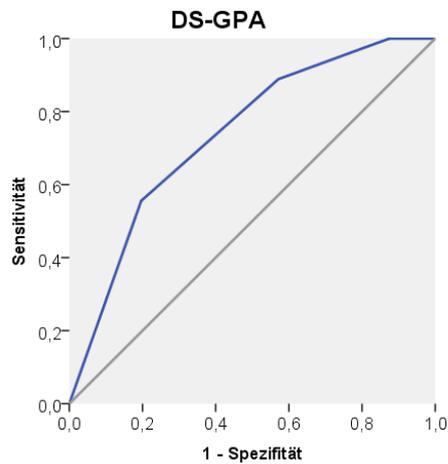


Diagramm 11: DS-GPA, ROC-Kurve

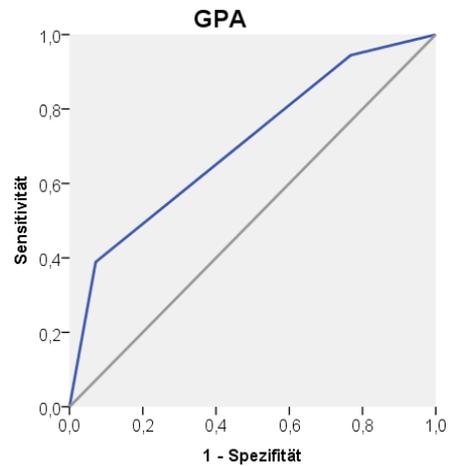


Diagramm 12: GPA, ROC-Kurve

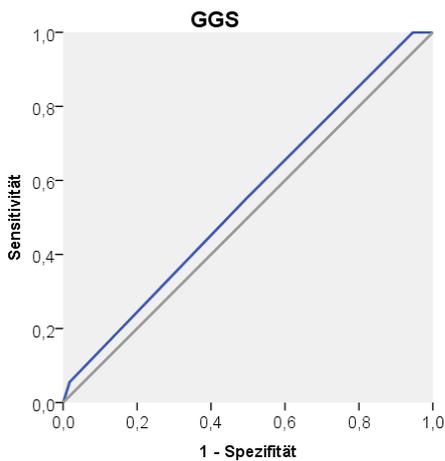


Diagramm 13: GGS, ROC-Kurve

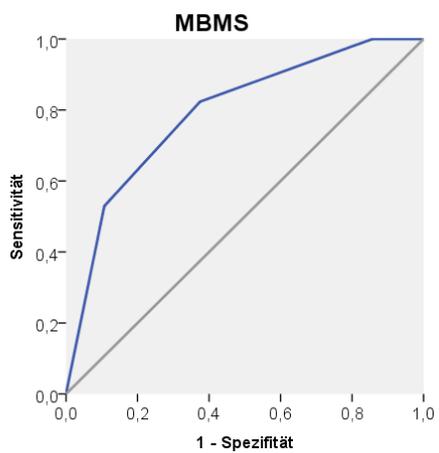


Diagramm 14: MBMS, ROC-Kurve

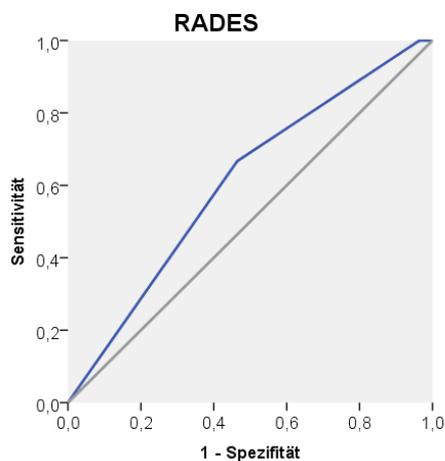


Diagramm 15: RADES, ROC-Kurven

Score	AUC	p
DS-GPA	0,737	0,003
GPA	0,704	0,010
GGS	0,549	0,537
MBMS	0,792	0,000
RADES	0,607	0,174

Tabelle 20: AUC

4. Diskussion

4.1 Variablen der Kohorte

Qualitativ wertvoll ist das sehr homogene Patientenkollektiv hinsichtlich Primärerkrankung und Therapie. Für eine vergleichende Einordnung der Patientenkohorte wäre daher eine große Studie mit ebenfalls homogenem Patientenkollektiv wünschenswert. Die beiden größten Studien von stereotaktisch bestrahlten Melanom-Patienten umfassen 222 und 196 Patienten (24,34). Allerdings stellen diese dort nur Subgruppen der Kohorte dar und werden hinsichtlich ihrer Charakteristika, bis auf die MST, nicht gesondert betrachtet. Verglichen mit anderen Zentrumsstudien zeigte sich eine ähnlich große Kohorte, die hinsichtlich der Anzahl der Hirnmetastasen und des KI bei SRS heterogener war (36,37).

Für die statistische Analyse stellte die Patientenzahl von 80 eine relativ kleine Kohorte dar, insbesondere für Variablen mit mehreren möglichen Ausprägungen. Die gewonnenen Ergebnisse sind daher insgesamt zurückhaltend zu bewerten. Dies gilt für alle durchgeführten Tests und soll hier stellvertretend für alle folgenden Unterkapitel genannt werden.

4.1.1 Geschlecht und Alter

Während weltweit gesehen mehr Männer als Frauen am malignen Melanom erkranken, haben sich die absoluten Zahlen an Neuerkrankungen beider Geschlechter in Deutschland seit 2008 quasi angeglichen (1,9,13). In der hier untersuchten Kohorte stellten die Männer mit 49 Fällen (61,25%) die Mehrheit dar. Wenn man bedenkt, dass die Kohorte Patienten umfasst, deren Hirnmetastasen zwischen 2004 und 2014 diagnostiziert wurden und die Erstdiagnose des malignen Melanoms daher noch ein paar Jahre früher liegt, ist die Geschlechterverteilung durchaus plausibel. Ein weiterer Grund für die hier existierende ungleiche Geschlechterverteilung könnte auch durch ein Selektionsbias bedingt sein. Während sich die Erkrankungsrate für das maligne Melanom in Deutschland inzwischen angeglichen hat, weisen die Männer weiterhin eine deutlich höhere Sterberate auf (10). Da Hirnmetastasen die häufigste Todesursache darstellen (3), wird das Einschlusskriterium der Hirnmetastasierung zu einem größeren Männeranteil in der Kohorte geführt haben. Die hier gefundene Geschlechterverteilung ist auch in Übereinstimmung mit anderen Studien (7,24,36,37,67).

Das mediane Erkrankungsalter am malignen Melanom lag in der hier untersuchten Kohorte mit 48 Jahren bei Frauen und mit 59 Jahren bei Männern deutlich niedriger als das vom RKI ermittelte mediane Erkrankungsalter (w: 59 J, m: 66 J) (10). Das mediane Alter bei Bestrahlung von 61 Jahren lag im Vergleich mit andern Studien dagegen etwas höher als bei diesen (36,37,67).

Hier nicht signifikant, aber in der Tendenz erkennbar, ist das jüngere Erkrankungsalter der Frauen am Melanom, welches in Übereinstimmung mit den Analysen des Robert-Koch-Instituts ist (10).

4.1.2 Histologischer Subtyp

Normalerweise stellt das SSM einen ungefähr doppelt so großen Anteil im Vergleich zum NM dar (4). Diese Verteilung war in der hier untersuchten Kohorte genau umgekehrt. Auch Hauswald et al. konnten einen im Vergleich relativ hohen Anteil an Patienten mit einem NM nachweisen (37). Eine mögliche Erklärung für diese Überrepräsentation könnte darin liegen, dass das NM durch sein vertikales Wachstumsmuster und einer damit verbundenen früheren Metastasierungswahrscheinlichkeit mit einer schlechteren Prognose einhergeht (10) und daher bei Patienten mit Hirnmetastasierung häufiger vertreten ist. Anzumerken ist allerdings, dass in der hier untersuchten Kohorte wie auch bei Hauswald et al. der histologische Subtyp bei über der Hälfte der Patienten nicht eruiert werden konnte (37). Dies könnte ebenso zu einer Überrepräsentation geführt haben. Interessant ist allerdings, dass auch Sampson et al. mit der weltweit größten Melanom-Studie einen signifikant höheren Anteil von Patienten mit einem NM in der Kohorte nachweisen konnten, die Hirnmetastasen entwickelt hatten (7). Der dort gefundene prozentuale Anteil am NM war jedoch geringer ausgeprägt als bei der hier untersuchten Kohorte (7).

Des Weiteren wiesen die an der Charité bestrahlten Patienten mit einem NM eine signifikant kürzere Überlebenszeit auf als Patienten mit anderen histologischen Subtypen. Das Ergebnis ist aufgrund oben genannter Gründe nicht uneingeschränkt verwertbar. Es konnten auch keine anderen Studien gefunden werden, die die Histologie als prognostischen Einfluss auf die Überlebenszeit untersucht haben bzw. einen signifikanten Nachteil nachweisen konnten. Eine kürzere zeitliche Differenz zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und der Diagnose der Hirnmetastasierung bei NM-Patienten war nicht ersichtlich.

4.1.3 TNM-Klassifikation

In Deutschland wird der größte Patientenanteil mit ca. 65% im Stadium I diagnostiziert (10). Während früh diagnostizierter Hautkrebs gute Heilungschancen besitzt, verschlechtert sich die Prognose bei einem metastasierten Zustand deutlich (15). Vor diesem Hintergrund ist eine Häufung von Patienten mit regionären und viszeralen Metastasen bei Diagnosestellung in der hier vorliegenden Kohorte naheliegend. Auch Sampson et al. konnten eine signifikante Häufung von nodulären und viszeralen Metastasen bei Diagnosestellung bei Patienten nachweisen, die im Verlauf eine ZNS-Metastasierung zeigten (7).

4.1.4 Karnofsky-Index

In der hier vorliegenden Kohorte zeigte sich, im Vergleich zu anderen Studien, eine relativ breite Verteilung des Karnofsky-Index. Die heterogene Ausprägung ist vor allem dadurch zu erklären, dass ein schlechter Karnofsky-Index kein Ausschlusskriterium darstellte, wie es bspw. bei anderen Studien häufig vorkommt (41,42,68,69).

Außerdem ist der KI der einzige prognostische Faktor, der in bisher jedem Prognose-Score verwendet wird. Es ist also davon auszugehen, dass er maßgeblich die Prognose beeinflusst. Das Vorhandensein von Patienten mit einem schlechten KI könnte daher zu einer schlechteren Prognose der gesamten Kohorte beigetragen haben.

4.1.5 Anzahl Hirnmetastasen

Patienten, bei denen eine stereotaktische Bestrahlung ihrer Hirnmetastasen erfolgt, weisen meist eine begrenzte Anzahl dieser auf. Stellen sich Patienten mit Polymetastasen vor, wird häufig eine palliative WBRT empfohlen. Hinsichtlich einer Obergrenze an Hirnmetastasen für eine stereotaktische Bestrahlung bestehen allerdings keine eindeutigen Richtlinien. Andrews et al. empfehlen bspw. die stereotaktische Bestrahlung für bis zu 3 Hirnmetastasen (61). Auch entsprechend der S3-Leitlinie sollte sie nur bei begrenzter Metastasierung durchgeführt werden (3). Diese Empfehlungen sind jedoch unabhängig vom Volumen der Hirnmetastasen oder von den angewandten diagnostischen Methoden und können daher hinterfragt werden (35).

Genauso existieren auch Studien, die für eine stereotaktische Bestrahlung bei Polymetastasen sprechen. Chang et al. teilten ihre Patienten, deren Hirnmetastasen stereotaktisch bestrahlt wurden, nach Anzahl ihrer Metastasen in 4 Gruppen ein (1-5, 6-10, 11-15, >15) und konnten keinen signifikanten Unterschied im Gesamtvergleich der Gruppen hinsichtlich der Überlebenszeit feststellen (70). Auch Marcus et al., die stereotaktisch bestrahlte Melanom-Metastasen in verschiedene Gruppen einteilten (1, 2-3, 4, ≥ 5 und 1 vs. ≥ 2), konnten keine signifikante Assoziation zwischen Anzahl der ZNS-Metastasen und der Überlebenszeit nachweisen (71). Demgegenüber stehen einige Studien, die bei Patienten mit einer singulären Metastase ein signifikant längeres Überleben gegenüber Patienten mit multiplen Metastasen nachweisen konnten (24,37,67). Auch in der hier untersuchten Kohorte bestand ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der MST bei singulärer vs. multipler Metastasierung (10,2 vs. 5,4 Monate, $p=0,032$). Yamamoto et al. konnten in einer Fall-Kontroll-Studie ein geringes, aber signifikant längeres Überleben für Patienten mit 1-4 Metastasen im Vergleich zu ≥ 5 Metastasen feststellen (7,9 vs. 7 Monate, $p=0,01$) (72). In einer weiteren multi-institutionalen prospektiven Studie stellten sie einen

signifikanten Unterschied in der MST von Patienten mit einer Metastase, nicht jedoch zwischen Patienten mit 2-4 und 5-10 Metastasen fest (73). Dieses Ergebnis konnte in der hiesigen Analyse bestätigt werden. Im paarweisen Vergleich der Subgruppen konnte ein signifikanter Unterschied nur zwischen einer singulären und 2-4 Metastasen festgestellt werden, nicht aber zwischen der Oligo- und Polymetastasierung (2-4 vs. >4).

Eine zunehmende Anzahl an Metastasen kann also einen ungünstigen Faktor für eine längere Überlebenszeit darstellen, der Einfluss scheint jedoch eher limitiert (35). Des Weiteren konnten Yamamoto et al. für Patienten mit mehr als 4 Hirnmetastasen keine unterlegenen Resultate in Bezug auf neurologische Todesursache, notwendige Wiederholung von SRS, neurologische Einbußen und radiochirurgische Komplikationen feststellen (35,72). In einer Studie mit 28 Melanom-Patienten erachteten Frakes et al. die Anwendung der stereotaktischen Radiochirurgie auch für >5 Metastasen als effektiv. In der hier vorliegenden Studie betrug die höchste Anzahl an Hirnmetastasen 8. Eine signifikante Differenz zwischen 2-8 Metastasen konnte in Bezug auf die Überlebenszeit nicht festgestellt werden. Allerdings waren die Subgruppen ab 3 Metastasen relativ klein und könnten die Analyse dadurch beeinträchtigt haben.

Zusammenfassend bestehen also keine dokumentierten Anhaltspunkte für eine mangelnde radiochirurgische Effektivität für multiple Metastasen oder für die Existenz einer anderen überlegeneren Behandlung für die Patientengruppe (35). Patienten mit Oligo- oder Polymetastasen sollte daher nicht auf Grund der Anzahl ihrer Hirnmetastasen eine stereotaktische Bestrahlung vorenthalten werden (53).

4.1.6 Volumen der Hirnmetastasierung

Das mediane Gesamtvolumen der Hirnmetastasierung betrug $2,47\text{cm}^3$ (Min-Max: $0,02\text{-}41,7\text{ cm}^3$), das der größten Metastase $2,23\text{ cm}^3$ (Min-Max: $0,02\text{-}41,7\text{ cm}^3$). Chowdhury et al. kamen auf eine ähnliche Spannbreite ($0,01\text{-}34,4\text{cm}^3$), der Median fiel mit $1,5\text{ cm}^3$ jedoch geringer aus (36). Gemeinsam ist beiden Studien, dass sie einen signifikanten Einfluss des Volumens auf die Überlebenszeit nachweisen konnten. Auch Weltman et al., die bereits 2000 als erste einen Prognose-Score für stereotaktisch bestrahlte Patienten vorgestellt haben (Score Index for Radiosurgery, SIR), wiesen einen signifikanten Einfluss des Volumens nach (74). Der Anteil an Melanom-Patienten betrug 15% und bildete die zweitgrößte Untergruppe (74). Da die systemische Krankheitslast in der hier untersuchten Kohorte nicht erfasst wurde, konnte der SIR leider nicht berechnet werden.

Likhacheva et al. validierten 2014 den RPA und den DS-GPA, der an einer heterogenen Gruppe hinsichtlich der Behandlungsstrategien entwickelt wurde, mit ihrer homogen behandelten

Patientenkohorte (SRS) und konnten die Anwendbarkeit bestätigen (75). Auch sie identifizierten das Gesamtvolumen der Hirnmetastasierung als signifikanten prognostischen Faktor. Ihre Kohorte bestand aus 251 Patienten. Der Anteil an Melanom-Patienten betrug 29% und wurde nicht gesondert betrachtet. Auch Rodrigues et al. wiesen das Volumen der Hirnmetastasierung als signifikanten Prädiktor für das Gesamtüberleben nach (23). Melanom-Patienten stellten mit 6,6% einen sehr kleinen Anteil dar. Die hier vorliegende Studie und die von Chowdhury et al. sind die einzigen beiden Studien, die den prognostischen Wert des Volumens an einer Melanom-Kohorte aufgezeigt haben (36).

4.1.7 Extrakranielle Metastasierung

Der Großteil der Patienten (91,3%) wies zum Zeitpunkt der Bestrahlung eine extrakranielle Metastasierung auf. Bei Chowdhury et al. waren es zum Vergleich 89,5% und bei Golden et al. 89% (36,56). In der hier durchgeführten Analyse zeigte sich eine geringfügig längere Überlebenszeit für Patienten ohne ECM, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Chowdhury et al. konnten dagegen für die Patientengruppe ohne ECM einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit nachweisen (36). Allerdings war die hier untersuchte Patientengruppe als auch die von Chowdhury et al. mit n=8 und n=9 sehr klein und die Ergebnisse daher unter Vorbehalt zu werten. Golden et al. als auch Eigentler et al. konnten keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit für Melanom-Patienten nachweisen (56,67). Dies entspricht auch dem Ergebnis der Analyse von prognostischen Faktoren von Sperduto et al. (34). Sie konnten einen signifikanten Einfluss der extrakraniellen Metastasierung nur für Lungenkarzinom-, nicht jedoch für Melanom-Patienten, nachweisen (34).

Der Status der extrakraniellen Metastasierung ist Bestandteil vieler Prognose-Scores, die an einem heterogenen Patientenkollektiv hinsichtlich der Primärerkrankung entwickelt wurden (z.B. GPA GGS, RADES, BSBM, SIR, RPA). Dies könnte eventuell einen Grund für die eingeschränkte Anwendbarkeit der Prognose-Scores für Melanom-Patienten darstellen.

4.1.8 Neue systemische Therapien

In den letzten Jahren haben systemische Therapieoptionen wie immunologische Checkpoint-Modulatoren, wie bspw. Ipilimumab, oder BRAF-Inhibitoren, wie Vemurafenib und Dabrafenib, zu verbesserten Ergebnissen bei metastasierten Melanom-Patienten geführt (37,50,51). Insbesondere die Kombination dieser Therapeutika mit der stereotaktischen Bestrahlung scheint die Effektivität dieser zu steigern (8,32). So konnten bspw. Knisely et al. eine signifikant

verlängerte MST von 21,3 Monaten für Patienten nachweisen, die zusätzlich zur stereotaktischen Bestrahlung Ipilimumab erhalten hatten (47). Die allein radiotherapeutisch behandelten Patienten wiesen eine MST von 4,9 Monaten auf (47).

Von den hier analysierten Charité-Patienten erhielten 3 Patienten einen BRAF-Inhibitor und 4 Patienten Ipilimumab. Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der kleinen Subgruppe kein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte.

4.2 Überlebenszeiten

Die mittels Kaplan-Meier-Methode errechnete mediane Überlebenszeit der untersuchten Patienten betrug 7,06 Monate nach Bestrahlung der Hirnmetastasen.

Andere Studien mit stereotaktisch bestrahlten Hirnmetastasen des malignen Melanoms wiesen folgende mediane Überlebenszeiten auf: Eigentler et al.: 6 Monate (67), Liew et al.: 6,4 Monate (24), Christ et al.: 6,6 Monate (76), Sperduto et al.: 7,26 Monate (34), Selek et al.: 7,5 Monate (77), Patel et al.: 8 Monate (43), Chowdhury et al.: 8,1 Monate (36) und Hauswald et al.: 9 Monate (37). Die Größe der untersuchten Patientenkohorte betrug bei den genannten Studien zwischen 34 und 222 Patienten. Die hier errechnete Überlebenszeit liegt, im Vergleich mit den genannten Studien, im Mittelfeld und am nächsten an dem Ergebnis von Sperduto et al., deren Studie die größte Studie an stereotaktisch bestrahlten Melanom-Patienten darstellt.

Um die eigene Studie präziser vergleichen zu können, erfolgte die Auswahl von zwei aktuellen und ähnlich großen Studien, deren Patientenkollektiv einheitlich aus Melanom-Patienten bestand und deren Hirnmetastasen ebenfalls initial stereotaktisch bestrahlt wurden, siehe Tabelle 21 nächste Seite.

Zum Vergleich wurde die Studie zum DS-GPA von Sperduto et al. mit in die Tabelle aufgenommen, allerdings wurden von den 483 Melanom-Patienten nur 222 Patienten stereotaktisch bestrahlt (34). Für diese 222 Patienten lagen leider, bis auf die MST, keine separaten Daten vor, die Angaben in der Tabelle beziehen sich also auf die gesamte Melanom-Kohorte.

	Hauswald et al. 2015 (37)	Chowdhury et al. 2015 (36)	Sperduto et al. 2010 (34)	Charité 2016
Anzahl Pat.	84	86	483 bzw. 222	80
Anzahl Met.	140	kA, mind. 247	kA	177
1	49	27	169	35
2-3	31	34	170	31
>3	4	25	143	14
Anteil singulärer Met.	58,3%	31,4%	44,2%	43,8%
KI	kA	≥ 80 : 79 / 91,8% < 80 : 7 / 8,1%	90-100%	
			273 / 56,6%	45 / 60,8%
			70-80%	
			171 / 35,5%	24 / 32,4%
			<70%	
			38 / 7,9%	5 / 6,8%
MST nach SRS	9	8,1	6,74 insg. 7,26 SRS	7,06
Überlebensrate nach 12 Mon.	39%			29,5%
Überlebensrate nach 24 Mon.	25%			10,4%
DS-GPA	n / % / MST			
0-1	0 / 0 / 0	3 / 3,5% / kA	84 / 17,5% / 3,4	7 / 8,75% / 1,6
2	13 / 15% / 5	26 / 30,2% / kA	150 / 31,2% / 4,7	22 / 27,5% / 4,2
3	36 / 43% / 8,8	35 / 40,7% / kA	135 / 28,1% / 8,8	24 / 30% / 5,5
4	35 / 42% / 12,4	22 / 25,6% / kA	112 / 23,3% / 13,2	26,25% 11,4

Tabelle 21: Vergleich mit anderen Studien

kA: keine Angabe

Hauswald et al. untersuchten 84 primär stereotaktisch bestrahlte Melanom-Patienten. Ihre MST betrug 9 Monate und ist damit deutlich länger als die hier errechneten 7,06 Monate. Beim genaueren Vergleich der Patientenkohorten fällt auf, dass in ihrer Kohorte keine Patienten auf die unterste DS-GPA Klasse entfallen; die Kohorte, die mit der schlechtesten Überlebenszeit assoziiert ist. Die Faktoren, die dies beeinflussen, sind die Anzahl der Hirnmetastasen und der KI. In der Tat weisen nur 4 Patienten mehr als 3 Hirnmetastasen auf, 58,3% der Patienten präsentierten sich mit einer singulären Hirnmetastase. Die Verteilung des KI wird nicht dargestellt, aufgrund der Punktevergabe ist aber davon auszugehen, dass sehr wenige bis gar keine Patienten einen schlechteren KI als 70% aufwiesen. Die beschriebene Verteilung der zwei Charakteristika spiegelt sich darin wider, dass der Großteil der Patienten auf die DS-GPA Klassen 3 und 4 entfällt und stellt damit eine mögliche Erklärung für die längere Überlebenszeit dar. Zusätzlich weisen die errechneten MST der DS-GPA Klassen eine hohe Übereinstimmung mit denen von Sperduto et al. auf. Da die unterste Klasse aber keine Patienten enthält, ergibt sich folglich im Gesamtvergleich eine längere MST.

Chowdhury et al. untersuchten 86 stereotaktisch bestrahlte Melanom-Patienten. Ihre mediane Überlebenszeit betrug 8,1 Monate und ist damit auch länger als die hier errechnete. Der Patientenanteil mit einer singulären Metastase ist mit 31,4% deutlich geringer als 43,8% bei den an der Charité bestrahlten Patienten. Dafür ist der Anteil der Patienten mit einem KI $\geq 80\%$ mit 91,8% deutlich höher als 77,5% bei den hier untersuchten Patienten. Insgesamt zeigt sich jedoch eine ähnliche Verteilung auf die Klassen des DS-GPA. Ein weiterer prognostischer Faktor, der in den DS-GPA nicht mit eingeht, der aber auch bei Chowdhury et al. einen signifikant prognostischen Einfluss zeigte, ist das Gesamtvolumen der Hirnmetastasierung. Hier könnte ein Unterschied zwischen den Kohorten liegen, der zu den unterschiedlichen MST geführt hat. Während das mediane Volumen der von Chowdhury et al. untersuchten Patienten nur bei $1,5 \text{ cm}^3$ lag, wiesen die an der Charité behandelten Patienten ein medianes Gesamtvolumen von $2,5 \text{ cm}^3$ auf. Zusätzlich wiesen 43% der Patienten bei Chowdhury et al. einen positiven BRAF-Mutationsstatus auf, 58,1% der bestrahlten Patienten erhielten eine systemische Therapie zeitgleich zur SRS. In der hier untersuchten Kohorte erhielten zum Vergleich nur 8,8% eine systemische Therapie, davon 1 Person zeitgleich zur SRS.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Überlebenszeiten der Kohorten, selbst bei gleicher Behandlungsstrategie und Primärtumor, immer noch unterscheiden. Die Unterschiede sind zwar deutlich geringer als im Vergleich mit anderen Hirnmetastasen oder anderen Behandlungsstrategien, sind aber trotzdem noch relativ stark ausgeprägt. Dies wird vor allem auf die verschiedenen prognostischen Faktoren zurückzuführen sein.

4.3 Prognose-Scores und prognostische Indices

4.3.1 GGS

Golden et al. untersuchten 479 Patienten mit 1664 Hirnmetastasen und entwickelten daran das Golden Grading System (56). Prognostische Faktoren, die in der uni- und multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit zeigten, war ein Alter <65 J., ein KI $\geq 70\%$, kein Vorhandensein von extrakranialen Metastasen und weniger als 3 Hirnmetastasen. In den GGS wurden die drei erstgenannten Faktoren aufgenommen, die Anzahl der Metastasen nicht.

Angewandt auf die hier untersuchte Kohorte zeigte der GGS im Gesamtvergleich einen p-Wert von 0,042. Allerdings war keine absteigende Reihenfolge der medianen Überlebenszeit von GGS 0 bis GGS 3 zu erkennen, wie es zu erwarten gewesen wäre. Eine Differenzierung der Kohorte in signifikant unterschiedliche Subgruppen war damit nicht möglich. Bezüglich der prognostischen Faktoren bestand die einzige Übereinstimmung zwischen dem GGS und der hier untersuchten Kohorte in dem KI zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Weder der Status der extrakranialen Metastasierung noch das Alter ergaben bei der hier untersuchten Kohorte einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. Ein weiterer Grund, die Subgruppen nicht signifikant voneinander differenzieren zu können, war eventuell auch die ungleiche Verteilung. So erhielten 2 Patienten einen Punktwert von 0, 3 Patienten einen Punktwert von 3 und der Großteil der Kohorte befand sich in den zwei mittleren Subgruppen. Dafür mitverantwortlich war neben der Einteilung nach dem Status der ECM auch die Einteilung nach dem KI, die nur nach über oder unter 70% unterscheidet. Einen KI unter 70% wiesen in der Charité-Kohorte nur 5 Patienten auf, keine ECM nur 7 Patienten. Ein möglicher Grund dafür, dass eine Differenzierung anhand der beiden genannten Faktoren nicht gut gelingt, könnte auf die unterschiedlichen Bestrahlungstechniken und die damit verbundene Patientenauswahl beim GGS im Vergleich zur Charité-Kohorte zurückzuführen sein. Bei Golden et al. erhielten 23% Patienten zusätzlich eine WBRT, die häufig palliativ eingesetzt wird. Daher könnte vermutet werden, dass diese Patienten einen schlechteren Allgemeinzustand, sprich KI, aufwiesen. Dagegen tendieren Patienten, die eine stereotaktische Bestrahlung erhalten, zu einem höherem KI, sprich einem besseren Allgemeinzustand (36). Vor diesem Hintergrund ist eine Differenzierung mit dem KI mit $>/< 70\%$ für stereotaktisch bestrahlte Patienten eventuell nicht sinnvoll bzw. nicht möglich.

Golden et al. untersuchten die prognostischen Faktoren auch getrennt für die drei größten Tumorentitäten Lungenkarzinom, malignes Melanom und Mammakarzinom. Beim malignen Melanom (n=137, 29%) zeigten sich in der uni- und in der multivariaten Analyse nur der KI und die Anzahl der Hirnmetastasen, nicht aber das Alter und die ECM, signifikant. Dies stimmt mit

den hier gefundenen prognostischen Faktoren überein und unterstreicht den speziellen Stellenwert der Melanom-Patienten. Da der GGS nicht nur die für die Melanom-Subgruppe relevanten prognostischen Faktoren enthält, ist eine eingeschränkte Anwendbarkeit für diese Patienten naheliegend.

4.3.2 GPA und DS-GPA

Sperduto et al. untersuchten 1960 Patienten der RTOG-Datenbank und entwickelten daran den GPA (55). Dieser bezieht, zusätzlich zum GGS, die Anzahl der Metastasen als prognostischen Faktor ein. Dadurch erhöhte sich das Signifikanzniveau im Gesamtvergleich auf 0,002. Außerdem war nun eine deutlich ansteigende Tendenz der medianen Überlebenszeiten von GPA 0 bis 3 bzw. von 2,8 bis 12,7 Monate zu erkennen. Leider entfielen keine Patienten auf die letzte Kategorie. Auch dieses Bewertungssystem wurde an einem Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Tumorentitäten entwickelt. Die Weiterentwicklung des GPA, der DS-GPA, beinhaltet eine Anpassung des GPA und damit der prognostischen Faktoren für bestimmte Tumorentitäten (34). Das Alter und die ECM als prognostischen Faktor werden nur für Lungenkrebspatienten beibehalten, nicht jedoch für Melanom-Patienten. Mit 438 Melanom-Patienten stellt dies die größte Studie dar, die für diese Patientenkohorte einen eigenen Prognose-Score entwickelt hat. Zusammenfassend identifizierten der DS-GPA und Golden et al. für die Melanom-Subgruppe den KI und die Anzahl an Hirnmetastasen als prognostische Faktoren für Melanom-Patienten. Dies konnte auch durch die hier vorliegende Analyse bestätigt werden. Der DS-GPA zeigte die beste Anwendbarkeit von den 4 hier untersuchten Prognose-Scores.

4.3.3 RADES

In dem Bewertungssystem von RADES gehen zusätzlich zu den 4 genannten prognostischen Faktoren noch die zeitliche Differenz zwischen Diagnose der Hirnmetastasierung und der Bestrahlung ein (57). Im Vergleich zu den anderen Bewertungssystemen wies das von Rades et al. die meisten prognostischen Faktoren, aber auch die geringste Übereinstimmung mit den hier gefundenen Prädiktoren auf. Die zeitliche Differenz zeigte in der hiesigen Analyse keine Signifikanz, allerdings war ein Trend hinsichtlich einer kürzeren Überlebenszeit bei kürzerer zeitlicher Differenz ersichtlich ($<$ vs. $>$ median, $p = 0,086$). Während Sperduto et al. für das zeitliche Intervall keine prognostische Signifikanz nachweisen konnten (55), zeigte sich bei Rodrigues et al. in der Überprüfung verschiedener prognostischer Faktoren die zeitliche Differenz signifikant (23). Allerdings ist der Anteil der Melanom-Patienten bei Rodrigues et al. mit 6,6% sehr gering. Bei Rades et al. ist nicht ersichtlich, wie groß der Anteil der Melanom-Patienten im

Vergleich zu den mindestens 8 anderen Tumorentitäten ist. Es ist fraglich, ob die Annahme des signifikanten Einflusses der zeitlichen Differenz auch auf Melanom-Patienten übertragbar ist.

4.3.4 Schlussfolgerung

Alle 4 untersuchten Prognose-Scores zeigten Limitationen in der Anwendung auf die hier vorliegende Kohorte und legen die Annahme nahe, dass keiner der Scores für stereotaktisch bestrahlte Melanom-Patienten gut geeignet ist. Auch Golden et al., die verschiedene Prognose-Scores mit verschiedenen Patientengruppen hinsichtlich der Primärerkrankung untersucht haben, sahen deutliche Unterschiede und Limitationen hinsichtlich der Anwendbarkeit der verschiedenen Bewertungssysteme für unterschiedliche Tumorentitäten (56). Rodrigues et al. führten einen statistischen Vergleich von 9 verschiedenen Prognose-Scores für stereotaktisch bestrahlte Patienten durch und konnten keinen überlegenen Score nachweisen. Sie postulieren, dass bisher noch kein idealer prognostischer Index definiert wurde (59).

Die hier vorgestellten Prognose-Scores unterschieden sich vor allem hinsichtlich der prognostischen Faktoren und der Punktevergabe. Dies wird hauptsächlich darauf zurückzuführen sein, dass sie vor einem unterschiedlichen Hintergrund entwickelt wurden was Bestrahlungstechnik und Primärtumor betrifft. Lungen- und Brustkrebspatienten bilden bei Studien zu Hirnmetastasen meist den größten Patientenanteil. Dies hat dazu geführt, dass Ergebnisse solcher Studien anschließend auch auf Patienten übertragen werden, deren Hirnmetastasen jedoch auf eine andere bzw. seltenere Tumorentität zurückzuführen sind (20,34,53). Ein Punkt, der ZNS-Metastasen des Melanoms z.B. von denen des Lungen- oder Mammakarzinoms unterscheidet, ist ihre relative Radioresistenz (6,20,35). Der Einsatz von stereotaktischer Radiochirurgie hat vor allem bei diesen Patienten zu einer Prognoseverbesserung geführt. Alle vier hier untersuchten Bewertungssysteme basieren auf einer heterogenen Patientenkohorte hinsichtlich der durchgeführten Behandlung. Neben den drei grundsätzlich auch allein durchführbaren Behandlungen wie SRS, WBRT und Resektion existierten in den Studien viele verschiedene Kombinationen dieser Behandlungsstrategien. Die stereotaktische Radiochirurgie wurde zum Teil nur bei einem sehr kleinen Anteil angewandt (z.B. bei 9,7% bei Rades et al. (57)). Gerade im Hinblick auf Melanom-Metastasen ist diese Therapieform jedoch von besonderem Interesse.

Es wird also deutlich, dass ein Bewertungssystem, welches an einem heterogenen Patientenkollektiv hinsichtlich des Primärtumors und der Behandlungsstrategie entwickelt wurde, nicht einfach auf stereotaktisch bestrahlte Melanom-Patienten anwendbar ist. Am besten konnte die Kohorte mit dem Melanom-spezifischen Prognose-Score, dem DS-GPA, in prognostische Subgruppen eingeteilt werden und unterstreicht damit die Forderung, Hirnmetastasen von Melanom-Patienten separat zu betrachten.

4.4 MBM-Score

Da bisher kein gängiger Prognose-Score für stereotaktisch bestrahlte Hirnmetastasen des malignen Melanoms existiert, wurde hier der Versuch unternommen, einen solchen Score zu entwickeln. Die Auswahl der zwei prognostischen Faktoren des DS-GPA, KI und Anzahl der Hirnmetastasen, konnte bestätigt werden. Zusätzlich wurde in der hier durchgeführten uni- und multivariaten Analyse noch das Volumen als prognostischer Faktor identifiziert. Dieser wurde von Sperduto et al. bewusst nicht untersucht, da sie argumentieren, dass das Volumen erst bekannt sei, nachdem die Entscheidung für eine SRS gefallen sei und nicht zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung (55). Dagegen kann argumentiert werden, dass Melanom-Patienten aufgrund der bekannten Tendenz zur zerebralen Metastasierung ohnehin einer häufigeren Bildgebung unterzogen werden. Spätestens beim Verdacht auf diese wird eine Bildgebung durchgeführt und etwaig diagnostizierte Metastasen beeinflussen abhängig von Größe und Lokalisation die Therapieentscheidung. Daher wurden alle 3 signifikant prognostischen Variablen in den neuen Prognose-Score einbezogen. Eine Aufteilung in 3 Subgruppen erfolgte angelehnt an den DS-GPA. In der Cox-Regressionsanalyse konnte zuvor die signifikante Aufteilung in 3 Subgruppen für den KI und das Volumen der Hirnmetastasierung gezeigt werden. Die Anzahl der Hirnmetastasen zeigte sich nur in der Zweiteilung (1 vs. >1), nicht aber in der Dreiteilung (1,2-3,>3) signifikant. Unabhängig von der Einteilung kam es bei der Berechnung zu einem Kreuzen der beiden Überlebenskurven der Subgruppen 2 und 3. Mit der Einteilung der Metastasen 1 vs. >1 gelang eine gleichmäßigere Aufteilung in die Subgruppen und eine deutlichere Differenzierung der jeweiligen MST. Trotzdem erfolgte eine Orientierung am DS-GPA hinsichtlich der Aufteilung der Hirnmetastasen in der Vermutung, dass die hier vorliegende Kohorte zu klein war, um eine signifikante Differenzierung zwischen 1, 2-3 und >3 Hirnmetastasen zu zeigen.

Eine weitere Überlegung war die Zusammenfassung der beiden mittleren Subgruppen. Auch wenn der RPA für die große intermediäre Kohorte viel kritisiert wird, ist er das Bewertungssystem, welches in der Klinik und in Studien am gebräuchlichsten ist (23). Außerdem ist es durchaus denkbar, dass der größte Patientenanteil auch klinisch der intermediären Prognosegruppe zuzuordnen ist und nur ein geringer Anteil durch eine besonders gute (bspw. Patienten im Zustand der Oligometastasierung) oder besonders schlechte Prognose gekennzeichnet ist. Außerdem ist es eventuell auch noch nicht möglich mit den vorhandenen prognostischen Faktoren die Prognosegruppen bestmöglich zu differenzieren. Von einer Erweiterung der vorhandenen Prognose-Scores um neue Faktoren wie bspw. den BRAF-Mutationsstatus oder das LDH- und S100-Serumlevel ist auszugehen (67).

4.5 Vergleich

Die Güte der verschiedenen Prognose-Scores lässt sich durch die Größe der Fläche unter Kurve (area under the curve, AUC) bestimmen, wobei eine Fläche von 1 dem theoretischen Optimum entsprechen würde. Die AUC ist umso größer, je näher die Kurve Richtung hoher Sensitivität und Spezifität liegt. Ein höherer Wert bedeutet also eine bessere Identifizierung bzw. Zuordnung der Patienten in prognostische Subgruppen. Eine Fläche von 0,5 ist das schlechteste Ergebnis und entspricht quasi einer zufälligen Zuordnung der Patienten durch den Prognose-Score.

Im Vergleich der Kurven war zu sehen, dass mit dem MBMS die größte Fläche erreicht wird, allerdings ist der Unterschied zum DS-GPA und zum GPA nicht besonders groß. Dass mit dem MBMS das beste Ergebnis erreicht wird, liegt sicherlich auch daran, dass der Prognose-Score an der hier vorliegenden Patientenkohorte entwickelt wurde. Es wäre daher interessant, den neuen MBM-Score an einer neuen bzw. größeren Kohorte zu validieren. Insgesamt zeigt der Vergleich der Bewertungssysteme, dass keiner der Scores eine ideale Zuordnung in prognostische Gruppen leisten kann. Die Ergebnisse der ROC-Kurven sind vergleichbar zu denen von Rodrigues et al. (23).

4.6 Limitationen

Die größte Limitation der hier vorliegenden Arbeit ist der retrospektive Charakter. Dadurch bedingt konnten z.B. einige Parameter gar nicht oder nur unvollständig erhoben werden. Vor allem für Variablen mit mehreren Ausprägungen war die Kohorte zu klein um statistisch verwertbare Ergebnisse erzielen können. Insgesamt sind alle hier gewonnenen Ergebnisse aufgrund der genannten Gründe nur bedingt verwertbar und eher als Hypothese zu sehen. Neben der Überlebenszeit wäre auch die progressionsfreie Überlebenszeit von Interesse gewesen. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass die Überlebenszeit auch vom Diagnosezeitpunkt der Hirnmetastasierung abhängt. Es ist nicht ersichtlich, aus welchem Grund und zu welchem Zeitpunkt im klinischen Verlauf der Patienten eine Bildgebung zur Diagnose der Hirnmetastasierung geführt hat. So führt eine routinemäßig durchgeführte Bildgebung im Zweifel zu einer früheren Detektion von Hirnmetastasen als wenn die Bildgebung erst bei klinischer Beeinträchtigung durchgeführt wird. Ein direkter Vergleich der Überlebenszeiten zwischen den Patienten erscheint daher schwierig. Zusätzlich zum Todeszeitpunkt hätte auch die Todesursache dokumentiert werden müssen.

4.7 Ausblick

Die Behandlung und die Prognose von Melanom-Patienten mit Hirnmetastasen hat sich in den letzten Jahren bereits deutlich verbessert. Neben der Entwicklung der stereotaktischen Radiochirurgie haben vor allem neue systemische Therapien wie Immun-Checkpoint-Inhibitoren und die zielgerichtete BRAF-Inhibition dazu beigetragen. Dadurch werden Melanom-Patienten bereits viel individualisierter behandelt (21). Es ist davon auszugehen, dass sich diese Entwicklung durch neue Diagnostik- und Therapieoptionen weiter fortsetzen wird, so dass Patienten noch personalisierter und präziser behandelt werden können. Das Vermeiden von unnötigen Therapien und damit assoziierten unerwünschten Nebenwirkungen bei Patienten mit schlechter Prognose bzw. fehlendem Therapieansprechen ist dabei genauso wichtig wie die Durchführung einer aggressiven Therapie bei Patienten mit guter Prognose bzw. vorhersehbarem Therapieansprechen (21). Prädiktive Marker für eine geeignete Patientenselektion vor Therapiebeginn sind daher von besonderem Interesse und Gegenstand der Forschung. Die Teilnahme von zerebral metastasierten Melanom-Patienten an klinischen Studien, vor allem bei multiplen Hirnmetastasen, ist und wird auch weiterhin von besonderer Bedeutung sein. Insbesondere die Kombination von SRS mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren bzw. zielgerichteter Therapie stellen einen Schwerpunkt von laufenden Studien dar (8,78). Es besteht berechtigte Hoffnung, Hirnmetastasen von Melanom-Patienten in Zukunft besser beherrschen zu können und die Überlebenszeit weiter zu verlängern.

5. Anhänge

5.1 Abkürzungsverzeichnis

ALM	akro-lentiginöses Melanom
AMM	amelanotisches Melanom
BM	Brain metastases, Hirnmetastase
CT	Computertomographie
CI	Konfidenzintervall
DS-GPA	Diagnosis-Specific-Graded Prognostic Assessment
ECM	extracranial metastases / extrakranielle Metastasen
GGG	Golden Grading System
GPA	Graded Prognostic Assessment
J	Jahre
KI	Karnofsky-Index
KM	Kaplan-Meier
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
MRT	Magnetresonanztomographie
M	Monate
Max	Maximum
MBM	melanoma brain metastases / Melanom-Hirnmetastasen
Min	Minimum
MM	malignes Melanom
MST	median survival time / mediane Überlebenszeit
MW	Mittelwert
NM	noduläres Melanom
Q _{0,25}	0,25-Quartil, unteres Quartil
Q _{0,75}	0,75-Quartil, oberes Quartil
RT	radiotherapy / Radiotherapie
SD	Standardabweichung
SSM	superfiziell spreitendes Melanom
SRS	stereotactic radiosurgery / stereotaktische Radiochirurgie
TNM	-Klassifikation, Tumor-Node-Metastasis-Klassifikation, Primärtumor (T), Lymphknotenmetastasen (N), Fernmetastasen (M)
W	Wochen
WBRT	whole brain radiotherapy / Ganzhirnbestrahlung
ZNS	Zentrales Nervensystem

5.2 Diagramm- und Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: GPA.....	11
Tabelle 2: DS-GPA	11
Tabelle 3: GGS.....	12
Tabelle 4: RADES	12
Tabelle 5: Tabellarische Zusammenfassung I.....	26
Tabelle 6: Karnofsky-Index	31
Tabelle 7: Tabellarische Zusammenfassung II.....	36
Tabelle 8: GGS, Punktesystem.....	37
Tabelle 9: GGS, Subgruppen und MST	37
Tabelle 10: GPA, Punktesystem.....	39
Tabelle 11: GPA, Subgruppen und MST	39
Tabelle 12: DS-GPA, Punktesystem	41
Tabelle 13: DS-GPA, Subgruppen und MST.....	41
Tabelle 14: RADES, Punktesystem	43
Tabelle 15: RADES, Subgruppen und MST	43
Tabelle 16: Cox-Regressionsanalyse I.....	45
Tabelle 17: Cox-Regressionsanalyse II.....	46
Tabelle 18: MBM-Score, Punktesystem	47
Tabelle 19: MBM-Score, Subgruppen und MST.....	47
Tabelle 20: AUC	49
Tabelle 21: Vergleich mit anderen Studien.....	56
Diagramm 1: KM-Überlebenskurve.....	28
Diagramm 2: KM-Überlebenskurve, ausgewähltes Zeitintervall	28
Diagramm 3: KM, Karnofsky-Index, 3 Untergruppen.....	31
Diagramm 4: KM, Anzahl Hirnmetastasen (1 vs. >1)	32
Diagramm 5: KM, Gesamtvolumen der Hirnmetastasen (< vs. > Median).....	33
Diagramm 6: GGS, KM-Überlebenskurven.....	38
Diagramm 7: GPA, KM-Überlebenskurven.....	40
Diagramm 8: DS-GPA, KM-Überlebenskurven	42
Diagramm 9: RADES, KM-Überlebenskurven	44
Diagramm 10: MBMS, KM-Überlebenskurven.....	48
Diagramm 11: GPA, ROC-Kurve	49
Diagramm 12: DS-GPA, ROC-Kurve.....	49
Diagramm 13: GGS, ROC-Kurve	49
Diagramm 14: MBMS, ROC-Kurve	49
Diagramm 15: RADES, ROC-Kurven	49

5.3 Literaturverzeichnis

1. Breitbart EW, Wende A, Mohr P, Greinert R, Volkmer B. Hautkrebs: Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 22. Berlin: Robert Koch-Inst; 2004.
2. Garbe C, Schadendorf D, Stolz W, Volkenandt M, Reinhold U, Kortmann R-D, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R, Hauschild A. Kurzleitlinie - Malignes Melanom der Haut. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2008; 6.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Langversion 2.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/024OL, <http://leitlinienprogrammmonkologie.de/Melanom.65.0.html>, Zugriff am 29.09.2016.
4. Moll I (Hrsg). Dermatologie. Duale Reihe. 8., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016.
5. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. Skin Pharmacol Physiol. 2001; 14 (5): 280–90.
6. Khan N, Khan MK, Almasan A, Singh AD, Macklis R. The evolving role of radiation therapy in the management of malignant melanoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011; 80 (3): 645–54.
7. Sampson JH, Carter JH, JR, Friedman AH, Seigler HF. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. Journal of neurosurgery. 1998; 88 (1): 11–20.
8. Rauschenberg R, Tabatabai G, Troost EGC, Garzarolli M, Beissert S, Meier F. Hirnmetastasen des malignen Melanoms: Therapiebesonderheiten. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete. 2016; 67 (7): 536–43.
9. Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Hrsg. Krebs in Deutschland 2009/2010: 9. Ausgabe. Berlin; 2013.
10. Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Hrsg. Krebs in Deutschland 2011/2012: 10. Ausgabe; Berlin, 2015.
11. Krebsregister Saarland [zitiert am 29.09.2016]. URL: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html>.
12. Miller AJ, Mihm MC. Melanoma: Mechanism of disease. The New England Journal of Medicine. 2006; 355 (1): 51–65.
13. Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Hrsg. Krebs in Deutschland 2007/2008: 8. Ausgabe; Berlin, 2012.
14. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J. Clin. Oncol. 2009; 27 (36): 6199–206.
15. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA CANCER J CLIN. 2016; 66 (1): 7–30.
16. Flanigan JC, Jilaveanu LB, Chiang VL, Kluger HM. Advances in therapy for melanoma brain metastases. Clin. Dermatol. 2013; 31 (3): 264–81.

17. Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. *Cancer Control*. 2009; 16 (3): 248–55.
18. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004; 22 (14): 2865–72.
19. Venur VA, Ahluwalia MS. Prognostic scores for brain metastasis patients: use in clinical practice and trial design. *Chinese clinical oncology*. 2015; 4 (2): 18.
20. Marchan EM, Sheehan J. Stereotactic radiosurgery of brain metastasis from melanoma. *Prog Neurol Sur*. 2012; 25: 176–89.
21. Nieder C, Mehta MP. Prognostic indices for brain metastases - usefulness and challenges. *Radiation oncology*. 2009; 4: 10.
22. Fokas E, Steinbach JP, Rödel C. Biology of brain metastases and novel targeted therapies: time to translate the research. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013; 1835 (1): 61–75.
23. Rodrigues G, Gonzalez-Maldonado S, Bauman G, Senan S, Lagerwaard F. A statistical comparison of prognostic index systems for brain metastases after stereotactic radiosurgery or fractionated stereotactic radiation therapy. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2013; 25 (4): 227–35.
24. Liew DN, Kano H, Kondziolka D, Mathieu D, Niranjana A, Flickinger JC, Kirkwood JM, Tarhini A, Moschos S, Lunsford LD. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. *J Neurosurg*. 2011; 114: 769–79.
25. Preusser M, Capper D, Ilhan-Mutlu A, Berghoff AS, Birner P, Bartsch R, Marosi C, Zielinski C, Mehta MP, Winkler F, Wick W, Deimling A von. Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies. *Acta Neuropathol*. 2012; 123 (2): 205–22.
26. Ferrel EA, Roehrig AT, Kaya EA, Carlson JD, Ling BC, Wagner A, Mackay AR, Call JA, Demakas JJ, Lamoreaux WT, Fairbanks RK, Cooke BS, Peressini B, Lee CM. Retrospective Study of Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma to the Brain with Multivariate Analysis of Prognostic Pre-Treatment Clinical Factors. *International journal of molecular sciences*. 2016; 17 (3): 400.
27. Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, Harman R, Petersen-Schaefer K, Zacest AC, Besser M, Milton GW, McCarthy WH, Thompson JF. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J. Clin. Oncol*. 2004; 22 (7): 1293–300.
28. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *The Lancet*. 1889 (8): 571–3.
29. Fidler IJ, Poste G. The “seed and soil” hypothesis revisited. *The Lancet Oncology*. 2008; 9 (8): 808.
30. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *Journal of Clinical Oncology*. 1995; 13 (1): 8–10.
31. Palma DA, Salama JK, Lo SS, Senan S, Treasure T, Govindan R, Weichselbaum R. The oligometastatic state - separating truth from wishful thinking. *Nature reviews. Clinical oncology*. 2014; 11 (9): 549–57.
32. Goyal S, Silk AW, Tian S, Mehnert J, Danish S, Ranjan S, Kaufman HL. Clinical Management of Multiple Melanoma Brain Metastases: A Systematic Review. *JAMA oncology*. 2015; 1 (5): 668–76.

33. Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE, Sperduto PW, Vogelbaum MA, Radawski JD, Wang JZ, Gillin MT, Mohideen N, Hahn CA, Chang EL. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2012; 2 (3): 210–25.
34. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih H, Kirkpatrick J, Schwer A, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely J, Sperduto CM, Mehta M. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 77 (3): 655–61.
35. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beaney R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer Treat. Rev.* 2014; 40 (1): 48–59.
36. Chowdhury IH, Ojerholm E, McMillan MT, Miller D, Kolker JD, Kurtz G, Dorsey JF, Nagda SN, Geiger GA, Brem S, O'Rourke DM, Zager EL, Gangadhar T, Schuchter L, Lee JYK, Alonso-Basanta M. Novel risk scores for survival and intracranial failure in patients treated with radiosurgery alone to melanoma brain metastases. *Radiation oncology (London, England).* 2015; 10: 248.
37. Hauswald H, Stenke A, Debus J, Combs SE. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery in 140 brain metastases from malignant melanoma. *BMC cancer.* 2015; 15: 537.
38. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, Mills M, Rogers CL, Souhami L. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63 (1): 37–46.
39. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, Ammirati M, Cobbs CS, Gaspar LE, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Kalkanis SN. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010; 96 (1): 45–68.
40. Chang EL, Selek U, Hassenbusch SJ, Maor MH, Allen P, Sawaya R, Woo SY. Outcome Variation among “Radioresistant” Brain Metastases Treated with Stereotactic Radiosurgery. *Neurosurgery.* 2005; 56 (5): 936–45.
41. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen P, Lang FF, Kornguth DG, Arbuckle RB, Swint JM, Shiu AS, Maor MH, Meyers C. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology.* 2009 (10): 1037–44.
42. 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. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 295 (21): 2483–91.
43. Patel KR, Shoukat S, Oliver DE, Chowdhary M, Rizzo M, Lawson DH, Khosa F, Liu Y, Khan MK. Ipilimumab and Stereotactic Radiosurgery Versus Stereotactic Radiosurgery Alone for Newly Diagnosed Melanoma Brain Metastases. *American journal of clinical oncology.* 2015.
44. Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2011; 17 (22): 6958–62.

45. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJM, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbe C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 363 (8): 711–23.
46. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, Wolchok JD, Clark JI, Sznol M, Logan TF, Richards J, Michener T, Balogh A, Heller KN, Hodi FS. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: An open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2012; 13 (5): 459–65.
47. Knisely JPS, Yu JB, Flanigan J, Sznol M, Kluger HM, Chiang VLS. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *Journal of neurosurgery*. 2012; 117 (2): 227–33.
48. Coit DG, Thompson JA, Algazi A, Andtbacka R, Bichakjian CK, Iii WEC, Daniels GA, Dimaio D, Fields RC, Fleming MD, Gastman B, Gonzalez R, Guild V, Johnson D, Joseph RW, Lange JR, Martini MC, Materin MA, Olszanski AJ, Ott P, Gupta AP, Ross MI, Salama AK, Skitzki J, Swetter SM, Tanabe KK, Torres-Roca JF, Trisal V, Urist MM, McMillian N, Engh A. NCCN Guidelines Insights: Melanoma, Version 3.2016. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016; 14 (8): 945–58.
49. Kim G, McKee AE, Ning Y-M, Hazarika M, Theoret M, Johnson JR, Xu QC, Tang S, Sridhara R, Jiang X, He K, Roscoe D, McGuinn WD, Helms WS, Russell AM, Miksinski SP, Zirkelbach JF, Earp J, Liu Q, Ibrahim A, Justice R, Pazdur R. FDA approval summary: vemurafenib for treatment of unresectable or metastatic melanoma with the BRAFV600E mutation. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014; 20 (19): 4994–5000.
50. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AMM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364 (26): 2507–16.
51. Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, Puzanov I, Hauschild A, Robert C, Algazi A, Mortier L, Tawbi H, Wilhelm T, Zimmer L, Switzky J, Swann S, Martin A-M, Guckert M, Goodman V, Streit M, Kirkwood JM, Schadendorf D. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): A multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2012; 13 (11): 1087–95.
52. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, Demidov LV, Hassel JC, Rutkowski P, Mohr P, Dummer R, Trefzer U, Larkin JMG, Utikal J, Dreno B, Nyakas M, Middleton MR, Becker JC, Casey M, Sherman LJ, Wu FS, Ouellet D, Martin A-M, Patel K, Schadendorf D. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 367 (2): 107–14.
53. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely JPS, Sperduto CM, Lin N, Mehta M. 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*. 2012; 30 (4): 419–25.

54. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1997; 37 (4): 745–51.
55. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. 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. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70 (2): 510–4.
56. Golden DW, Lamborn KR, McDermott MW, Kunwar S, Wara WM, Nakamura JL, Sneed PK. Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site. *Journal of neurosurgery.* 2008; 109 Suppl: 77–86.
57. Rades D, Dziggel L, Haatanen T, Veninga T, Lohynska R, Dunst J, Schild SE. Scoring systems to estimate intracerebral control and survival rates of patients irradiated for brain metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2011; 80 (4): 1122–7.
58. Sperduto PW. What is your patient's GPA and why does it matter? Managing brain metastases and the cost of hope. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 77 (3): 643–4.
59. Rodrigues G, Bauman G, Palma D, Louie AV, Mocanu J, Senan S, Lagerwaard F. Systematic review of brain metastases prognostic indices. *Pract Radiat Oncol.* 2013; 3 (2): 101–6.
60. Hanson PW, Elaimy AL, Lamoreaux WT, Demakas JJ, Fairbanks RK, Mackay, Alexander R, Taylor B, Cooke BS, Thumma SR, Lee ML. A concise review of the efficacy of stereotactic radiosurgery in the management of melanoma and renal cell carcinoma brain metastases. *World J Surg Oncol.* 2012: 176.
61. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary J-P, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *The Lancet.* 2004; 363 (9422): 1665–72.
62. Seegenschmiedt MH. Grundlagen und Prinzipien der Hochpräzisionsbestrahlung. Radiochirurgie in der Onkologie. Im Focus Onkologie. 2012; 15 (11): 54–62.
63. Achim Bühl. SPSS 20: Einführung in die moderne Datenanalyse. 13., aktualisierte Aufl. München: Pearson Studium; 2012.
64. Ziegler A., Lange S., Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode: - Artikel Nr. 15 in der Statistik-Serie in der DMW -. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946).* 2007; 132 Suppl 1: e36-8.
65. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression: - Artikel Nr. 17 der Statistik-Serie in der DMW -. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946).* 2007; 132 Suppl 1: e42-4.
66. Isabella Zwiener, Maria Bettner, Gerhard Hommel. Überlebenszeitanalyse: Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108(10): 163–9.
67. Eigentler TK, Figl A, Krex D, Mohr P, Mauch C, Rass K, Bostroem A, Heese O, Koelbl O, Garbe C, Schadendorf D. Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. *Cancer.* 2011; 117 (8): 1697–703.
68. Gaudy-Marqueste C, Regis J-M, Muracciole X, Laurans R, Richard M-A, Bonerandi J-J, Grob J-J. Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases:

a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006; 65 (3): 809–16.

69. Skeie BS, Skeie GO, Enger PO, Ganz JC, Heggdal JI, Ystevik B, Hatteland S, Parr E, Pedersen P-H. Gamma knife surgery in brain melanomas: absence of extracranial metastases and tumor volume strongest indicators of prolonged survival. *World neurosurgery*. 2011; 75 (5-6): 684-91; discussion 598-603.

70. Chang WS, Kim HY, Chang JW, Park YG, Chang JH. Analysis of radiosurgical results in patients with brain metastases according to the number of brain lesions: is stereotactic radiosurgery effective for multiple brain metastases? *Journal of neurosurgery*. 2010; 113 Suppl: 73–8.

71. Marcus DM, Lowe M, Khan MK, Lawson DH, Crocker IR, Shelton JW, Melton A, Maynard N, Delman KA, Carlson GW, Rizzo M. Prognostic factors for overall survival after radiosurgery for brain metastases from melanoma. *American journal of clinical oncology*. 2014; 37 (6): 580–4.

72. Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y, Higuchi Y, Nariai T, Barfod BE, Kasuya H, Urakawa Y. A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: comparing treatment results for 1-4 vs \geq 5 tumors: clinical article. *Journal of neurosurgery*. 2013; 118 (6): 1258–68.

73. 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. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): A multi-institutional prospective observational study. *The Lancet Oncology*. 2014; 15 (4): 387–95.

74. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, Morais Hanriot R de, Prisco FE, Cruz JC, Oliveira Borges SR de, Wajsbrot DB. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000; 46 (5): 1155–61.

75. Likhacheva A, Pinnix CC, Parikh N, Allen PK, Guha-Thakurta N, McAleer M, Sulman EP, Mahajan A, Shiu A, Luo D, Chiu M, Brown PD, Prabhu SS, Chang EL. Validation of Recursive Partitioning Analysis and Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment in patients treated initially with radiosurgery alone. *Journal of neurosurgery*. 2012; 117 Suppl: 38–44.

76. Christ SM, Mahadevan A, Floyd SR, Lam FC, Chen CC, Wong ET, Kasper EM. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from malignant melanoma. *Surgical neurology international*. 2015; 6 (Suppl 12): S355-65.

77. Selek U, Chang EL, Hassenbusch SJ, Shiu AS, Lang FF, Allen P, Weinberg J, Sawaya R, Maor MH. Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2004; 59 (4): 1097–106.

78. Patel KR, Lawson DH, Kudchadkar RR, Carthon BC, Oliver DE, Okwan-Duodu D, Ahmed R, Khan MK. Two heads better than one? Ipilimumab immunotherapy and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Neuro-oncology*. 2015; 17 (10): 1312–21.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Fidelis Catalina Engeling, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Stereotaktische Radiochirurgie bei Hirnmetastasen des malignen Melanoms, Entwicklung eines Prognose-Scores“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Lebenslauf

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

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Harun Badakhshi für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die stets motivierende und zielorientierte Unterstützung und sein entgegengebrachtes Vertrauen. Des Weiteren danke ich meinem Betreuer Dr. med. David Kaul für seine freundliche, kompetente Beratung als auch für seine Zeit und das Interesse an meiner Arbeit. Herrn Lenz aus dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie danke ich für die unterstützende statistische Beratung.