

Aus der Klinik für Innere Medizin  
Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie und Immunologie  
Direktor: Prof. Dr. Andreas Neubauer

des Fachbereiches Medizin der Phillips-Universität Marburg

**Etablierung eines Registers zur prospektiven  
Evaluation des „*disease specific graded  
prognostic assessment scores*“**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Wibke Josette Schäfer geb. Hein  
aus Mönchengladbach-Rheydt

Marburg, 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg am: 14. Juli 2023

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. Andreas Burchert

1. Korreferent: PD Dr. Helmut Sitter

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>VII</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>VIII</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie .....	1
1.2 Biologie der zentralnervösen Metastasierung .....	2
1.3 Symptomatik .....	3
1.4 Diagnostik .....	3
1.5 Therapie.....	4
1.5.1 Operative Resektion .....	4
1.5.2 Stereotaktische Bestrahlung.....	4
1.5.3 Fraktionierte Ganzhirnbestrahlung .....	5
1.5.4 Neue Substanzen mit zentralnervöser Wirksamkeit.....	6
1.6 Prognose.....	9
1.7 Instrumente zur Prognoseprädiktion .....	9
<b>2 Fragestellung .....</b>	<b>12</b>
<b>3 Methoden.....</b>	<b>13</b>
3.1 Studienregister-Design.....	13
3.1.1 Patienten .....	13
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	13
3.2 Ablauf des Studienvorgangs .....	17

---

3.2.1	Screening-Visite .....	17
3.2.2	Registrierung .....	18
3.2.3	Erstvisite .....	18
3.2.4	Zwischenvisiten .....	18
3.2.5	Enderhebung .....	19
3.2.6	Visitenplan .....	20
3.3	Anmeldung und Dokumentation des Registers .....	21
3.3.1	Case Report Form .....	21
3.3.2	Beantragung einer Universal Trial Number .....	21
3.3.3	Registrierung im Deutschen Krebsregister (DRKS).....	21
3.4	Statistische Methoden.....	22
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>23</b>
4.1	Initiierung des Registers.....	23
4.2	Case Report Forms.....	23
4.2.1	Erstellung der CRFs .....	23
4.2.2	Baseline-CRF .....	24
4.2.3	Interim-CRF .....	27
4.2.4	Final-CRF .....	29
4.2.5	Erfassung der CRF .....	31
4.3	Die ersten 30 Patienten bei Zwischenerhebung (Oktober 2018).....	32
4.3.1	Alter und Geschlecht .....	33
4.3.2	Tumorentität .....	33
4.3.3	Karnofsky Performance Score.....	34
4.3.4	Hirnmetastasierung .....	34
4.3.5	Latenzzeit von Diagnose bis zur Hirnmetastasierung.....	35
4.3.6	DS-GPA-Scoring Gruppen .....	35
4.3.7	Lost-to-follow-up .....	36
4.3.8	Therapie der Hirnmetastasen .....	36

---

4.3.9	Charakterisierung der lebenden Patienten (n=4).....	39
4.3.10	Charakterisierung der rasch verstorbenen Patienten .....	40
4.4	Statistische Auswertung.....	41
4.4.1	Matrix zur Datenerfassung und Auswertung.....	41
4.4.2	Kaplan-Meier-Plot.....	41
4.4.3	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.....	42
4.4.4	Zuverlässigkeit der Prognoseschätzung.....	43
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>47</b>
5.1	Registerinitiierung und -durchführung .....	47
5.2	Klinische Relevanz.....	48
5.3	Rolle neuer Therapien bei der Prognoseprädiktion .....	50
5.4	Konklusion .....	52
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>64</b>
<b>8</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>65</b>
8.1	Verzeichnis der akademischen Lehrer .....	65
8.2	Danksagung.....	66

## Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastische Lymphomkinase
CA	Karzinom
cCT	kraniale Computertomographie
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
CRF	Case Report Form
CT	Computertomographie
DS-GPA	Diagnose spezifisches graded prognostic assessment
ECM	Extrakraniale Metastasierung
ECOG-PS	Eastern Co-operative Oncology Group Performance Score
EGFR	Epidermal growth factor receptor
GHB	Ganzhirnbestrahlung
GPA	Graded prognostic assessment
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitoren
ICM	Intrakraniale Metastasen
KPS	Karnofsky Performance Score
lung-molGPA	Graded prognostic assessment Score für EGFR/EML4-ALK-mutierte Bronchialkarzinompatienten (Adenokarzinom)
MRT	Magnetresonanztomographie
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-1	Programmed-cell-death-protein 1
PD-L1	Programmed-cell-death-protein-ligand 1
PEGPA	Prospektive Evaluation des DS-GPA
RET	Rearranged during transfection
RCTx	Kombinierte Radiochemotherapie
ROS1	ROS proto-oncogene 1
SCLC	Small cell lung cancer
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
ÜLZ	Überlebenszeit
WBRT	Whole Brain Radiation Therapy
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Baseline-CRF Seite 1 von 3 .....	24
Abbildung 2: Baseline-CRF Seite 2 von 3 .....	25
Abbildung 3: Baseline-CRF Seite 3 von 3 .....	26
Abbildung 4: Interim CRF Seite 1 von 2 .....	27
Abbildung 5: Interim CRF Seite 2 von 2 .....	28
Abbildung 6: Final CRF Seite 1 von 2 .....	29
Abbildung 7: Final CRF Seite 2 von 2 .....	30
Abbildung 8: Patientenalter zum Zeitpunkt des Einschlusses (n=30).....	33
Abbildung 9: Verteilung der Tumorentitäten im Patientenkollektiv (n=30) .....	33
Abbildung 10: Karnofsky Performance Status (n=30) .....	34
Abbildung 11: Verteilung der Anzahl von Hirnmetastasen (n=30) .....	35
Abbildung 12: Verteilung der Patienten im DS-GPA Score (n=28).....	36
Abbildung 13: Überlebenszeit mit Dexamethasontherapie (n=3) .....	37
Abbildung 14: Überlebenszeit mit solitärer Operation (n=2).....	37
Abbildung 15: Überlebenszeit mit Strahlentherapie (n=15).....	38
Abbildung 16: ÜLZ mit kombinierter Strahlentherapie und Operation (n=10)...	38
Abbildung 17: Vergleich zwischen prognostizierter und tatsächlicher ÜLZ .....	41
Abbildung 18: Box-Whisker-Plot der Scoring-Gruppen (Bronchialkarzinom)....	43
Abbildung 19: Berechneten Zeiträume bei Lungenkarzinom, visuelle Ansicht .	44

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tyrosinkinaseinhibitoren beim NSCLC .....	6
Tabelle 2: Immuntherapie mit ZNS-Wirksamkeit beim NSCLC .....	8
Tabelle 3: RPA-Klassen (Gaspar et al., 1997).....	10
Tabelle 4: GPA-Score (Sperduto et al., 2008).....	10
Tabelle 5: DS-GPA Score (Sperduto et al., 2012b).....	11
Tabelle 6: ECOG und KPS (Oken et al., 1982) .....	16
Tabelle 7: Schedule des Registers.....	20
Tabelle 8: Daten bei Zwischenerhebung .....	32
Tabelle 9: Wilcoxon-Test der Scoring-Gruppen (Bronchialkarzinom).....	42
Tabelle 10: Berechneten Zeiträume bei Lungen-CA, tabellarische Ansicht.....	44
Tabelle 11: Schätzung der Prognose als wahr/falsch (n=28) mit visueller Deviation .....	45

## Abstract

The incidence of brain metastases as a serious complication of solid carcinomas is rising steadily. Without therapy, the prognosis is unfavorable with a median survival of one month. In this palliative setting, the intensity of treatment with the intent to prolong survival has to be weighed against possible side effects compromising the patient's quality of life. To provide the treating physician with assistance for reasonable decision-making, Sperduto et al. developed the diagnosis specific graded prognostic assessment score (DS-GPA) to estimate the individual patient's survival.

The purpose of this paper is the establishment of a clinical trial named "prospective evaluation of the DS-GPA (PEGPA)", which is based on retrospective data. A study protocol was composed and a matrix for documentation and evaluation of data was developed. A statistical test to assess reliability of estimated survival time was designed. As demonstration of practicability of this study as well as the statistical analysis, an interim analysis of the first 30 patients included was performed.

Collection and documentation of source data to calculate median survival with the DS-GPA worked well. With the designed statistical test, the prognosis calculated per DS-GPA was reliable only for 5 out of 28 patients.

Results of this paper can provide a foundation to continue the trial as register study. Because of the reliability of documentation, the PEGPA-register can serve as a tool for quality assurance.

The benefit of estimating survival time with DS-GPA cannot be proven by the results of interim analysis, although clearly more data has to be collected with the installed PEGPA-register. Progress in systemic tumor therapy, especially development of targeted and immunotherapy, as well as stereotactic radiation could contribute to invalidate in part the applicability of the DS-GPA as prognosis score for patients with brain metastases.

## Zusammenfassung

Die Inzidenz von Hirnmetastasen nimmt stetig zu und stellt eine ernste Komplikation von soliden Karzinomen dar. Unbehandelt ist die Prognose mit etwa einem Monat nahezu infaust. In diesem meist palliativen Krankheitsstadium ist die Intensität der eventuell nebenwirkungsreichen Therapie zur Verlängerung des Überlebens gegenüber der Lebensqualität abzuwägen. Mit einer verlässlichen Schätzung der Überlebenszeit könnte die Entscheidungsfindung in der täglichen Praxis erleichtert werden. Hierzu entwickelten Sperduto et al. 2012 den diagnosespezifischen Graded prognostic assesement Score (DS-GPA).

Gegenstand dieser Arbeit ist die Etablierung der Registerstudie „prospektive Evaluation des DS-GPA“ (PEGPA), welcher auf retrospektiven Daten basiert. Es wurde ein Studienprotokoll entwickelt sowie eine Matrix zur Dokumentation und Auswertung angefertigt. Ein statistischer Test zur Beurteilung der Prognoseschätzung wurde gestaltet. Die Durchführung und Anwendung soll anhand einer Zwischenerhebung der ersten 30 Patienten demonstriert werden.

Die Datenerhebung und -dokumentation zur Ermittlung des korrekten DS-GPA Index verlief problemlos. Mittels des oben genannten Tests wurde die Prognoseschätzung nur bei 5 von 28 Patienten als zuverlässig bewertet.

Die Ergebnisse dieser Arbeit können als Grundlage für die Fortführung der Registerstudie angesehen werden. Das Register kann aufgrund der zuverlässigen Datendokumentation als Qualitätssicherungsinstrument dienen.

Die Ergebnisse der Zwischenauswertung können die Relevanz der Prognoseschätzung mittels DS-GPA in der täglichen Praxis nicht stützen. Obwohl eindeutig mehr Daten mithilfe des PEGPA-Registers gesammelt werden müssen, scheinen die Ergebnisse darauf hinzuweisen, dass die Fortschritte in der systemischen Tumorthherapie, wie zielgerichtete und Immuntherapien, ebenso wie die stereotaktische Strahlentherapie dazu beitragen die Anwendbarkeit des DS-GPA als Prognosescore für hirnmetastasierte Patienten einzuschränken.

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Die genaue Inzidenz und Prävalenz von Hirnmetastasen ist nicht bekannt, wobei die Inzidenz bei Patienten mit soliden Karzinomerkrankungen je nach Studie zwischen 8,5 und 9,6 % variiert (Nayak, Lee, & Wen, 2012). Allerdings haben Sektionsstudien gezeigt, dass die reale Inzidenz deutlich höher liegen könnte. So wurde bei 2000 an Krebs verstorbenen Patienten in fast einem Viertel der Fälle in der Sektion eine Hirnmetastasierung nachgewiesen (Posner & Chernik, 1978). In den letzten Jahren nimmt die Prävalenz Hirnmetastasen stetig zu (DeAngelis LM, Posner JB; 2009).

In der Bundesrepublik Deutschland wird kein Register zur Erfassung der Häufigkeit von Hirnmetastasen geführt. Daten aus den USA zeigen eine Inzidenz von etwa 8,3/100.000 Einwohnern (Gavrilovic & Posner, 2005). In der größten deutschen Krankenkasse wurden im Jahr 2008 bei 5074 Patienten Hirnmetastasen diagnostiziert. Bei 58,5% lag auch eine extrakranielle Fernmetastase vor (Vuong, Rades, Vo, & Busse, 2011).

Eine Ursache für die steigende Inzidenz nachgewiesener Hirnmetastasen ist vermutlich die bessere Verfügbarkeit und zunehmende Sensitivität der bildgebenden Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie (MRT). Zum anderen steigt die Prävalenz durch eine zunehmende Krankheitsdauer von Karzinomerkrankungen aufgrund neuer Therapiemöglichkeiten, da Hirnmetastasen oft durch Systemtherapie nicht vergleichbar gut kontrolliert werden (Palmieri et al., 2007; Ranjan & Abrey, 2009). Nicht zuletzt nimmt auch die Lebenserwartung stetig zu, was mit einer Zunahme von Tumorerkrankungen assoziiert ist (Kruser et al., 2008; Mamon et al., 2005; Slimane et al., 2004).

Sekundäre Hirnmetastasen sind beim Erwachsenen deutlich häufiger als primär hirneigene Tumoren (Greenberg H, Chandler WF, 1999). Primaria sekundärer Hirnmetastasen sind insbesondere Bronchialkarzinome sowohl vom kleinzelligen als auch vom nicht-kleinzelligen Typ (50%), Mamma- (15-20%)

und Nierenzellkarzinom (5-10%) sowie maligne Melanome (5-10%). Prinzipiell kann jedoch jede solide maligne Erkrankung in das ZNS metastasieren. Die Häufigkeitsverteilung der zugrunde liegenden Karzinomerkkrankung von Hirnmetastasen entspricht in etwa der Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen insgesamt (DGN 03/2014).

Bei manchen Entitäten treten im Krankheitsverlauf häufiger Hirnmetastasen auf als bei anderen. Das Risiko, im Verlauf eine Hirnmetastase zu entwickeln, ist beispielsweise bei einem malignen Melanom deutlich größer (75%) als bei einem Bronchialkarzinom (37%) (Posner & Chernik, 1978). Auch Keimzelltumoren führen häufig zu Hirnmetastasen (57%). Da sich diese biologisch aber deutlich anders verhalten als Metastasen anderer Karzinome, sind sie nicht in den unter 1.7 beschriebenen DS-GPA integriert.

## **1.2 Biologie der zentralnervösen Metastasierung**

Zur Absiedelung einer malignen Tumorzelle in das zentrale Nervensystem ist eine Überschreitung der Blut-Hirn-Schranke, also einer Kapillare mit nicht gefensterter Endothel, notwendig. Nach dieser Extravasation muss die zirkulierende Tumorzelle proliferieren. Dosislimitierend für das Wachstum der Metastase ist die Versorgung mit Sauerstoff, sodass zum Heranwachsen einer Makrometastase eine Induktion des Wachstums von Blutgefäßen erforderlich ist, die sog. Neoangiogenese (Franchino, Rudà, & Soffietti, 2018). Welche Mechanismen der Neoangiogenese zu Grunde liegen, ist Gegenstand aktiver Forschung. Im Mausmodell wurde gezeigt, dass dieser je nach Tumorentität variieren kann: So konnte das Wachstum einer perivaskulären Mikro- zu einer Makrometastase einer NSCLC-Linie durch den Vascular-endothelial-growth-factor-Inhibitor Bevacizumab (verglichen mit Placebo) verhindert werden. Bei Metastasen durch ein malignes Melanom, welche ein Wachstum entlang bereits vorhandener Gefäße aufweisen und daher keine Neoangiogenese benötigen zu scheinen, gelang dies jedoch nicht (Kienast et al., 2010).

Das molekulare Verständnis zellintrinsischer oder -extrinsischer Veränderungen könnte zur Identifikation neuer Zielstrukturen führen, die potenziell therapeutisch interessant sind (Brastianos et al., 2015; Paik et al., 2015; Saunus et al., 2015).

### 1.3 Symptomatik

Oft imponieren unspezifische Zeichen durch Hirndrucksteigerung. Mögliche Folgen sind Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Vigilanzstörungen und Schwindel, später auch Krampfanfälle. Bis zu 35% der symptomatischen Hirnmetastasen manifestieren sich durch einen Krampfanfall (Herman, 2002). Auch kann es entsprechend der intrakranialen Lokalisation zu verschiedenen spezifischen neurologischen Symptomen kommen, z. B. (Hemi-) Paresen, Hirnnervenausfälle, Ausfälle der Sprache, Gangstörungen oder hirnorganische Psychosyndrome. Durchschnittlich sind allerdings nur 60-70% der Hirnmetastasen überhaupt symptomatisch (Franchino et al., 2018).

### 1.4 Diagnostik

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein der Computertomographie (CT) überlegenes diagnostisches Verfahren zur Diagnose von Hirnmetastasen. Mit Gadolinium-haltigem Kontrastmittel angefertigte MRT-Untersuchungen können bereits kleine hyperintense Läsionen ab einer Größe von 3 mm detektieren. Maligne Läsionen imponieren oft gut abgrenzbar und rund, umgeben von einem perifokalen Ödem, das sich hypodens darstellt. (Felsberg & Reifenberger, 2000; Schellinger, Meinck, & Thron, 1999; Sze et al., 1990).

Unterschieden wird zwischen singulärer, solitärer und multipler Hirnmetastasierung, wobei man von singulär bei dem Vorkommen nur einer Hirnmetastase spricht und solitär eine ausschließliche Hirnmetastase bezeichnet. Unter Oligometastasierung versteht man eine begrenzte Anzahl von Hirnmetastasen (nicht einheitlich definiert, meist 2-5).

Differentialdiagnostisch kommen hirneigene Prozesse oder Entzündungen in Betracht, wobei nur eine Biopsie (stereotaktisch oder offen) absolute Diagnosesicherheit erbringen kann. Die Indikation zur interventionellen diagnostischen Sicherung muss interdisziplinär gestellt werden.

Etwa 80% der Hirnmetastasen befinden sich in den Großhirnhemisphären (Delattre, Krol, Thaler, & Posner, 1988). Die dagegen wesentlich selteneren infratentoriellen Metastasen sind zumeist im Kleinhirn lokalisiert (etwa 15%), viel seltener kommt es zu Metastasen im Hirnstamm (maximal 5%).

## 1.5 Therapie

Die Therapieoptionen bei Hirnmetastasen umfassen die operative Resektion einer oder mehrerer Metastasen, die stereotaktische Bestrahlung, eine Ganzhirnbestrahlung (GHB bzw. WBRT) sowie die medikamentöse Tumortherapie.

### 1.5.1 Operative Resektion

Insbesondere bei singulären bzw. solitären Hirnmetastasen verlängert die operative Resektion das mediane Überleben der Patienten in Kombination mit adjuvanter Ganzhirnbestrahlung um 6-9 Monate im Vergleich zu alleiniger Ganzhirnbestrahlung (Kalkanis et al., 2010). Eine große europäische Studie (Kocher et al., 2011) schlug bei bis zu drei Metastasen eine operative Resektion als Erstlinientherapie vor (Kocher et al., 2011). Radiochirurgie und Metastasenresektion können auch kombiniert werden.

Die zeitnahe operative Resektion ist für große, komprimierende und somit auch oft stark symptomatische Metastasen Therapie der Wahl. Auch infratentorielle Metastasen, die durch ihre Lokalisation zu Hirnstammkompression oder einem Hydrocephalus occlusus führen können, sollten einer primären Resektion unterzogen werden, um eine bessere Prognose zu erreichen (Yoshida & Takahashi, 2009).

Eine europäische Studie überprüfte den Stellenwert der adjuvanten Ganzhirnbestrahlung nach Resektion von 2-3 Hirnmetastasen. Es zeigte sich, dass diese zu einer Verbesserung der lokalen Krankheitskontrolle führt, jedoch nicht zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (Kocher et al., 2011). Die bessere lokale Kontrolle war hier mit schlechteren kognitiven Funktionen und reduzierter Lebensqualität assoziiert (Soffietti et al., 2013).

### 1.5.2 Stereotaktische Bestrahlung

Bei dieser präzisen Art der perkutanen Bestrahlungstechnik wird die ausgewählte Metastase aus mehreren Richtungen bestrahlt, sodass sich die Strahlenbündel im Krankheitsherd überlappen und zu einer hohen Wirkung im Fokusareal führen. Gleichzeitig wird das umgebende Gewebe maximal geschont. Unterschieden wird zwischen den Techniken der Radiochirurgie, bei der die gesamte Strahlendosis in einer Sitzung appliziert wird, und der fraktionierten Strahlentherapie.

Die stereotaktische Strahlentherapie schien nicht unterlegen in der lokalen Kontrolle sowie dem Gesamtüberleben bei Patienten mit singulärer oder solitärer Metastase (Liu, He, & Li, 2020). Die operative Resektion ist aber nicht bei allen Metastasen (je nach Lokalisation) möglich und nicht alle Patienten kommen für eine Operation in Frage, z.B. aufgrund von Komorbiditäten oder eines reduzierten Allgemeinzustandes. Auch die perioperative Morbidität und Mortalität und ein eventuell längerer Krankenhausaufenthalt spielen bei der Therapiewahl eine Rolle. Die Anwendung der stereotaktischen Strahlentherapie im Vergleich zur chirurgischen Resektion bei Oligometastasierung, zum Teil bei sogar bis zu 10 Metastasen, wird aktuell diskutiert (S. T. Chao et al., 2018).

Eine stereotaktische Bestrahlung kann für jede Lokalisation angewandt werden, auch bei Metastasen im Hirnstammbereich (Hussain, Brown, Stafford, & Pollock, 2007). Sie kann auch um eine anschließende Ganzhirnbestrahlung ergänzt werden (Murray et al., 2017), was dann allerdings zu einer Affektion der Neurokognition und Lebensqualität führt (S. T. Chao et al., 2018).

Eine weitere relevante Nebenwirkung der Radiochirurgie ist die symptomatische Radionekrose. Sie tritt in etwa 11% der Fälle bis zu 2 Jahre nach Therapie auf und kann auch mit neuen diagnostischen Verfahren nicht zuverlässig von der lokalen Tumorprogression abgegrenzt werden. (Giglio & Gilbert, 2003).

Letztlich liegt die bestmögliche Therapie in einer gut ausgewählten Kombination an verschiedenen Modalitäten, wobei diese interdisziplinär abgestimmt werden sollte. So bringt beispielsweise ein radiochirurgischer Boost im Anschluss an eine Ganzhirnbestrahlung bei singulärer Metastase einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Ganzhirnbestrahlung (Patil et al., 2012).

### 1.5.3 **Fraktionierte Ganzhirnbestrahlung**

Die fraktionierte Ganzhirnbestrahlung gilt nach wie vor als wichtigste primäre therapeutische Maßnahme bei Nachweis multipler Hirnmetastasen, wird aber auch als adjuvante Therapie nach lokaler Maßnahme mittels operativer Resektion oder stereotaktischer Bestrahlung angewandt. Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom ist sie als prophylaktische Maßnahme bei nicht nachgewiesener Hirnmetastasierung etabliert und erzielt einen Überlebensvorteil (Auperin et al., 1999).

### 1.5.4 Neue Substanzen mit zentralnervöser Wirksamkeit

Die Blut-Hirn-Schranke wurde von vielen konservativen Chemotherapeutika nur unzureichend überwunden, diese haben somit oft nicht zu einem zufriedenstellenden Ansprechen der Hirnmetastasen geführt. Durch die Entwicklung neuartiger Substanzen nimmt die systemische Tumorthherapie zunehmend auch für die Behandlung von Hirnmetastasen eine wichtige Stellung ein. Für Patienten mit hirnmetastasierter Tumorerkrankung mit einer Treiber-Mutation wie z. B. der EGFR-Mutation beim NSCLC, für die zielgerichtete Therapien existieren, spielt die systemische medikamentöse Therapie wahrscheinlich eine mindestens ebenso große Rolle wie die lokale Therapie der Hirnmetastasen und könnte Komplikationen und Nebenwirkungen durch diese reduzieren (Ameku & Higa, 2020).

Im Folgenden sind die gängigsten neuen Therapiemöglichkeiten für hirnmetastasierte Patienten am Beispiel des NSCLC aufgeführt.

#### 1.5.4.1 Tyrosinkinaseinhibitoren

**Tabelle 1: Tyrosinkinaseinhibitoren beim NSCLC**

Substanz	Anmerkung	Literatur	Evidenz *
<i>ALK-Translokation</i>			
Alectinib	ZNS Ansprechen 81% im Vergleich zu Crizotinib mit 50%	J-ALEX (Hida et al., 2017; T. Mok et al., 2020)	lb
Brigatinib	ZNS Ansprechen 78% im Vergleich zu Crizotinib mit 26%	ALTA-1L (Camidge et al., 2020)	lb
Ceritinib	Kein direkter Vergleich zu Crizotinib vorhanden, hat nachgewiesen weniger ZNS-Aktivität als Alectinib und Brigatinib	ASCEND-4 (J. C. Soria et al., 2017)	lb
Lorlatinib	14/17 Patienten mit Hirnmetastasen angesprochen, 12 davon Komplettremission verglichen mit nur 3/13 Patienten partielles Ansprechen mit Crizotinib	CROWN (Shaw et al., 2020)	lb

<i>ROS1-Translokation</i>			
Entrectinib	Deutlich höhere ZNS-Aktivität als Crizotinib	(Drilon, Siena, et al., 2020)	IIa
Lorlatinib	Ansprechrate 63% für Crizotinib-naïve Patienten	(Shaw et al., 2019)	IIb
<i>EGFR-Mutation</i>			
Osimertinib	Sehr hohe ZNS-Aktivität im Vergleich zu TKI der ersten und zweiten Generation: 15.2 vs 9.6 Monate progressionsfreies Überleben	(J.-C. Soria et al., 2018)	IIb
Erlotinib	Nur ca. 1-5% der Serumkonzentration im Liquor auffindbar; dennoch zum Teil im ZNS wirksam	(Porta et al., 2011)	III
Gefitinib	88% Ansprechrate bei 41 Patienten mit Hirnmetastasen	(Iuchi et al., 2013)	IIa
Afatinib	In Subgruppenanalyse von LUX LUNG 3 und 6 im ZNS deutlich besser wirksam als Chemotherapie	(Schuler et al., 2016)	IIb
<i>MET exon-14-skipping Mutation</i>			
Capmatinib	Hochselektiver MET-Inhibitor mit ZNS-Aktivität; 7/13 Patienten mit lokalem Ansprechen	(Wolf et al., 2020)	IIa
<i>RET-Fusion</i>			
Selpercatinib	10/11 Patienten ZNS-Ansprechen >6 Monate mit Monotherapie TKI	LIBRETTO-001 (Drilon, Oxnard, et al., 2020)	IIa

*\*Evidenzklassen modifiziert nach AHCPR, 1992; SIGN, 1996*

Die Therapiesequenzen sind bisher aber aufgrund der rapiden Entwicklung und insbesondere fehlender Literatur zum Vergleich der neuen Wirkstoffe nicht eindeutig definiert. Beim NSCLC sollte jedoch der TKI nicht gleichzeitig mit Radiotherapie appliziert werden, da es Hinweise auf ein hohes Risiko für kognitive Defizite gibt (Olmez et al., 2010). Keine klaren Daten gibt es bisher dafür, ob die TKI-Therapie bei Vorliegen einer Treiber-Mutation der Strahlentherapie vorgezogen werden sollte.

### 1.5.4.2 Immuntherapien

Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI), wie der programmed-cell-death-protein (PD-1) Antikörper Pembrolizumab, sind für NSCLC in Kombination mit Chemotherapie, als Monotherapie für NSCLC mit hoher PD-L1-Expression oder beim Plattenepithelkarzinom inzwischen als Erst- oder Zweitlinientherapie zugelassen (Carbone et al., 2017; Hanna et al., 2017; T. S. K. Mok et al., 2019; Paz-Ares et al., 2018). Die Datenlage für Patienten mit Hirnmetastasen (außer beim malignen Melanom) ist schlecht, da Hirnmetastasen aufgrund ihres schlechten Einflusses auf die Prognose in vielen Therapiestudien und insbesondere bei den Zulassungsstudien der neuen Immuntherapien ein Ausschlusskriterium darstellten (Kamath & Kumthekar, 2018). Dennoch gibt es Daten aus randomisierten und kontrollierten Studien, die eine ZNS-Wirksamkeit der Immuntherapien beweisen (Goldberg et al., 2016, 2020; Hendriks et al., 2019).

**Tabelle 2: Immuntherapie mit ZNS-Wirksamkeit beim NSCLC**

Substanz	Anmerkung	Literatur	Evidenz
Pembrolizumab	11-37% ZNS-Ansprechen für PD-L1 positives NSCLC, 0-5% für PD-L1 negatives NSCLC	(Goldberg et al., 2020)	Ila
Nivolumab		(Crinò et al., 2019)	Ila
Atezolizumab		(Lukas et al., 2017)	Ila

Die umfassendste Datenlage zur Immuntherapie liegt für Melanome vor. Bereits in der Zulassungsstudie für Ipilimumab beim metastasierten malignen Melanom konnte bei Patienten mit Hirnmetastasierung ein Ansprechen der Herde dokumentiert werden (Hodi et al., 2010). Eine Studie verglich bei Melanompatienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen eine Kombinationstherapie von Nivolumab und Ipilimumab (Kohorte A) mit Nivolumab allein (Kohorte B). In Kohorte A wurde ein ZNS-Ansprechen bei 46% der Patienten beobachtet im Vergleich zu 20% in Kohorte B. Auch Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen, die bereits Radiotherapie erhalten hatten, wurden eingeschlossen und in einer dritten Kohorte untersucht, die nur

Nivolumab erhielt. Von den hier untersuchten 16 Patienten sprach ein Patient im ZNS an (Long et al., 2018).

In Anbetracht der zahlreichen unbeantworteten Fragen bezüglich der bestmöglichen und zugleich nebenwirkungsärmsten Therapie sind bei einer steigenden Zahl von Patienten mit Hirnmetastasierung weitere Studien dringend erforderlich.

## 1.6 Prognose

Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Hirnmetastasen ist nach alleiniger Ganzhirnbestrahlung mit 3-6 Monaten unbefriedigend. Ohne Therapie liegt sie bei nur etwa einem Monat, mit medikamentöser Steroidapplikation zur Reduktion des perifokalen Hirnödems bei etwa zwei Monaten (Borgelt et al., 1980; J. H. Chao, Phillips, & Nickson, 1954).

Während mit 10% insgesamt die 1-Jahres-Überlebensrate dieser schwer erkrankten Patienten sehr schlecht bleibt, erzielen einzelne Patienten ein mehr als fünf Jahre langes rezidivfreies Überleben (Hauser, Stockler, & Tattersall, 2006; Wen PY, 2009).

Es ist somit klinisch bedeutsam, hirnmetastasierte Patienten mit schlechter oder guter Prognose bei Erstdiagnose unterscheiden zu können, um eine optimale Therapieplanung zu ermöglichen.

## 1.7 Instrumente zur Prognoseprädiktion

Die a priori Schätzung des Überlebens von Patienten mit hirnmetastasierter Tumorerkrankung unterscheidet sich oft erheblich von der tatsächlichen Überlebenszeit. So vermerkte eine Arbeit von Kondziolka et al., 2014, eine beachtliche Abweichung auch abhängig von der Fachdisziplin der an der Behandlung beteiligten Ärzte. Während Neurochirurgen und Strahlentherapeuten das tatsächliche Überleben von 10,3 Monaten eher überschätzen (11,8 vs. 11 Monate), neigten internistische Onkologen eher zum Unterschätzen (7,2 Monate). Welche Patienten nach 14 Monaten noch lebten, konnte von keinem der 18 Ärzte korrekt vorhergesagt werden und jeder Arzt verschätzte sich mehrmals um 12-18 Monate, 14 Ärzte mehrmals um mehr als

18 Monate. Ein Hilfsmittel zur verlässlichen Prognose der medianen Überlebenszeit zur Ausrichtung der Therapieintensität in der täglichen Praxis könnte nützlich sein auch für erfahrene Behandler, um Über- und Untertherapie zu vermeiden.

In einem ersten Versuch die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen besser einschätzen zu können, ermittelte die US-amerikanische Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) an 1200 untersuchten Patienten drei Prognoseklassen. Diese werden durch klinische Kriterien bestimmt (Gaspar et al., 1997) (Tabelle 3).

**Tabelle 3: RPA-Klassen** (Gaspar et al., 1997)

RPA-Klasse	Definition	Medianes Überleben nach GHB
I	KPS ≥ 70, Alter >65, kontrollierte systemische Erkrankung	7,1 Monate
II	Alle anderen	4,2 Monate
III	KPS <70	2,3 Monate

Der Graded prognostic assessment Score (Tabelle 4) (Sperduto, Berkey, Gaspar, Mehta, & Curran, 2008), der im Verlauf durch weitere Daten zum Diagnosis-specific GPA Score (DS-GPA, siehe Tabelle 5) ergänzt wurde (Sperduto et al., 2012a) weist dem gegenüber Vorteile auf: es muss keine Aussage mehr über die Kontrolle der Grunderkrankung getroffen werden und er ist durch Primärkarzinom-spezifische Indices ergänzt. Die Bestimmung der prognoserelevanten Faktoren im DS-GPA beruht auf retrospektiven Daten, die zwischen 1993 und 2010 an 3940 Patienten erhoben wurden.

**Tabelle 4: GPA-Score** (Sperduto et al., 2008)

	0	0.5	1
Alter	>60	50-59	<50
KPS	<70	70-80	90-100
Anzahl ZNS-Metastasen	>3	2-3	1
Extrakranielle Metastasen	Ja		Nein
<b>Index:</b>	0-1 3	2,6 Monate 6,9 Monate	1.5-2.5 >3.5 3,8 Monate 11 Monate

**Tabelle 5: DS-GPA Score** (Sperduto et al., 2012b)

<b>NSCLC</b>	<b>GPA Scoring Kriterien</b>				
<b>Prognosefaktoren</b>	<b>0</b>	<b>0,5</b>	<b>1,0</b>		
Alter (Jahre)	>60	50-60	<50		
KPS (%)	<70	70-80	90-100		
Extrakranielle Metastasierung	Vorhanden	n/a	Nicht vorhanden		
Anzahl der Hirnmetastasen	>3	2-3	1		
Mediane Prognose nach GPA: 0-1 = 3 Monate 1-5-2 = 5,5 Monate 2.5-3 = 9,4 Monate 3.5-4 = 14,8 Monate					
<b>Malignes Melanom</b>					
Prognosefaktoren	0	1	2		
KPS (%)	<70	70-80	90-100		
Anzahl der Hirnmetastasen	>3	2-3	1		
Mediane Prognose nach GPA: 0-1 = 3,4 Monate 1.5-2.0 = 4,7 Monate 2.5-3.0 = 8,8 Monate 3.5-4 = 13,2 Monate					
<b>Mammakarzinom</b>					
Prognosefaktoren	0	0.5	1	1.5	2
KPS (%)	≤50	60	70-80	90-100	n/a
Subtyp	Basal	n/a	LumA	HER2	LumB
Alter (Jahre)	≥60	>60	n/a	n/a	n/a
Mediane Prognose nach GPA: 0-1 = 3,4 Monate, 1.5-2 = 7,7 Monate, 2.5-3.0 = 15,1 Monate, 3.5-4 = 25,3 Monate					
<b>Nierenzellkarzinom</b>					
Prognosefaktoren	0	1	2		
KPS (%)	<70	70-80	90-100		
Anzahl der Hirnmetastasen	<3	2-3	1		
Mediane Prognose nach GPA: 0-1 = 3,3 Monate, 1.5-2 = 7,3 Monate, 2.5-3 ) 11,3 Monate, 3.5-4 = 14,8 Monate					
<b>Gastrointestinale Tumore</b>					
Prognosefaktoren	0	1	2	3	4
KPS (%)	<70	70	80	90	100
Mediane Prognose nach GPA 0-1 = 3,1 Monate, 2 = 4,4 Monate, 3 = 6,9 Monate, 4 = 13,5 Monate					

Mit Hilfe des DS-GPA Index lässt sich die zu erwartende mediane Überlebenszeit von Patienten mit neu diagnostizierten Hirnmetastasen einschätzen. Zur Erfassung des Index wird aus Prognosefaktoren ein Punktwert errechnet, der einer in Monaten bestimmten medianen Lebenserwartung zugeordnet ist. Die für den DS-GPA benötigten Prognosefaktoren sind für den Kliniker im Alltag gut zu bestimmen.

## 2 Fragestellung

Eine verlässliche Schätzung der medianen Überlebenszeit ist von großer Bedeutung für eine fundierte Entscheidungsfindung in der täglichen klinischen Praxis. Es stellt sich die Frage, ob ein Score, der aus retrospektiv erhobenen Daten entwickelt wurde, bei einer so wichtigen Frage in der täglichen Praxis auch prospektiv valide funktioniert.

Das im Folgenden beschriebene Projekt stellt den Aufbau einer Registerstudie über die Planung, Initiierung, praktische Anwendung und die statistische Auswertung der zum Teil bereits erhobenen Daten dar. Die Daten von Patienten mit Hirnmetastasen können hier dokumentiert und später ausgewertet werden. Das PEGPA Register soll den auf retrospektiven Daten basierenden DS-GPA Score prospektiv validieren, d.h. auf seine prognostische Relevanz überprüfen.

Zugleich könnte das Register durch die vollständige Erfassung und Dokumentation von prognoserelevanten Patientenmerkmalen zur Qualitätssicherung beitragen. Es sollte so zu einer verbesserten Versorgung einer schwer zu behandelnden Patientengruppe beitragen, für die nur wenige Daten aus prospektiven Studien verfügbar sind.

## 3 Methoden

### 3.1 Studienregister-Design

Zur Validierung des DS-GPA Score wurde eine prospektive Registerstudie ausgewählt. Für das entworfene Register wurde das Studienprotokoll "An Observational, Prospective Study to Evaluate the Value of the Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) Score in Predicting Overall Survival of Patients with Intracranial Metastases" entworfen (Anlage 1).

#### 3.1.1 Patienten

Die Auswahl und Aufnahme der Patienten in das Register erfolgte ab Mai 2015 und zunächst bis Juli 2017 am Universitätsklinikum Marburg. Die Aufnahme in das Register ist unabhängig vom Stadium der Grunderkrankung, dem Geschlecht und Allgemeinzustand des Patienten. Nach Einschluss werden die Patienten bis zum Tod beobachtet.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Marburg positiv bewertet (Aktenzeichen 72/15).

#### 3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Obligatorisch sind die Einwilligungsfähigkeit des Patienten sowie ein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Registerstudie. Es wurden folgende weitere Einschlusskriterien gewählt:

- Männer und Frauen  $\geq 18$  Jahre
- Histologisch gesicherte, neu diagnostizierte sekundäre maligne Neoplasie des Gehirns oder der Meninx<sup>I</sup>
- Histologisch gesichertes Primärkarzinom (verfügbare Originalpathologie)<sup>II</sup>
- kraniales MRT (kontrastiert und T1-gewichtet, MPRAGE)<sup>III</sup>
- CT des Abdomen und Thorax zur extrakraniellen Ausbreitungsdiagnostik muss vorliegen<sup>IV</sup>
- Extrakranielle Metastasensicherung<sup>V</sup>

- ECOG und Karnofsky Performance Status zum Zeitpunkt des Registereinschlusses

- I Falls die Lokalisation der Metastase, ein schlechter klinischer Status des Patienten, der Wille des Patienten oder die Einschätzung der behandelnden Ärzte eine invasive Diagnosesicherung (Hirnbiopsie) untersagen, können Patienten ohne Histologie eingeschlossen werden, falls das kraniale MRT oder CT stark für eine ZNS-Metastasierung sprechen.
- II Für Mamma-Karzinome sind außerdem Hormonrezeptorstatus für Östrogen und Progesteron, Her2neu-Amplifikation sowie Ki67-Rate erforderlich
- III Falls das kraniale CT > 3 Metastasen zeigt, ist ein MRT nicht erforderlich; MRT sollte als T1-gewichtet und mit Kontrastmittel verfügbar sein (ohne nur bei verständlicher Kontraindikation), T1-gewichtete Sequenzen sollten vor und nach Applikation des Kontrastmittels mit den gleichen Parametern, identischer Schichtdicke (nicht über 5 mm) und Schichtführung erfolgen. Falls möglich, T1-gewichtete 3D Sequenz: MPRAGE.
- IV Falls ein CT des Abdomens nicht verfügbar ist, reicht eine Sonographie; falls zuvor eine extrakraniale Metastase diagnostiziert wurde sind neue Scans nicht erforderlich
- V Falls die Lokalisation der Metastase, ein schlechter klinischer Status des Patienten, der Wille des Patienten oder die Einschätzung der behandelnden Ärzte eine invasive Diagnosesicherung (Biopsie) untersagen, können Patienten ohne Histologie bei starkem Verdacht auf extrakraniale Metastasen eingeschlossen werden.

Ausgeschlossen sind Patienten mit einem Keimzelltumor oder einem Lymphom des zentralen Nervensystems, sowie alle Patienten, bei denen die Einschlusskriterien nicht zutreffen.

### 3.1.2.1 Rationalen

Um sicherzustellen, dass von den eingeschlossenen Patienten eine valide Bestimmung des DS-GPA Index möglich ist, wurden die Ein- bzw. Ausschlusskriterien so festgelegt, dass alle Kriterien des DS-GPA abgefragt werden können.

#### 1. Histologie des Primärtumors

Der histologische Befund des Primärtumors muss als Befundkopie (nicht Arztbrief) verfügbar sein. Bei Mammakarzinom ist die Dokumentation des Hormonrezeptorstatus für Östrogen und Progesteron und den Her2neu-Amplifikationsstatus sowie die Ki67-Rate essentiell.

#### 2. Einschätzung zentralnervöser Metastasierung

Die Zahl der Hirnmetastasen wird mit kranialer Magnetresonanztomographie festgelegt. Das Datum der Erstdiagnose bestimmt der Zeitpunkt der Untersuchung. Das cMRT sollte T1-gewichtet und mit Kontrastmittel verfügbar

sein (ohne nur bei Vorliegen von Kontraindikation), T1-gewichtete Sequenzen sollten vor und nach Applikation des Kontrastmittels mit den gleichen Parametern, identischer Schichtdicke (nicht über 5 mm) und Schichtführung erfolgen. Es sollte die Erfassung mit einer T1-gewichteten 3D Sequenz: MPRAGE erfolgen.

Eine histologische Sicherung der Metastase wird angestrebt. Falls die Lokalisation der Metastase, der klinische Status, der Wille des Patienten oder die Einschätzung der behandelnden Ärzte eine histologische Sicherung nicht sinnvoll erscheinen lassen oder unmöglich machen, können Patienten auch ohne Histologie aufgrund des dringenden Verdachts fußend auf der MRT- oder CT-Bildgebung eingeschlossen werden. Falls schon die kraniale Computertomographie (cCT) mehr als drei Metastasen zeigt, ist ein MRT nicht erforderlich. Durch den Nachweis zusätzlicher Metastasen tritt keine Änderung des errechneten DS-GPA Index ein.

### 3. Extrakraniale Metastasen

Zur Festlegung, ob eine extrakraniale Metastasierung (ECM) vorliegt, wird ein CT des Halses, Thorax und Abdomen benötigt. Anstelle eines Hals- und Abdomen-CTs ist alternativ ein MRT oder eine Abdomensonographie ausreichend. Falls eine ECM bereits diagnostiziert wurde, ist eine erneute Erhebung des Metastasenstatus nicht erforderlich um eine abweichende Kalkulation des DS-GPA Index zu vermeiden. Die Fernmetastasierung sollte einmalig histologisch gesichert worden sein. Falls die Lokalisation der Metastase, ein schlechter klinischer Status des Patienten, der Wille des Patienten oder die Einschätzung der behandelnden Ärzte eine invasive Diagnosesicherung (Biopsie) nicht durchführbar machen, können Patienten auch ohne Histologie bei offensichtlich vorliegender extrakranialen Metastasen als fernmetastasiert betrachtet werden.

### 4. ECOG und Karnofsky Performance Status

Es muss sich um die Erstdiagnose einer Hirnmetastasierung handeln, sodass zu diesem Zeitpunkt der Allgemeinzustand des Patienten (mittels ECOG-PS) bestimmt wurde. Nur so kann ein DS-GPA Index korrekt kalkuliert werden.

Zur klinischen Einschätzung des Allgemeinzustandes von Patienten wurde 1949 der Karnofsky Performance Status von D. Karnofsky und J. Burchenal eingeführt (Karnofsky DA, 1949). 1960 entwickelte die Eastern-Cooperative Oncology-Group den 6-rangigen ECOG Performance Status (ECOG-PS) als einfacher zu benutzende Alternative. (Oken et al., 1982). Der ECOG-PS wurde vom KPS abgeleitet und seine erfolgreiche Umsetzung im klinischen Alltag in zwei prospektiven Studien belegt (Buccheri, Ferrigno, & Tamburini, 1996; Verger E, Salamero M, 1992).

Beide Scoring-Systeme (Tabelle 6) können im klinischen Alltag von erfahrenen Personen erhoben werden und haben sich als nützliches prognostisches Tool erwiesen (Carson, Grossman, Fisher, & Shaw, 2007; Marechal et al., 2007). Sie werden auch als Führungshilfe für Therapieentscheidungen und als Auswahlkriterium in klinischen Studien genutzt. Der ECOG-PS ist in den DS-GPA integriert. Er scheint auch hier ein wichtiger prognostischer Faktor zu sein.

**Tabelle 6: ECOG und KPS** (Oken et al., 1982)

Index	KPS	Grade	ECOG
Normal, no complaints	100	0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without
Able to carry on normal activities. Minor signs or symptoms of disease	90	1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g. light house work, office work
Normal activity with effort	80		
Care for self. Unable to carry on normal activity or to do active work	70	2	Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
Requires occasional assistance, but able to care for most of his needs	60		
Requires considerable assistance and frequent medical care	50	3	Capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
Disabled. Requires special care and assistance	40		
Severely disabled. Hospitalization indicated though death non-imminent	30	4	Completely disabled. Cannot carry on any self-care. Totally confined to bed or chair.
Very sick. Hospitalization necessary. Active supportive treatment necessary	20		
Moribund	10		
Dead	0	5	Dead

### 5. Erhebung der Lebensqualität

Die Lebensqualität wird mit dem EORTC-QLQ-C30 (Version 3) und dem EORTC-QLQ-BN20, einem ergänzenden Modul für neurologische Symptome bzw. Hirntumoren, erhoben (Anlage 2) (Hjermstad, Fossa, Bjordal, & Kaasa, 1995) (Taphoorn et al., 2010).

Der EORTC-QLQ-C30 beinhaltet die Messung von folgenden Parametern:

- Globaler Gesundheitsstatus
- Funktionelle Skalen: Physische, emotionale und kognitive Funktion, Rollenfunktion im sozialen Umfeld
- Symptomskalen: Schmerzen, Erschöpfung, Nausea und Emesis
- Alleinstehende Items: Luftnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Durchfall beziehungsweise Obstipation und finanzieller Einfluss bzw. Auswirkung

Er ist erweitert durch das spezifische "brain cancer module", den EORTC-QLQ-BN20. Dieses Modul umfasst weitere 20 Fragen, die zumeist neurologische Symptome beziehungsweise Funktionen erfassen:

- Visuelle und motorische Dysfunktionen, Kommunikationsdefizit, Unsicherheit in Bezug auf die Zukunft.
- Kopfschmerzen, Kontinenz, Krampfanfälle, Haarausfall und Juckreiz, Kraftlosigkeit insbesondere der Beine.

Da die Erhebung der Lebensqualität zum Erreichen des primären Endpunkts nicht erforderlich ist, kann ein Patient auch ohne ausgefüllten EORTC-QLQ-30 bzw. EORTC QLQ-BN20 eingeschlossen werden.

## **3.2 Ablauf des Studienvorgangs**

### **3.2.1 Screening-Visite**

Mögliche Registerteilnehmer erhalten eine detaillierte Patienteninformation (Anlage 3) und ausreichend Zeit, eine Aufnahme in das Register zu überdenken. Alle aufkommenden Fragen werden beantwortet, bevor der Patient zustimmt. Nach Erhalt der unterschriebenen Einverständniserklärung kann der Patient registriert und eingeschlossen werden.

### 3.2.2 Registrierung

Patienten können nach Unterzeichnung des schriftlichen Einverständnisses registriert werden. Ein Registrierungsdocument (Anlage 4), welches die Patienten-ID beinhaltet, wird an den Leiter des Registers, Prof. Dr. Andreas Burchert, versandt.

Die Patienten-ID stellt sich aus einer Nummer für das rekrutierende Zentrum sowie einer Sequenzierungsnummer (beginnend mit 001) zusammen (z.B. 01-001). Der Prüfarzt stellt diese Nummer bei Registrierung zusammen, sie wird für jede weitere Dokumentation genutzt.

### 3.2.3 Erstvisite

Sobald der Patient einer Teilnahme zustimmt, findet die Einschlussvisite statt. Alle für die Kalkulierung des DS-GPA Index relevanten Daten werden im Baseline-CRF dokumentiert (Abbildung 1 bis Abbildung 3). Mit den gesammelten Daten wird die laut DS-GPA geschätzte Überlebenszeit errechnet.

Auch zusätzliche Daten können erhoben werden: molekulargenetische Informationen über die Grunderkrankung (z. B. EGFR-Mutationsstatus bei einem Adenokarzinom der Lunge), geplante bzw. bereits durchgeführte Therapien der Grunderkrankung oder die Hirnmetastasen betreffend.

### 3.2.4 Zwischenvisiten

Zwischenvisiten finden alle drei Monate statt. Alle relevanten Patienteninformationen werden hierbei erhoben (Abbildung 5 und Abbildung 5):

- ECOG und KPS
- Erfolgte Therapien sowie Komplikationen
- Status der Grunderkrankung: lokaler oder systemischer Progress
- Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30 sowie -BN20)

Alle epidemiologischen Daten dürfen telefonisch erhoben und dokumentiert werden. Der Patient oder seine Angehörigen können Informationen über Leben / Tod sowie über die Lebensqualität geben. ECOG oder KPS können nur durch Ärzte erhoben werden. Falls der Patient das Studienkrankenhaus nicht

aufsucht, kann ein Interim-CRF vom behandelnden Arzt (Hausarzt, Stationsarzt; Palliativarzt) ausgefüllt und an das Studienzentrum versandt werden.

### 3.2.5 Enderhebung

Die letzte Datenerhebung beinhaltet die Dokumentation des Todesdatums sowie der (vermuteten) Todesursache. Weitere Daten, wie z.B. erfolgte Therapien und Komplikationen werden, wenn möglich, gesammelt (Abbildung 6 und Abbildung 7). Dies geschieht durch Kontaktierung der behandelnden Ärzte oder Erhebung von Daten aus der Patientenakte.

### 3.2.6 Visitenplan

**Tabelle 7: Schedule des Registers**

	Screening visit	Baseline visit	Interim assessment	Final assessment
Written informed consent of patient	X			
Original pathology of primary cancer <sup>1</sup>		X		
Date of diagnosis of primary cancer		X		
Patient history <sup>2</sup>		X		
Clinical examination <sup>3</sup>		X	X	
ECOG, KPS		X	X	X
Cranial MRI, CT scan of neck, thorax, abdomen <sup>4</sup>		X		
Histology of brain metastases <sup>5</sup>		X		
Assessment of ECM <sup>6</sup>		X		
No. of ICM <sup>7</sup> and date of ICM-diagnosis		X		
DS-GPA score and median survival prediction		X		
Treatment of cancer and ICM, complications		X	X	X
Recording of quality of life <sup>8</sup>		X	X	
CNS, clinical or systemic progress <sup>9</sup>			X	
Date of death and suspected cause				X

<sup>1</sup> If breast cancer, status of estrogen- and progesterone-receptor, her2neu-amplification and Ki67 has to be obtained; if Adeno-NSCLC, EGFR- and EML4-ALK and if melanoma, BRAF and CKIT, when available

<sup>2</sup> Including all main cancer treatments and concomitant treatments

<sup>3</sup> Including height and weight

<sup>4</sup> neck and abdomen, also MRI or ultrasound is accepted; in case of previous diagnosed ECM, new CT scans are not obligatory; if suspected ECM, it should be histologically confirmed once in patients' history

<sup>5</sup> If cannot be obtained, reason for not obtaining

<sup>6</sup> Presence of extracranial metastases, also location and diagnostic tools for assessment

<sup>7</sup> Suspect lesions according to contrasted T1-weighted cMRI or if available MPRAGE sequence (without contrast if CI) or cCT (only if CI for MRI), also document if suspected meningeosis carcinomatosa

<sup>8</sup> With EORTC-QLQ-C30 and EORTC-QLQ-B20, version 3 – filled out by patient itself, if needed with help of relatives

<sup>9</sup> Any sign of progressive disease proven by ultrasound, CT, PET-CT or MRI (progress of primary tumor, ECM or ICM)

### **3.3 Anmeldung und Dokumentation des Registers**

Als Quelldaten werden alle Daten der Krankengeschichte des Patienten betrachtet, einschließlich der elektronisch gespeicherten Daten. Die Dokumentation des Patienteneinschlusses erfolgt zunächst über ein Registrierungsformular bei Aufnahme in das Register (Anlage 4). Zu den jeweiligen Visiten werden die erhobenen Daten mittels Case Report Form (CRF) festgehalten und archiviert. Die erhobenen Daten werden über Microsoft Excel verwaltet. Außerdem wird für jeden Patienten eine Akte angelegt, in der unter der Teilnehmernummer (Patienten-ID) alle CRFs und Fragebögen hinterlegt werden.

#### **3.3.1 Case Report Form**

In klinischen Studien werden mithilfe von Case Report Forms (CRF) anonymisiert oder pseudonymisiert Patientendaten dokumentiert. Die entsprechend des Visitenplans erhobenen Daten müssen enthalten sein, die Dokumentation erfolgt gemäß der Richtlinien der Good Clinical Practice (ICH-GCP).

Für die Visiten (Erst- und, Zwischenvisite, Enderhebung) wurden entsprechende Case Report Forms entwickelt (Abbildung 1 bis Abbildung 7). Die Dokumentation im Prüfbogen darf nur durch autorisierte Personen erfolgen (Prüfärzte oder Studienassistenten). Die korrekte Erhebung der Erstvisite ist essentiell, da nur so valide ein DS-GPA Index bestimmt werden kann.

#### **3.3.2 Beantragung einer Universal Trial Number**

Die Universal Trial Number (UTN) wurde durch die World Health Organisation (WHO) eingeführt, um eine eindeutige Identifikation klinischer Studien zu erleichtern. Sie wurde am 07.03.2015 für dieses Register beantragt und lautet: U1111-1168-0121.

#### **3.3.3 Registrierung im Deutschen Krebsregister (DRKS)**

Das Register wurde nach Erhalt des positiven Ethikvotums (Aktzenzeichen Studie 72/15) im Deutschen Krebsregister registriert (DRKS00007851).

### 3.4 Statistische Methoden

Zum Vergleich der mit Hilfe des DS-GPA prognostizierten Überlebenszeiten mit den tatsächlichen Überlebenszeiten wurden sowohl deskriptive als auch inferentielle statistische Methoden eingesetzt. Die Prognosedaten in Monaten ließen sich als ordinalskalierte Variable auffassen, da Sie Mediane aus retrospektiv identifizierten Klassen von Überlebenszeiten nach Diagnose von Hirnmetastasen darstellen. Die tatsächlichen Überlebenszeiten in Monaten sind verhältnisskaliert. Um die Annahme zu prüfen, dass diese Daten nicht normalverteilt sind, wurde ein Shapiro-Wilk-Test durchgeführt, dessen Ergebnis die Annahme stützt. Insgesamt erfordern die erhobenen Daten demnach den Einsatz von nichtparametrischen statistischen Methoden. Auf eine logarithmische Transformation der Daten, um den Einsatz parametrischer Methoden zu ermöglichen, wurde verzichtet. Die tatsächlichen Überlebenszeiten wurden den Prognose-Klassen des Scores zugeordnet und pro Klasse ein Box-Whisker-Plot erstellt, dessen Antennen die Spannweite der Daten repräsentieren.

Als weitere graphische Veranschaulichung der Verteilung der gemessenen Überlebenszeiten wurden Kaplan-Meier-Plots angefertigt.

Pro Klasse wurde weiterhin als nicht-parametrischer Test mit ordinalskalierten Daten ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Eine Signifikanz wurde angenommen für  $p$  kleiner 0,05. Analog wurde klassenübergreifend für alle Daten einer Diagnose verfahren.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Initiierung des Registers**

Nach Erhalt des positiven Ethikvotums im Mai 2015 (Aktzenzeichen Studie 72/15) konnte die Registerstudie “An Observational, Prospective Study to Evaluate the Value of the Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) Score in Predicting Overall Survival of Patients with Intracranial Metastases” initiiert werden. Seit dem 01.06.2015 wurden Patienten am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, eingeschlossen.

### **4.2 Case Report Forms**

#### **4.2.1 Erstellung der CRFs**

Bei der Rekrutierung eines Patienten ist das gewissenhafte Erfassen der Quelldaten essentiell. Um dies zu gewährleisten wurden für dieses Register drei spezifische Case Report Forms entwickelt: Baseline-, Interim- und Final-Visit-CRF (Abbildung 1 bis Abbildung 7). Zur Bewertung des Hauptkriteriums sind letztlich die Erfassung nur einiger der erhobenen Daten in Baseline- und Final-Visit-CRF erforderlich (Daten zur Berechnung eines korrekten DS-GPA Index sowie Todeszeitpunkt des Patienten). Zur Erleichterung der Dokumentation wurden sie grau hinterlegt. Die Zwischenvisiten dienen der Dokumentation der Lebensqualität.

Der für dieses Register entwickelte Baseline-CRF soll effektiv die relevanten Daten erfassen und zusätzlich den Raum geben, weitere interessante Daten zu erheben.

### 4.2.2 Baseline-CRF

PEGPA

V01D01

#### Baseline-CRF

<b>Patienten-ID</b>  01-003	<b>Alter</b>  55 Jahre	<b>Größe</b>  <b>Gewicht</b>	<b>Karnofsky-PS</b>  20 %	<b>ECOG-PS</b>  4
<b>Primär-CA<sup>1</sup></b> <input type="checkbox"/> NSCLC <input checked="" type="checkbox"/> SCLC <input type="checkbox"/> Mamma-CA <input type="checkbox"/> Nierenzell-CA <input type="checkbox"/> Malignes Melanom <input type="checkbox"/> Gastrointestinales CA <input type="checkbox"/> Sonstiges:	<b>Bei Mamma-CA</b> <input type="checkbox"/> ER positiv (___/12) <input type="checkbox"/> PgR positiv (___/12) <input type="checkbox"/> HER2-überexprimiert/amplifiziert <input type="checkbox"/> Ki67 <14%  <b>nicht untersucht:</b> <input type="checkbox"/> ER <input type="checkbox"/> PgR <input type="checkbox"/> Ki67 <input type="checkbox"/> HER2		<b>Datum der Erstdiagnose des Primär-Karzinoms<sup>2</sup></b>  19.05.2015	
<b>Primärtumor gesichert mittels</b> <input checked="" type="checkbox"/> Biopsie <input type="checkbox"/> Resektat <input type="checkbox"/> nicht gesichert				

<b>Extrakranielle Fernmetastasierung</b>  <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein  <input type="checkbox"/> Histologisch gesichert <sup>3</sup> <i>lasst AZ der Pat. nicht zu</i>	<b>Erfolgte Staging-Untersuchungen</b> <input checked="" type="checkbox"/> CT Hals <input checked="" type="checkbox"/> CT Thorax <input checked="" type="checkbox"/> CT Abdomen <input checked="" type="checkbox"/> Sonographie Hals <input checked="" type="checkbox"/> Sonographie Abdomen <input type="checkbox"/> MRT Hals <input type="checkbox"/> MRT Abdomen <input type="checkbox"/> PET-CT <input type="checkbox"/> Knochenszintigraphie <input type="checkbox"/> Sonstiges: _____
<b>Lokalisation</b> <input type="checkbox"/> hepatisch <input type="checkbox"/> pulmonal <input type="checkbox"/> ossär <input type="checkbox"/> pleural / Erguss <input checked="" type="checkbox"/> systemische Lymphknoten <input type="checkbox"/> Sonstiges: _____	

<sup>1</sup> laut Pathologiebefunds des Primärtumors (Biopsie oder Resektat)

<sup>2</sup> Datum des Pathologie-Befundes

<sup>3</sup> Einmalig gesicherter Status der Fernmestasierung

Abbildung 1: Baseline-CRF Seite 1 von 3

PEGPA

V01D01

<b>Zahl intrakranieller Metastasen</b> <input type="checkbox"/> >3 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> Meningeosis carcinomatosa	<b>Gesichert mittels</b> <input checked="" type="checkbox"/> cMRT <sup>4</sup> (Post-OP) <input type="checkbox"/> Biopsie <input checked="" type="checkbox"/> Resektat <input checked="" type="checkbox"/> cCT
<b>Datum der Diagnose<sup>5</sup></b> 19.05.15	<b>Größte ICM</b> <input checked="" type="checkbox"/> nicht im Befund

<b>Bisher erfolgte Therapie des Primärtumors</b> Chemotherapie mittels Cis- oder Carboplatin geplant, sobald es der Zustand der Patientin zulässt. Aktuell post-OP zu schwach.
---

<b>DS-GPA</b> 1,5	<b>Medianes Überleben laut DS-GPA</b> 5,5 Monate
----------------------	---

<sup>4</sup> T1-gewichtet mit Kontrastmittel (falls keine Kontraindikation), wenn möglich MPRAGE

<sup>5</sup> Datum der Bildgebung (cMRT oder cCT)

PEGPA

V01D01

**Optional:**

<b>Bei NSCLC</b> <input checked="" type="checkbox"/> Adeno CA <input type="checkbox"/> Plattenepithel CA <input type="checkbox"/> Großzelliges-CA	<b>Bei Adeno-NSCLC</b> <input checked="" type="checkbox"/> EGFR mutiert <input checked="" type="checkbox"/> EML4-ALK <input type="checkbox"/> nicht untersucht: <input type="checkbox"/> EGFR <input type="checkbox"/> EML4-ALK
<b>Bei Malignem Melanom</b> <input type="checkbox"/> BRAF + <input type="checkbox"/> CKIT + <input type="checkbox"/> nicht untersucht: <input type="checkbox"/> BRAF <input type="checkbox"/> CKIT	

**Kommentarfeld**

Patientin war notfallmäßig aufgrund neurologische-Symptome an einer im CT gesehenen großen Raumforderung operiert worden. Erst im post-op durchgeführten Röntgen Thorax u.a. Lungen-CA.

Post-OP Hemiparese, die die Pat. ans Bett bindet.

~~X~~ EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BN20

Marburg, 25.05.2015  
 Ort, Datum

*Fein*  
 Unterschrift des Prüfarztes

### 4.2.3 Interim-CRF

PEGPA

V01D01

#### Interim CRF

Patienten-ID	Gewicht	Karnofsky-PS %	ECOG-PS
Therapie im Intervall des Primärtumors			
Therapie im Intervall der Hirnmetastasen			
Komplikationen			

**Abbildung 4: Interim CRF Seite 1 von 2**

**PEGPA****V01D01**

---

**Progress der Erkrankung**

- lokal im ZNS, gesichert mittels:
- systemisch, gesichert mittels:
- klinisch

**Kommentarfeld** **EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BN20**

- Daten wurden telefonisch erhoben

.....  
Ort, Datum.....  
Unterschrift des Prüfarztes

#### 4.2.4 Final-CRF

##### Final Assessment CRF

Patienten-ID		Karnofsky-PS	ECOG-PS
		0 %	5
Todesdatum	Vermutete Todesursache		
Therapie im Intervall des Primärtumors			
Therapie im Intervall der Hirnmetastasen			
Komplikationen			

Abbildung 6: Final CRF Seite 1 von 2

**PEGPA**

**V01D01**

**Kommentarfeld**

Daten wurden telefonisch erhoben

.....  
Ort, Datum

.....  
Unterschrift des Prüfarztes

**Abbildung 7: Final CRF Seite 2 von 2**

#### 4.2.5 Erfassung der CRF

Bei allen 30 in der Zwischenauswertung berücksichtigten Patienten konnte ein vollständiger Baseline-CRF erfasst werden, sodass bei Registereinschluss ein korrekter DS-GPA Index erhoben wurde. Ein Patient war „lost-to-follow-up“. 25 Patienten konnten bis zur Erfassung des Todeszeitpunktes nachverfolgt werden. Vier von 30 Patienten lebten zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung im Oktober 2018.

Bei 10 Patienten konnten beide Fragebögen (EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BN20), die im CRF berücksichtigt sind, erhoben werden. Nicht alle Patienten waren in der körperlichen oder geistigen Verfassung, den Bogen auszufüllen. Einige verweigerten es. Die Erhebung der Fragebögen über den Hausarzt bei Patienten, die sich nach Einschluss in das Register nicht mehr am Studienzentrum vorstellten, erfolgte ausnahmslos unzuverlässig.

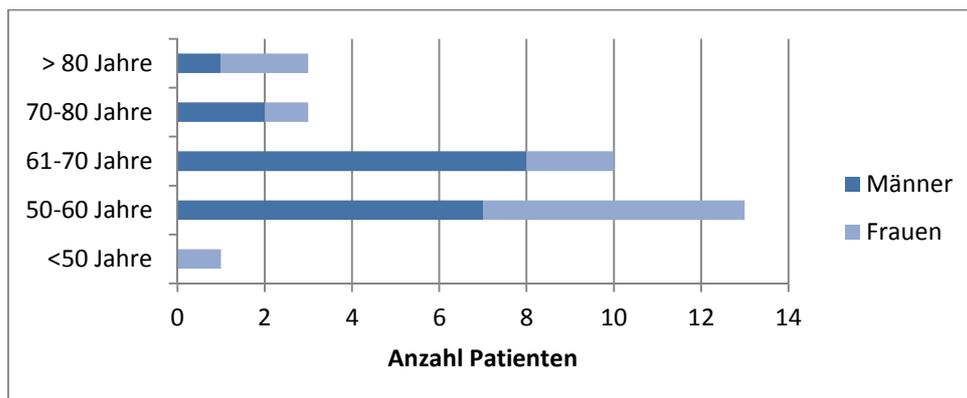
### 4.3 Die ersten 30 Patienten bei Zwischenerhebung (Oktober 2018)

Tabelle 8: Daten bei Zwischenerhebung

Patient	Alter (Jahre)	KPS in %	Karzinom	Rez./Mut.	ECM	ICM	Therapie ICM	Therapie Karzinom	ÜLZ DS-GPA (Monate)	Erreichte ÜLZ (Monate)
01-001	66	90	NSCLC	Keine	LK hochzervikal	3	GHB	RCTx	5,5	13,0
01-002	60	60	NSCLC	Keine	Multipel	>3	GHB 6/36 Gy	Keine	3	0,6
01-003	55	20	SCLC	Keine	Tonsille	1	Resektion	Chemotherapie	5,5	Lebt
01-004	52	<60	NSCLC	Keine	Keine	3	Resektion, GHB	Chemotherapie	5,5	18,6
01-005	57	<60	NSCLC	Keine	Multipel	1	Resektion	Keine	5,5	0,3
01-006	74	70	SCLC	Keine	Multipel	>3	GHB	Chemotherapie	3	8,1
01-007	66	90	NSCLC	MET-Ampl.	Keine	>3	GHB	Chemotherapie	5,5	2,7
01-008	54	90	NSCLC	Nicht geprüft	Ossär	>3	GHB	Chemotherapie	5,5	3,1
01-009	81	60	BRCA	her2neu+	Multipel	>3	GHB	Chemotherapie	7,7	3,4
01-010	63	90	NSCLC	-	Keine	1	RC 1x20 Gy	RCTx	9,4	2,5
01-011	56	80	RCC	-	Multipel	>3	GHB 21/36 Gy	Keine	3,4	0,8
01-012	86	70	Bronchial	-	Keine	>3	Keine	Unbekannt	3	0,9
01-013	65	70	Urothel-CA	-	Iliakaler LK	1	Resektion, GHB	Unbekannt	2,6	Unbekannt
01-014	51	50	NSCLC	Keine	Myelon/Spinal	>3	GHB 9/36 Gy	Chemotherapie	3	2,7
01-015	68	100	SCLC	Keine	LK systemisch	>3	GHB	Chemotherapie	3	14,7
01-016	82	80	BRCA	ER+/PR-	Multipel	1	Resektion, RC	Trastuzumab	15,1	21
01-017	48	100	NSCLC	Nicht geprüft	Keine	1	Resektion, GHB	Chemotherapie	14,8	3,5
01-018	63	100	NSCLC	Keine	Keine	1	SFS	RCTx	9,4	1,2
01-019	70	80	Urothel-CA	-	Keine	>3	GHB	Zystektomie	3,8	1,0
01-020	55	90	Melanom	-	Multipel	1	SFS	ICI, Chemotherapie	13,2	9,2
01-021	70	80	NSCLC	Keine	Ossär	>3	GHB	Chemotherapie, ICI	3	7,3
01-022	60	70	NSCLC	Keine	Keine	1	Keine	Chemotherapie	9,4	2,7
01-023	74	50	NSCLC	Unbekannt		3	Resektion	Keine	3	0,6
01-024	71	80	NSCLC	Keine	Keine	>3	Resektion, GHB	Keine	5,5	9,9
01-025	60	100	NSCLC	EGFR +	Keine	>3	Resektion	Gefitinib	9,4	Lebt
01-026	68	60	NSCLC	Keine	Ossär	>3	GHB	Chemotherapie	3	3,0
01-027	61	90	SCLC	Keine	Multipel	>3	GHB	Chemotherapie	3	2,8
01-028	51	90	NSCLC	EML4-ALK	Keine	2	Abgelehnt	Crizotinib, Alectinib	9,4	Lebt
01-029	54	80	NSCLC	Nicht geprüft	Keine	1	Resektion, SFS	Resektion	9,4	Lebt
01-030	60	70	Rektum-CA	K-RAS	Multipel	1	Resektion, SFS	Chemotherapie	3,1	5,0

### 4.3.1 Alter und Geschlecht

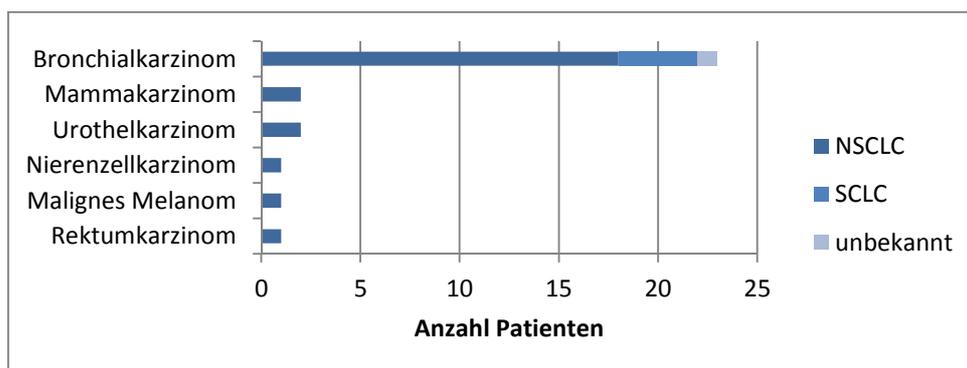
Von den zuerst eingeschlossenen 30 Patienten waren 12 weiblich (40%) und 18 männlich (60%), was der zu erwartenden Geschlechterverteilung entspricht (RKI, 2017). Das folgende Diagramm (Abbildung 8) teilt die Patienten in die vom DS-GPA festgelegten Altersgruppen ein und weist die jeweilige Geschlechterverteilung auf.



**Abbildung 8: Patientenalter zum Zeitpunkt des Einschlusses (n=30)**

### 4.3.2 Tumorentität

Die folgenden Abbildung (Abbildung 9) beschreibt die Verteilung der Tumorentitäten im Patientenkollektiv.



**Abbildung 9: Verteilung der Tumorentitäten im Patientenkollektiv (n=30)**

Bei 23 Patienten (77%) lag als Grunderkrankung ein Bronchialkarzinom vor. Damit liegt der Anteil höher als epidemiologisch zu vermuten gewesen wäre (etwa 50%) (Gavrilovic & Posner, 2005) und auch höher als im Originalreport zur Einführung des DS-GPA (Sperduto et al., 2012b).

Von den Bronchialkarzinompatienten waren 18 an einem NSCLC (78,3%) und 4 an einem SCLC (17,4%) erkrankt. Bei einem Patienten ist die Histopathologie unbekannt. Die Verteilung entspricht in etwa der im Originalreport von Sperduto et al. angegebenen Population (86,7% NSCLC).

Bei insgesamt 19 Patienten (63%) lag neben der Hirnmetastasierung auch eine extrakranielle Fernmetastasierung vor.

### 4.3.3 Karnofsky Performance Score

Das folgende Diagramm (Abbildung 10) informiert über die Verteilung des Karnofsky-Performance Status zum Zeitpunkt des Patienteneinschlusses. Es lässt sich erkennen, dass ein höheres Patientenalter bei Diagnose einer Hirnmetastasierung eher mit einem schlechteren Allgemeinzustand einhergeht.

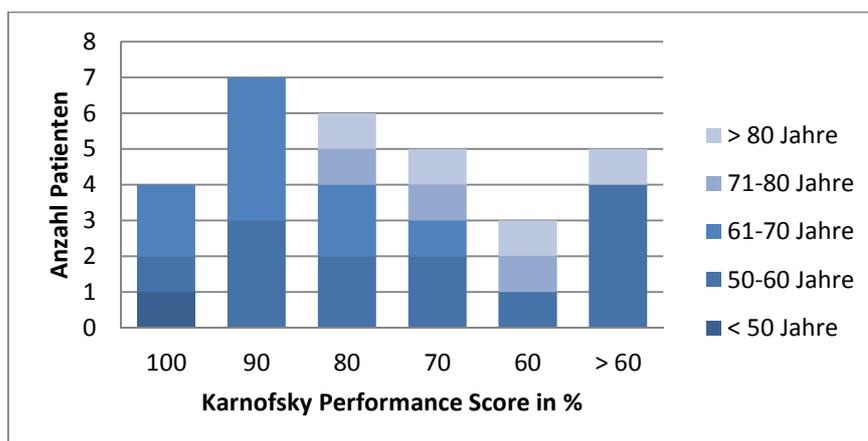
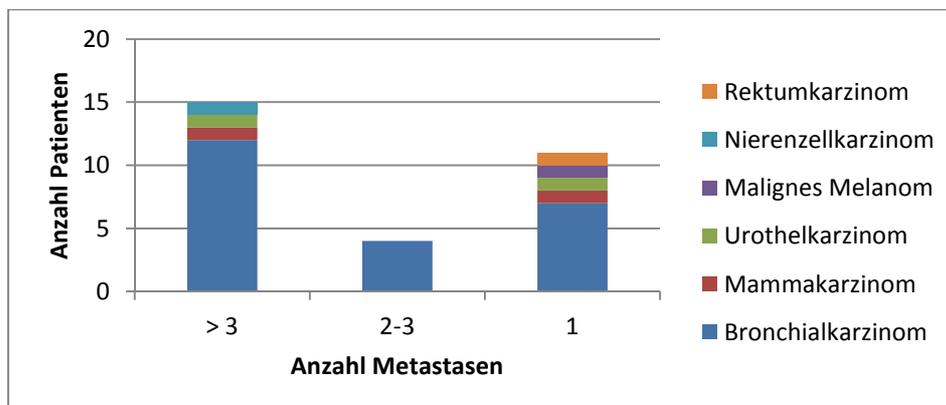


Abbildung 10: Karnofsky Performance Status (n=30)

### 4.3.4 Hirnmetastasierung

Die Erstdiagnose der Hirnmetastasierung wurde bei 26 Patienten (86,7%) mittels cMRT gestellt, jedoch wurde bei 11 Patienten die Größe der Metastase(n) nicht angegeben. Bei den verbliebenen vier Patienten wurde die Diagnose mittels cCT gestellt, sie wurden sämtlich notfallmäßig operativ reseziert. Bei drei dieser Patienten wurde postoperativ ein cMRT angefertigt, wobei bei Zweien erst hier neben der im cCT diagnostizierten und operierten Metastase noch weitere Metastasen gesehen wurden. Ein Patient starb vor Anfertigung eines cMRT.

Das folgende Diagramm (Abbildung 11) beschreibt die Anzahl der bei Erstdiagnose festgestellten Hirnmetastasen und deren primäre Entität.



**Abbildung 11: Verteilung der Anzahl von Hirnmetastasen (n=30)**

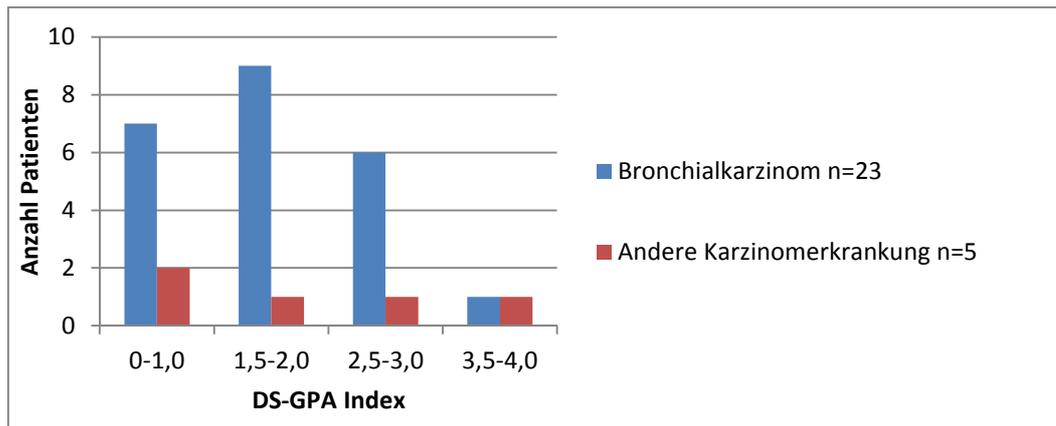
Bei 12 von 30 Patienten (40%) wurde die Diagnose bioptisch bzw. durch eine therapeutische Resektion bestätigt, bei den übrigen 60% wurde auf eine histologische Sicherung verzichtet.

#### 4.3.5 Latenzzeit von Diagnose bis zur Hirnmetastasierung

Bei 20 Patienten (66,6%) wurde die Hirnmetastasierung gleichzeitig mit der Diagnose des Primärtumors festgestellt. Bei sechs Patienten wurde die Hirnmetastasierung im Laufe des ersten Jahres nach Erstdiagnose der Karzinomerkrankung erkannt, in vier Fällen war die Latenzzeit größer als ein Jahr. Bei zwei der Patienten mit großer Latenzzeit wurde die Diagnose bioptisch gesichert.

#### 4.3.6 DS-GPA-Scoring Gruppen

Im Folgenden ist die Verteilung der Patienten in den vier Prognosegruppen des DS-GPA beschrieben (Abbildung 12). Hier sei unterschieden zwischen den 23 Patienten mit der Grunderkrankung eines Bronchialkarzinoms, welche den Großteil des Patientenkollektivs ausmachen und den 7 an anderen Karzinomerkrankungen leidenden Patienten. Zwei davon litten an einem Urothelkarzinom, welches sich nicht mittels DS-GPA einschätzen lässt, sondern nur mittels GPA Score.



**Abbildung 12: Verteilung der Patienten im DS-GPA Score (n=28)**

#### 4.3.7 Lost-to-follow-up

Von den 30 zunächst eingeschlossenen Patienten ging einer in der Nachbeobachtung verloren. Es handelte sich hier um einen am Urothelkarzinom leidenden Patienten im Alter von 65 Jahren mit einer singulären Hirnmetastase, die reseziert wurde. Der Patient lebte als Flüchtling in einer staatlichen Institution.

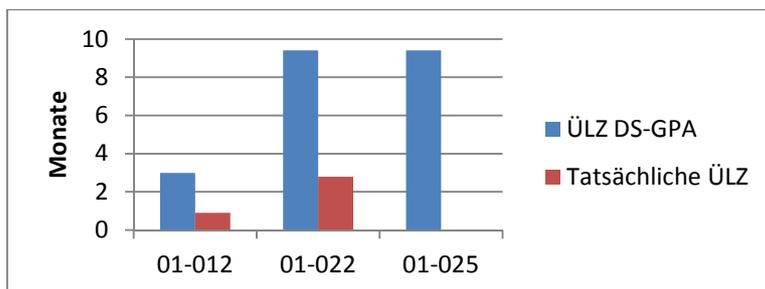
Der Anteil des Lost-to-follow-up Patienten am Patientenkollektiv beträgt 3%. Somit ist keine relevante Änderung der Ergebnisse zu erwarten (Dettori, 2011).

#### 4.3.8 Therapie der Hirnmetastasen

Die folgenden Abbildungen (Abbildung 13 bis Abbildung 16) unterteilen die Patienten in vier Gruppen: Patienten, die keine spezifische Therapie bezüglich der Hirnmetastasen außer Dexamethason erhalten haben, solche, die entweder Radiatio (Ganzhirnbestrahlung und/oder stereotaktische Bestrahlung) erhalten haben oder operiert wurden und die, die beiden interventionellen Therapien unterzogen wurden.

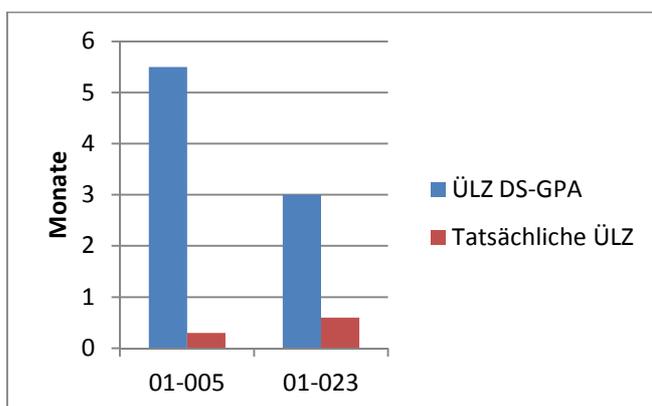
Von den hier ausgewerteten 30 Patienten haben drei (10%) außer einer Steroidtherapie keine Therapie bezüglich der Hirnmetastasen erhalten. Einer (01-12) hatte jegliche weitere Behandlung abgelehnt, ein weiterer (01-022) verstarb nach dem ersten Zyklus einer Chemotherapie aufgrund von septischen Komplikationen. Die dritte Patientin (01-025, NSCLC, EGFR+) wurde an einer

von multiplen Hirnmetastasen biopsiert, hatte die empfohlene GHB jedoch abgelehnt. Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung lebte diese Patientin noch.



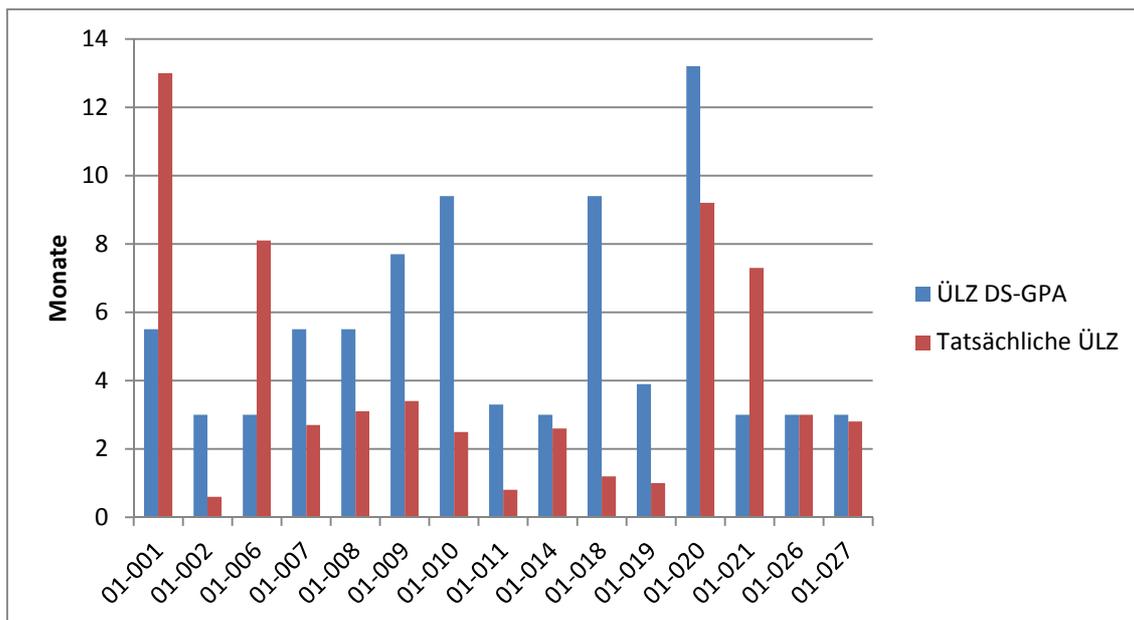
**Abbildung 13: Überlebenszeit mit Dexamethasontherapie (n=3)**

Zwei Patienten (01-005, 01-023) haben ausschließlich eine Operation erhalten und sind postoperativ rasch verstorben, bevor eine weitere Therapie eingeleitet werden konnte.



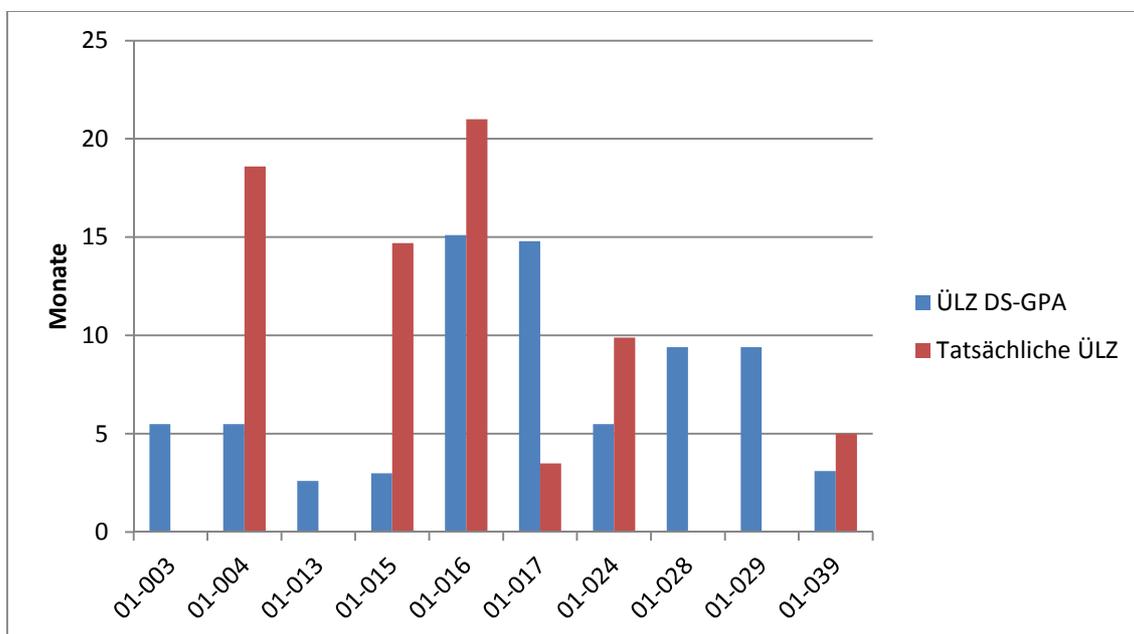
**Abbildung 14: Überlebenszeit mit solitärer Operation (n=2)**

Von den 15 (50%) ausschließlich bestrahlten Patienten erhielten drei eine stereotaktische Bestrahlung und 12 eine Ganzhirnbestrahlung. Letztere konnte in drei Fällen aufgrund eines zu schlechten Allgemeinzustands oder eines raschen Versterbens des Patienten nicht vollständig durchgeführt werden.



**Abbildung 15: Überlebenszeit mit Strahlentherapie (n=15)**

Zehn Patienten (30%) erhielten nach einer (Teil-)Resektion eine adjuvante Bestrahlung. Drei dieser Patienten leben zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch (01-003, 01-028, 01-029), einer war Lost-to-follow-up.



**Abbildung 16: Ü LZ mit kombinierter Strahlentherapie und Operation (n=10)**

#### 4.3.9 Charakterisierung der lebenden Patienten (n=4)

Auch wenn die vier noch lebenden Patienten in die statistische Analyse nicht mit eingegangen sind, bleibt folgendes zu erwähnen: Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung haben alle vier die vom DS-GPA geschätzte Überlebenszeit weit überschritten. Die Patienten sind wie folgt charakterisiert:

##### 55 Jahre, weiblich, SCLC, 1 große singuläre ICM, zervikale ECM

Eine zum Diagnosezeitpunkt 55-jährige weibliche Patientin, die aufgrund von neurologischen Symptomen (Hemiplegie der linken Körperhälfte) an einer singulären großen Metastase operiert wurde und erlitt perioperativ eine Zunahme der Hemiparese, weshalb sie auf einen KPS von 20% geschätzt wurde. Die Diagnose des kleinzelligen Lungenkarzinoms wurde nach der Operation gestellt. Als extrakraniale Metastasenlokalisierung ergab sich mittels PET-CT ein zervikaler Herd, der bioptisch aber nicht gesichert wurde. Die Patientin erhielt nach einer Ganzhirnbestrahlung eine Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid, anschließend wurde sie in eine experimentelle Studie (Immunmodulator MGN1703, IMPULSE) eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Datenerfassung hatte sie die geschätzte Überlebenszeit von 5,5 Monaten weit überschritten: >39 Monate.

##### 51 Jahre, weiblich, NSCLC EGFR+, >3 ICM, keine ECM

Die zum Diagnosezeitpunkt 51-jährige Patientin (KPS 100%) erkrankte an einem NSCLC, das in der molekulargenetischen Untersuchung EGFR-positiv war. Im Staging ergab sich keine extrakraniale Metastasierung, im ZNS wurden jedoch multiple Metastasen (>3) nachgewiesen und histologisch gesichert. Postoperativ wurde die Erstlinientherapie mit einem EGFR-Inhibitor (Gefitinib) begonnen und im Verlauf bei Progress auf andere, neuere EGFR-Inhibitoren umgestellt (zuletzt Osimertinib). Eine Ganzhirnbestrahlung wurde von der Patientin abgelehnt. Die geschätzte Überlebenszeit von 9,4 Monaten war bei Zwischenauswertung mit >18 Monaten schon nahezu doppelt so hoch.

##### 51 Jahre, weiblich, NSCLC, EML4-ALK+, zwei ICM, keine ECM

Bei dieser 51-Jährigen Patientin (KPS 90%) wurde ein NSCLC, EML4-ALK positiv, mit zwei Hirnmetastasen nachgewiesen. Die größere frontal gelegene

Metastase wurde operativ reseziert und mittels fraktionierter stereotaktischer Radiatio (40 Gray) nachbestrahlt, die zweite parietale Metastase mittels Radiochirurgie (20 Gray) behandelt. Anschließend erhielt die Patientin zur systemischen Erstlinienherapie Crizotinib, als etwa 6 Monate nach Diagnose der Verdacht einer kleinen neuen Hirnmetastase erhoben wurde. Die Therapie auf wurde das im ZNS aktivere Alectinib umgestellt. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung bestand eine stabile Erkrankungssituation. Die geschätzte Überlebenszeit von 9,4 Monaten war mit > 18 Monaten bereits weit überschritten.

#### 54 Jahre, männlich, NSCLC, solitäre ICM

Bei diesem Patienten war zu Beginn der Erkrankung ein Stadium T3 N2 M0 angenommen worden, weshalb nach neoadjuvanter Radiochemotherapie eine Oberlappenresektion erfolgte. Erst einige Monate postoperativ wurde aufgrund einer Wesensveränderung die Diagnose einer solitären Hirnmetastase gestellt, sie wurde operativ entfernt und mittels fraktionierter stereotaktischer Radiatio nachbehandelt. Seitdem war der Patient in kompletter Remission. Das zu Beginn durch den DS-GPA prognostizierte Überleben von 9,4 Monaten wurde bereits weit überschritten mit > 17 Monaten zur Zwischenauswertung.

#### **4.3.10 Charakterisierung der rasch verstorbenen Patienten**

Die hier beschriebenen Patienten haben die erwartete Überlebenszeit deutlich unterschritten, sind allerdings an von der Hirnmetastasierung unabhängigen Komplikationen verstorben.

#### 60 Jahre, männlich, NSCLC, singuläre ICM, ECM

Dieser Patient (KPS 100%) verstarb 2,7 Monate nach Erstdiagnose der Karzinomerkrankung an einer schweren Sepsis in der Zytopenie des 3. Zyklus Chemotherapie (Carboplatin, Paclitaxel). Die Hirnmetastase war singulär und punktförmig, nach DS-GPA war die erwartete Überlebenszeit 9,4 Monate. Eine Therapie bezüglich der Hirnmetastase war nicht erfolgt.

### 63 Jahre, männlich, NSCLC, singuläre ICM, ECM

Die singuläre Hirnmetastase des Patienten (KPS 100%) wurde stereotaktisch bestrahlt. Der Patient war hierzu stationär aufgenommen worden und verstarb währenddessen an einer massiven Hämoptoe, die 1,2 Monate nach Erstdiagnose zum Tod führte. Die erwartete Überlebenszeit war 9,4 Monate.

## 4.4 Statistische Auswertung

Vor Sichtung der statistischen Ergebnisse sei darauf hingewiesen, dass die vorgestellte Patientengruppe zu klein ist, um eine valide Beurteilung vorzunehmen. Die Präsentation der Statistik dient zur Anschauung der Durchführbarkeit.

### 4.4.1 Matrix zur Datenerfassung und Auswertung

Zur Erfassung der erhobenen Daten wurde eine Matrix entworfen. Nach Eintrag der relevanten Patientenmerkmale wird automatisch der DS-GPA Index und die prognostizierte mediane Überlebenszeit kalkuliert. Mit Eintrag des Todeszeitpunktes erfolgt zeitgleich die statistische Auswertung durch die Matrix.

### 4.4.2 Kaplan-Meier-Plot

In Abbildung 17 ist die tatsächlich erreichte Überlebenszeit der Patienten mittels Kaplan-Meier-Plot aufgeführt. Vier der Patienten lebten zum Erfassungszeitpunkt und wurden zensiert. Vergleichend ist die prognostizierte Überlebenszeit aufgeführt.

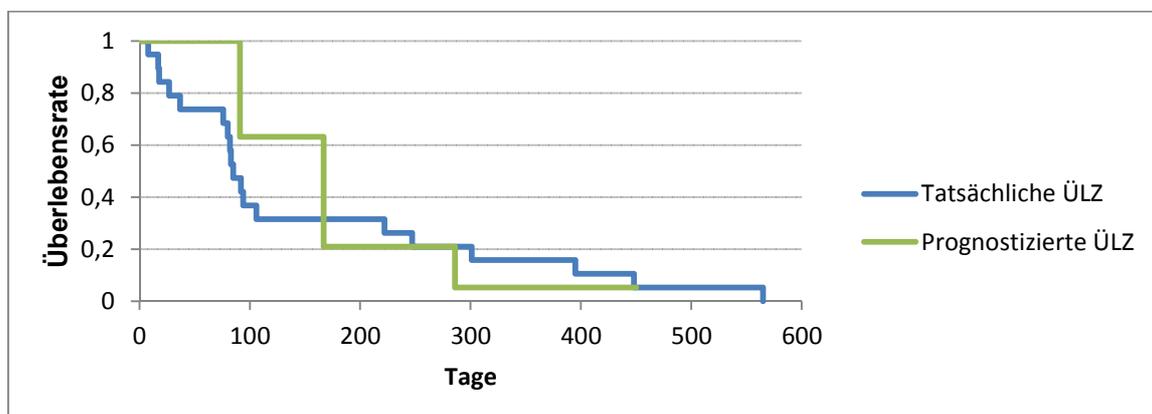


Abbildung 17: Vergleich zwischen prognostizierter und tatsächlicher ÜLZ

### 4.4.3 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

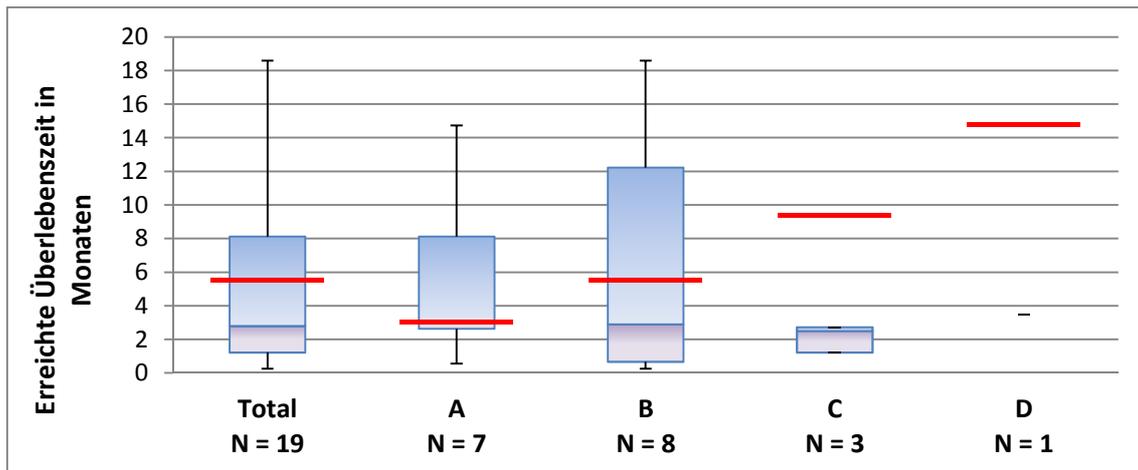
Von den 30 eingeschlossenen Patienten konnten zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung 24 ausgewertet werden: Vier Patienten lebten, zwei litten an einem Urothelkarzinom. Dieses ist mittels GPA, aber nicht mittels DS-GPA einzuschätzen. Mit den hier gewonnenen Daten der ersten 30 in das Register eingeschlossenen Patienten ergeben sich für sämtliche diagnosespezifische Subgruppen jeweils p-Werte  $>0,05$ . Die angenommene Nullhypothese, dass der DS-GPA valide ist, kann damit nicht verworfen werden. Es kann sich auch um einen Fehler zweiter Art handeln, bei dem eine falsche Nullhypothese als richtig angenommen wird. Zu beachten ist, dass nur die Subgruppen der Patienten, die an einem Bronchialkarzinom erkrankt sind ( $n=19$ ), sinnvolle Gruppengrößen ergeben.

**Tabelle 9: Wilcoxon-Test der Scoring-Gruppen (Bronchialkarzinom)**

GPA Class	Total	A	B	C	D
<b>N</b>	19	7	8	3	1
<b>Mediane Prognose (Monate)</b>	5,5	3	5,5	9,4	14,8
<b>Erreichte ÜLZ (Monate)</b>	2,80	3,03	2,89	2,50	3,49
<b>Wilcoxon-Test (p-Wert)</b>	0,328	0,299	0,398	0,163	0,399

In Tabelle 9 ist der prognostizierte und tatsächliche Median für jede Scoring-Gruppe beim Bronchialkarzinom aufgeführt. Dabei liegt der erreichte Median in jeder Gruppe unter dem prognostizierten. Insbesondere in Scoring-Gruppe C kann dies damit zusammenhängen, dass 4 der 7 Patienten in dieser Gruppe zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung noch lebten und nicht in die Berechnung mit eingegangen sind.

In Abbildung 18 ist in Form eines Box-Whisker-Plots für die Subgruppe der Bronchialkarzinompatienten der prognostizierte (rote Balken) sowie der tatsächlich errechnete Median der jeweiligen Scoring-Gruppe dargestellt.



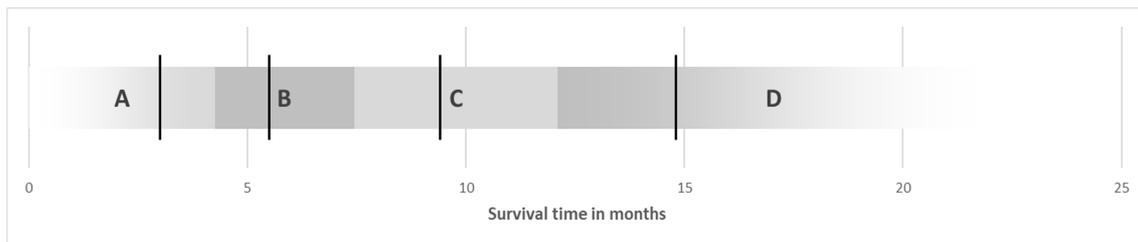
**Abbildung 18: Box-Whisker-Plot der Scoring-Gruppen (Bronchialkarzinom)**

Auffällig in Form der langen Antennen ist die weite Streuung um den Median in den Scoring-Gruppen A (minimal 0,6 und maximal 14,7 Monate) und B (minimal 0,6 und maximal 18,6 Monate). Drei von den vier zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung noch lebenden Patienten, die nicht in den Plot mit eingegangen sind, befanden sich in der Scoring-Gruppe C und haben die prognostizierte Überlebenszeit weit überschritten, sodass hier auch von einer hohen Streuung (minimal 1,2 und maximal >18 Monate) um den prognostizierten Median auszugehen ist. Zu Scoring-Gruppe D kann keine sinnvolle Aussage getroffen werden.

#### 4.4.4 Zuverlässigkeit der Prognoseschätzung

Um die Zuverlässigkeit des DS-GPA im klinischen Setting zu beschreiben wurde eine tabellarische Übersicht aller Patienten mit diagnostizierten Hirnmetastasen angefertigt. In dieser Übersicht ist jeweils die dem Patienten zugeordnete Scoring-Gruppe (A, B, C, D) zusammen mit dem entsprechend prognostizierten Überlebenszeit-Median und die tatsächliche Überlebenszeit in Monaten aufgeführt. Auf Basis der angegebenen Mediane wurden Zeiträume definiert, innerhalb derer sich die tatsächliche Überlebenszeit befinden muss, damit die Prognose des DS-GPA als zuverlässig erachtet werden kann. Da kein den Medianen zugehöriges Streumaß publiziert ist, wurden die Grenzen dieser Zeiträume mithilfe linearer Interpolation zwischen den Medianen ermittelt, so

dass sich beispielsweise für die Gruppe der an Lungenkrebs erkrankten Patienten folgende Zeiträume ergaben



**Abbildung 19: Berechnete Zeiträume bei Lungenkarzinom, visuelle Ansicht**

**Tabelle 10: Berechnete Zeiträume bei Lungen-CA, tabellarische Ansicht**

Zeitraum Klasse A	0 bis 4,25 Monate
Zeitraum Klasse B	4,25 bis 7,45 Monate
Zeitraum Klasse C	7,45 bis 12,1 Monate
Zeitraum Klasse D	12,1 bis $\infty$ Monate

Die visuelle bzw. tabellarische Übersichten in Abbildung 19 und Tabelle 10, geben Auskunft darüber, ob der individuell angewandte DS-GPA Index nach diesen Kriterien eine adäquate Prognose über die Überlebenszeit angegeben hat oder nicht.

In Tabelle 11 ist für alle 28 mithilfe des DS-GPA eingeteilten Patienten dargestellt, ob die Prognose nach der o.g. Methode zuverlässig geschätzt werden konnte. Hierbei zeigte sich, dass nur bei 5 (01-002, 01-011, 01-014, 01-026, 01-027), der 28 Patienten, entsprechend 17,9%, die Prognose als zutreffend gewertet wird. Dabei wurde bei 12 Patienten die Prognose unterschätzt, bei 11 Patienten überschätzt.

**Tabelle 11: Schätzung der Prognose als wahr/falsch (n=28) mit visueller Deviation**

SID	Karzinomdiagnose	DS-GPA	GPA Klasse	Prognose in Monaten		ÜLZ	Adäquatheit	Deviation					
				Score Wert	Median			Umfang	Monate	0	5	10	15
01-001	Bronchialkarzinom	1,5	B	5,5	4,25 - 7,45	13,0	FALSCH						
01-002	Bronchialkarzinom	0,5	A	3	0 - 4,25	0,6	WAHR						
01-003	Bronchialkarzinom	1,5	B	5,5	4,25 - 7,45	#NV	FALSCH						
01-004	Bronchialkarzinom	2	B	5,5	4,25 - 7,45	18,6	FALSCH						
01-005	Bronchialkarzinom	1,5	B	5,5	4,25 - 7,45	0,3	FALSCH						
01-006	Bronchialkarzinom	0,5	A	3	0 - 4,25	8,1	FALSCH						
01-007	Bronchialkarzinom	2	B	5,5	4,25 - 7,45	2,7	FALSCH						
01-008	Bronchialkarzinom	1,5	B	5,5	4,25 - 7,45	3,1	FALSCH						
01-009	Mammakarzinom	2	B	7,7	5,55 - 11,4	3,4	FALSCH						
01-010	Bronchialkarzinom	3	C	9,4	7,45 - 12,1	2,5	FALSCH						
01-011	Nierenzellkarzinom	1	A	3,3	0 - 5,3	0,8	WAHR						
01-012	Bronchialkarzinom	1,5	B	5,5	4,25 - 7,45	0,9	FALSCH						
01-014	Bronchialkarzinom	0,5	A	3	0 - 4,25	2,6	WAHR						
01-015	Bronchialkarzinom	1	A	3	0 - 4,25	14,7	FALSCH						
01-016	Mammakarzinom	2,5	C	15,1	11,4 - 20,2	21,0	FALSCH						
01-017	Bronchialkarzinom	4	D	14,8	12,1 - 300	3,5	FALSCH						
01-018	Bronchialkarzinom	3	C	9,4	7,45 - 12,1	1,2	FALSCH						

01-020	Malignes Melanom	4	D	13,2	11 - 300	9,2	FALSCH	
01-021	Bronchialkarzinom	0,5	A	3	0 - 4,25	7,3	FALSCH	
01-022	Bronchialkarzinom	3	C	9,4	7,45 - 12,1	2,7	FALSCH	
01-023	Bronchialkarzinom	1,5	B	5,5	4,25 - 7,45	0,6	FALSCH	
01-024	Bronchialkarzinom	1,5	B	5,5	4,25 - 7,45	9,9	FALSCH	
01-025	Bronchialkarzinom	2,5	C	9,4	7,45 - 12,1	#NV	FALSCH	
01-026	Bronchialkarzinom	0	A	3	0 - 4,25	3,0	WAHR	
01-027	Bronchialkarzinom	1	A	3	0 - 4,25	2,8	WAHR	
01-028	Bronchialkarzinom	3	C	9,4	7,45 - 12,1	#NV	FALSCH	
01-029	Bronchialkarzinom	3	C	9,4	7,45 - 12,1	#NV	FALSCH	

## 5 Diskussion

### 5.1 Registerinitiierung und -durchführung

Das PEGPA Register soll den auf retrospektiven Daten basierenden DS-GPA, welcher zur Schätzung der medianen Überlebenszeit hirnmetastasierter Patienten dient, prospektiv validieren, d.h. auf seine prognostische Relevanz überprüfen. Das Ziel dieser Arbeit lag in der Etablierung des PEGPA Registers. Das Studienprotokoll und die Case Report Forms sowie eine Matrix zur Erfassung der Patientendaten und direkter statistischen Auswertung wurden erstellt. Nach Erhalt des positiven Ethikvotums konnte die Registerstudie PEGPA initiiert werden und erste Patienten wurden eingeschlossen. Die Erfassung der Einschluss- sowie der Abschlussvisite über den zuletzt behandelnden Arzt zeigte sich problemlos durchführbar. Die Berechnung des korrekten DS-GPA Index und die Erfassung der tatsächlich erreichten Überlebenszeit für das Register ist also zuverlässig möglich. Die Erhebung der Zwischenvisite, insbesondere die Erfassung der Fragebögen bezüglich der Lebensqualität, war dagegen schwierig. Hier konnten keine sinnvollen Daten gewonnen werden. Zum einen lag dies an der Compliance der Patienten, die Fragebögen auszufüllen. Zum anderen war es unzuverlässig, die Daten wie im Protokoll vorgesehen über einen auswärtigen Behandler zu erheben (Hausarzt, anderes Krankenhaus, Palliativteam). Im Zuge eines Änderungsantrages für eine kommende Studienphase sollten die Patienten zur Zwischenvisite an das Studienzentrum einbestellt werden.

Die Anzahl der Probanden ( $n=30$ ) war für die Zwischenauswertung auch in Anbetracht der Menge der zu vergleichenden Subgruppen (DS-GPA-Klassen nach Subgruppen) sehr klein gewählt. Die durch diese kleinen Gruppengrößen entstandenen statistischen Werte sind fehleranfällig und nicht ausreichend, um den DS-GPA prospektiv zu validieren. Hierzu wäre eine Erhöhung der Teilnehmer notwendig. Die Zwischenauswertung kann somit nur zur Demonstration der Durchführbarkeit und Darstellung der statistischen

Auswertung, insbesondere des unter 4.4.4 beschriebenen Tests bzgl. der Zuverlässigkeit der Prognoseschätzung dienen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit stellen eine Grundlage für die Fortführung des Registers dar.

## 5.2 Klinische Relevanz

In einer an der Universitätsklinik Marburg mittels Cox-Regression durchgeführten retrospektiven Analyse von 229 zwischen 2005 und 2014 operativ therapierten Patienten wurde demonstriert, dass in dieser Patientengruppe die deutlich ältere RPA-Klassifikation die mediane Überlebenszeit genauer vorhersagen konnte als der modernere DS-GPA Score (Pojskic et al., 2017). Das beobachtete mediane Überleben war zusätzlich insgesamt länger als in der Originalpublikation von Gaspar et al, 1997 (11 Monate sowohl für RPA Klassen I und II vs. 7,1 bzw. 4,2 Monate und 4 Monate für Klasse III vs. 2,3 Monate). Dies wird auf die medizinische Entwicklung zurückgeführt, insbesondere auf eine bessere Kontrolle der systemischen Erkrankung. Anzumerken ist, dass auch Patienten mit Keimzelltumoren und Chloromen, d.h. extramedullären Absiedlungen myeloischer Neoplasien, eingeschlossen wurden.

Wie in Tabelle 11 dargestellt, konnte in dieser Arbeit die mithilfe des DS-GPA Scores errechnete Überlebenszeit nur für 17,9% der Patienten zuverlässig prognostiziert werden. Für 82,1% der Patienten war sie zum Teil auch stark abweichend. Eine therapeutische Entscheidung, z.B. in Form einer Anpassung der Therapieintensität in der täglichen Praxis, anhand der über den DS-GPA ermittelten Prognose zu treffen erscheint aufgrund der erheblichen Abweichungen problematisch. Dennoch ist es erwiesen, dass die den DS-GPA Index definierenden Patientenmerkmale (Alter, Karnofsky, Ausbreitung des Primarius bzw. extrakranialer Metastasen) prognostisch relevant sind. Die vollständige Erfassung dieser Patientendaten mittels PEGPA Register kann zur klinischen Entscheidungsfindung beitragen.

Die klinische Implikation des DS-GPA in der täglichen Praxis wurde hier nicht untersucht. In einer retrospektiven Analyse von 590 zwischen 2011 und 2018 in Norwegen diagnostizierten Patienten wurde gezeigt, dass der DS-GPA keine

Hilfe zur präoperativen Identifikation von Patienten mit minimalem Nutzen durch eine Operation von Hirnmetastasen war (Winther et al., 2021). Dies lag auch daran, dass der DS-GPA Index präoperativ aufgrund fehlender Daten in 54% der Fälle nicht kalkuliert werden konnte (fehlende Histologie 20%, Karzinom nicht im DS-GPA impliziert 11%, kein extrakranieller Metastasenstatus vorliegend 17%, Mutationsstatus nicht vorliegend 41%). Die fehlende Verfügbarkeit des DS-GPA Index zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung limitierte den Benefit zur Festlegung der Therapieintensität in der täglichen Praxis erheblich. Der nicht diagnosespezifische, ältere GPA konnte zwar in 92% der Patienten erhoben werden und differenzierte gut unter den vier Prognosegruppen, aber das geschätzte Überleben war in allen vier Prognosegruppen deutlich niedriger als in der Realität (2,6 vs. 6,7 Monate für Gruppe 1, 3,8 vs. 10,4 Monate für Gruppe 2, 6,9 vs. 40,4 Monate für Gruppe 3 und 11 vs. 102,5 Monate für Gruppe 4). Erklärend hierfür wird der medizinische Fortschritt der interdisziplinären Tumorthherapie angegeben (vgl. obige Diskussion der Arbeit von Pojskic et al., 2017). Zusätzlich waren Patienten, die für ein operatives Vorgehen selektiert wurden, meist jünger und in einem besseren Allgemeinzustand oder hatten nur eine oder wenige Hirnmetastasen. Da die korrekte Erhebung des DS-GPA Index eine vollständige Erfassung von definierten Patientenmerkmalen voraussetzt, könnte der Einschluss in das PEGPA-Register zeitgleich zur Anmeldung in einer interdisziplinären bzw. neuroonkologischen Tumorkonferenz am Behandlungszentrum als Qualitätsmerkmal angesehen werden. Es wäre sichergestellt, dass die relevanten, prognosebestimmenden Parameter erfasst wurden und als Diskussionsgrundlage für eine fundierte therapeutische Entscheidung vorliegen. Auch bei Patienten mit notfallmäßiger Therapieindikation, die also in der Regel nicht primär in einer Tumorkonferenz besprochen werden können, kann die möglichst umfassende Erhebung der PEGPA-Parameter vor Therapieeinleitung ein Instrument zur Qualitätskontrolle und Richtschnur für kluge Entscheidungen darstellen.

### 5.3 Rolle neuer Therapien bei der Prognoseprädiktion

Die für die Entwicklung des DS-GPA erfassten Daten wurden an Patienten erhoben, die in der Zeit zwischen Juni 1993 und Januar 2010 diagnostiziert und behandelt wurden (Sperduto et al., 2012). In den letzten Jahren wurden mit der Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren sowie den zielgerichteten Substanzen wie beispielsweise den Tyrosinkinaseinhibitoren, neue effektive Therapeutika entwickelt, die auch für Patienten mit Hirnmetastasen relevant sind (Jindal & Gupta, 2018). Auch die Entwicklung in der Strahlentherapie, insbesondere der Einsatz der stereotaktischen Radiotherapie, verspricht eine gezieltere und nebenwirkungsärmere Option.

Somit ist es fraglich, ob die Schätzung der medianen Überlebenszeit mittels DS-GPA für Patienten, die mit neuen Therapiemodalitäten behandelt werden, zuverlässig ist. Die Ergebnisse der o.g. norwegischen Studie, in der die reale Überlebenszeit deutlich höher war als die prognostizierte, unterstützt diese These (Winther et al., 2021). Die Patienten wurden zwischen 2011 und 2018 rekrutiert.

Die in dieser Arbeit erfassten Patienten wurden zwischen 2015 und 2017 diagnostiziert. Zwei 51-jährige, an NSCLC erkrankte Patientinnen (01-025 und 01-028) wurden aufgrund einer EGFR-Mutation bzw. einer EML4-ALK-Translokation mittels spezifischen Tyrosinkinaseinhibitoren therapiert. Beide hatten zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung die mithilfe des DS-GPA Index geschätzte Überlebenszeit weit überschritten, die Schätzung war also nicht zuverlässig.

Da der erhebliche Einfluss dieser zwei Treibermutation auf das Überleben bereits früh erkannt wurde (Sperduto et al., 2016), wurde mittels retrospektiv erhobener Daten von 2186 hirnmetastasierten Patienten, die zwischen 2006 und 2014 diagnostiziert wurden, der „lung-molGPA“ entwickelt: Ein diagnosespezifischer Score für Lungenkrebs mit Hirnmetastasierung mithilfe von molekularen Markern (Sperduto et al., 2017). Allerdings werden im lung-molGPA nur zwei der inzwischen fünf bekannten Treibermutationen (Tabelle 1) berücksichtigt. Außerdem war mit Osimertinib die dritte und deutlich wirksamere Generation von EGFR-Inhibitoren, welche die häufige Resistenzmutation T790M umgeht, noch nicht zugelassen (Yang et al., 2017).

Der Einfluss von vielen neuen Therapiemodalitäten, insbesondere auch der neuen Immuntherapien (siehe 1.5.4.2), ist leider bisher weder im DS-GPA noch im lung-molGPA berücksichtigt.

Wie auch in den beiden oben genannten Studien (Pojskic et al., 2017; Winther et al., 2021) basieren auch alle weiteren Publikationen zur externen Validierung des DS-GPA auf retrospektiven Daten. Meist schließen sie auch nur spezifische Patientengruppen ein:

In einer retrospektiven Erfassung von 412 europäischen Patienten, die zwischen 1983 und 2011 diagnostiziert wurden, wurde der DS-GPA Score als valide gewertet. Je höher der Indexwert des Patienten lag, desto länger war das mediane Überleben (Nieder et al, 2012). Es fiel allerdings auf, dass auch in den zwei günstigen Prognosegruppen manche Patienten weniger als 3 Monate lebten. Überdies wurde auch bei Patienten aus den ungünstigen Prognosegruppen teilweise ein Überleben von mehr als 12 Monaten dokumentiert, was die Schwierigkeit der Überlebenseinschätzung demonstriert. Kritisch anzumerken ist, dass auch 211 Patienten (51%) aus den 1980er und 90er Jahren eingeschlossen wurden.

Eine retrospektive Analyse von 251 am MD Anderson Cancer Center behandelten Patienten, die zwischen 2003 und 2010 diagnostiziert wurden und initial mit SRT behandelt wurden, bestätigte ebenfalls die erwartete Verteilung des DS-GPA Index in der Kaplan-Meier-Analyse (Likhacheva et al., 2012).

In einer weiteren retrospektiven Erfassung, welche den DS-GPA Score als valide gewertet hat, wurden 164 Patienten eingeschlossen, die zwischen 1997 und 2012 mittels SRT und/oder WBRT therapiert wurden (Woody et al., 2018). Bei allen Patienten lag die Erstdiagnose eines NSCLC mit 1-3 Hirnmetastasen vor.

Karlsson et al., 2021, zeigten in einer norwegischen retrospektiven Studie einen Anstieg des medianen Überlebens zwischen 2006 und 2018 von 2 auf 4 Monate bei 2140 hirnmetastasierten NSCLC-Patienten. Diese wurden mit Strahlentherapie behandelt. Der Anteil der mit stereotaktischer Radiotherapie behandelten Patienten stieg dabei über die Jahre erheblich (19% zwischen 2006-2014, 45% zwischen 2015-2018), was den Paradigmenwechsel in der Therapie von hirnmetastasierten Patienten verdeutlicht. Das Überleben für die verbliebenen, mit WBRT therapierten Patienten, blieb allerdings unabhängig

vom Behandlungsjahr gleichbleibend schlecht bei 3 Monaten. 50% dieser Patienten starben bereits innerhalb der ersten 90 Tage und hatten nur einen kleinen Benefit von dieser zeitintensiven und nebenwirkungsreichen Therapie. Nur bei 1496 der 2140 Patienten konnte anhand der vorhandenen Daten retrospektiv ein DS GPA-Index kalkuliert werden. Das stellt wie bei Winther et al., 2021, den Nutzen in der täglichen Praxis aufgrund fehlender Verfügbarkeit in Frage.

Auch von den in dieser Arbeit erfassten Patienten starben 3/12 nur mit WBRT behandelten Patienten vor Beendigung der Therapie.

Die zuerst genannten drei Publikationen schließen Patienten ein, die zum selben Zeitraum therapiert wurden wie die, anhand derer der DS-GPA entwickelt wurde. Die zuletzt genannte norwegische Studie schließt zum Teil Patienten ein, die später behandelt wurden und zeigt bereits einen signifikanten Anstieg des Überlebens im Beobachtungszeitraum bei strahlentherapierten NSCLC-Patienten. Dies unterstützt den Schluss, dass der Score mit neu entwickelten Therapiemodalitäten für die aktuell diagnostizierten Patienten nicht zuverlässig ist.

## 5.4 Konklusion

Das PEGPA-Register schließt prospektiv Patienten ein, welche bereits mit neuen Therapiestandards behandelt werden. So könnte es hilfreich sein, die Frage nach der Validität des DS-GPA für diese Patienten zu beantworten.

Würde der Einschluss in das Register notwendig sein zur Anmeldung für eine Tumorkonferenz am Zentrum, könnten alle Patienten aus den behandelnden Fachrichtungen mit allen primären Entitäten eingeschlossen werden. Das Register könnte als ein etabliertes Instrument zur Qualitätssicherung dienen. Vorteilhaft ist auch, dass in der Einschlussvisite bereits zusätzliche Informationen gewonnen werden, z.B. der Mutationsstatus (insbesondere auch die Treibermutationen) und auch die Größe und Anzahl der Metastasen. So können neue Daten für diese Patientengruppe gewonnen werden, um eventuell weitere prognostisch relevante Parameter zu identifizieren.

## 6 Literaturverzeichnis

- Ameku, K., & Higa, M. (2020). Complete Remission of Multiple Brain Metastases in a Patient with EGFR -Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with First-Line Osimertinib without Radiotherapy . *Case Reports in Oncological Medicine*. <https://doi.org/10.1155/2020/9076168>
- Auperin, A., Arriagada, R., Pignon, J. P., Le Pechoux, C., Gregor, A., Stephens, R. J., ... Aisner, J. (1999). Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *The New England Journal of Medicine*, *341*(7), 476–484.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM199908123410703>
- Borgelt, B., Gelber, R., Kramer, S., Brady, L. W., Chang, C. H., Davis, L. W., ... Hendrickson, F. R. (1980). The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *6*, 1–9.  
[https://doi.org/10.1016/0360-3016\(80\)90195-9](https://doi.org/10.1016/0360-3016(80)90195-9)
- Brastianos, P. K., Carter, S. L., Santagata, S., Cahill, D. P., Taylor-Weiner, A., Jones, R. T., ... Hahn, W. C. (2015). Genomic Characterization of Brain Metastases Reveals Branched Evolution and Potential Therapeutic Targets. *Cancer Discovery*, *5*(11), 1164–1177.  
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0369>
- Buccheri, G., Ferrigno, D., & Tamburini, M. (1996). Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *European Journal of Cancer Part A*, *32*, 1135–1141. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(95\)00664-8](https://doi.org/10.1016/0959-8049(95)00664-8)
- Camidge, D. R., Kim, H. R., Ahn, M. J., Yang, J. C. H., Han, J. Y., Hochmair, M. J., ... Popat, S. (2020). Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor–Naive ALK-Positive Non–Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. In *Journal of Clinical Oncology*.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.20.00505>
- Carbone, D. P., Reck, M., Paz-Ares, L., Creelan, B., Horn, L., Steins, M., ... Socinski, M. A. (2017). First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non–

- Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1613493>
- Carson, K. A., Grossman, S. A., Fisher, J. D., & Shaw, E. G. (2007). Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS consortium phase I and II clinical trials. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25, 2601–2606.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.1661>
- Chao, J. H., Phillips, R., & Nickson, J. J. (1954). Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer*, 7(4), 682–689.
- Chao, S. T., De Salles, A., Hayashi, M., Levivier, M., Ma, L., Martinez, R., ... Sahgal, A. (2018). Stereotactic Radiosurgery in the Management of Limited (1-4) Brain Metastases. *Neurosurgery*, 83(3), 345–353.  
<https://doi.org/10.1093/neuros/nyx522>
- Crinò, L., Bronte, G., Bidoli, P., Cravero, P., Minenza, E., Cortesi, E., ... Delmonte, A. (2019). Nivolumab and brain metastases in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*.  
<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.12.025>
- Delattre, J. Y., Krol, G., Thaler, H. T., & Posner, J. B. (1988). Distribution of brain metastases. *Archives of Neurology*, 45(7), 741–744.
- Dettori, J. R. (2011). Loss to follow-up. *Evidence-Based Spine-Care Journal*, 2(1), 7–10. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267080>
- Drilon, A., Oxnard, G. R., Tan, D. S. W., Loong, H. H. F., Johnson, M., Gainor, J., ... Subbiah, V. (2020). Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer . *New England Journal of Medicine*.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2005653>
- Drilon, A., Siena, S., Dziadziuszko, R., Barlesi, F., Krebs, M. G., Shaw, A. T., ... Doebele, R. C. (2020). Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *The Lancet Oncology*. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30690-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30690-4)
- Felsberg, J., & Reifenberger, G. (2000). Neuropathologie und molekulare Grundlagen von Metastasen im zentralen Nervensystem. *Der Onkologe*, 6(10), 919–929. <https://doi.org/10.1007/s007610070037>
- Franchino, F., Rudà, R., & Soffietti, R. (2018). Mechanisms and Therapy for

- Cancer Metastasis to the Brain. *Frontiers in Oncology*, 8, 161.  
<https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00161>
- Gaspar, L., Scott, C., Rotman, M., Asbell, S., Phillips, T., Wasserman, T., ... Byhardt, R. (1997). Recursive Partitioning Analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 37, 745–751. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(96\)00619-0](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(96)00619-0)
- Gavrilovic, I. T., & Posner, J. B. (2005). Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol*, 75, 5–14. <https://doi.org/10.1007/s11060-004-8093-6>
- Giglio, P., & Gilbert, M. R. (2003). Cerebral radiation necrosis. *Neurologist*. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000080951.78533.c4>
- Goldberg, S. B., Gettinger, S. N., Mahajan, A., Chiang, A. C., Herbst, R. S., Sznol, M., ... Kluger, H. M. (2016). Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30053-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30053-5)
- Goldberg, S. B., Schalper, K. A., Gettinger, S. N., Mahajan, A., Herbst, R. S., Chiang, A. C., ... Kluger, H. M. (2020). Pembrolizumab for management of patients with NSCLC and brain metastases: long-term results and biomarker analysis from a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30111-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30111-X)
- Greenberg H, Chandler WF, S. H. (1999). Brain metastasis. In *Brain tumors* (pp. 299–331).
- Hanna, N., Johnson, D., Temin, S., Baker, S., Brahmer, J., Ellis, P. M., ... Masters, G. (2017). Systemic therapy for stage IV non–small-cell lung cancer: American Society of clinical oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.6065>
- Hauser, C. A., Stockler, M. R., & Tattersall, M. H. N. (2006). Prognostic factors in patients with recently diagnosed incurable cancer: a systematic review. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 14(10), 999–1011. <https://doi.org/10.1007/s00520-006-0079-9>

- Hendriks, L. E. L., Henon, C., Auclin, E., Mezquita, L., Ferrara, R., Audigier-Valette, C., ... Besse, B. (2019). Outcome of Patients with Non–Small Cell Lung Cancer and Brain Metastases Treated with Checkpoint Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.02.009>
- Herman, S. T. (2002). Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology*, 59(9 Suppl 5), S21-6.
- Hida, T., Nokihara, H., Kondo, M., Kim, Y. H., Azuma, K., Seto, T., ... Tamura, T. (2017). Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30565-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30565-2)
- Hjermstad, M. J., Fossa, S. D., Bjordal, K., & Kaasa, S. (1995). Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *Journal of Clinical Oncology*, 13(5), 1249–1254. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.5.1249>
- Hodi, F. S., O'Day, S. J., McDermott, D. F., Weber, R. W., Sosman, J. A., Haanen, J. B., ... Urba, W. J. (2010). Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England Journal of Medicine*, 363(8), 711–723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>
- Hussain, A., Brown, P. D., Stafford, S. L., & Pollock, B. E. (2007). Stereotactic radiosurgery for brainstem metastases: Survival, tumor control, and patient outcomes. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 67(2), 521–524. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.08.081>
- Iuchi, T., Shingyoji, M., Sakaida, T., Hatano, K., Nagano, O., Itakura, M., ... Iizasa, T. (2013). Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.08.016>
- Jindal, V., & Gupta, S. (2018). Expected Paradigm Shift in Brain Metastases Therapy—Immune Checkpoint Inhibitors. *Molecular Neurobiology*. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-0905-3>
- Kalkanis, S. N., Kondziolka, D., Gaspar, L. E., Burri, S. H., Asher, A. L., Cobbs, C. S., ... Linskey, M. E. (2010). The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J.Neurooncol.*, 96, 33–43.

- Kamath, S. D., & Kumthekar, P. U. (2018). Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Central Nervous System (CNS) Metastatic Disease. *Frontiers in Oncology*, 8, 414. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00414>
- Karlsson, A. T., Hjermstad, M. J., Omdahl, T., Aass, N., Skovlund, E., Hellebust, T. P., ... Yri, O. E. (2021). Overall survival after initial radiotherapy for brain metastases; a population based study of 2140 patients with non-small cell lung cancer. *Acta Oncologica*, 60(8), 1054–1060. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2021.1924399>
- Karnofsky DA, B. J. (1949). The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *New York Columbia University Press*, 191–205.
- Kienast, Y., Von Baumgarten, L., Fuhrmann, M., Klinkert, W. E. F., Goldbrunner, R., Herms, J., & Winkler, F. (2010). Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/nm.2072>
- Kocher, M., Soffiatti, R., Abacioglu, U., Villà, S., Fauchon, F., Baumert, B. G., ... Mueller, R. P. (2011). Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: Results of the EORTC 22952-26001 study. *Journal of Clinical Oncology*, 29, 134–141. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.1655>
- Kondziolka, D., Parry, P. V., Lunsford, L. D., Kano, H., Flickinger, J. C., Rakfal, S., ... Stupp, R. (2014). The accuracy of predicting survival in individual patients with cancer. *Journal of Neurosurgery*, 120(1), 24–30. <https://doi.org/10.3171/2013.9.JNS13788>
- Kruser, T. J., Chao, S. T., Elson, P., Barnett, G. H., Vogelbaum, M. A., Angelov, L., ... Suh, J. H. (2008). Multidisciplinary management of colorectal brain metastases: a retrospective study. *Cancer*, 113(1), 158–165. <https://doi.org/10.1002/cncr.23531>
- Likhacheva, A., Pinnix, C. C., Parikh, N., Allen, P. K., Guha-Thakurta, N., McAleer, M., ... Chang, E. L. (2012). Validation of Recursive Partitioning Analysis and Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment in patients treated initially with radiosurgery alone. *Journal of Neurosurgery*, 117(Special\_Suppl), 38–44. <https://doi.org/10.3171/2012.3.GKS1289>
- Liu, Z., He, S., & Li, L. (2020). Comparison of Surgical Resection and Stereotactic Radiosurgery in the Initial Treatment of Brain Metastasis.

- Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 98(6), 404–415.  
<https://doi.org/10.1159/000509319>
- Long, G. V., Atkinson, V., Lo, S., Sandhu, S., Guminski, A. D., Brown, M. P., ... McArthur, G. A. (2018). Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *The Lancet. Oncology*, 19(5), 672–681.  
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30139-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30139-6)
- Lukas, R. V., Gandhi, M., O’Hear, C., Hu, S., Lai, C., & Patel, J. D. (2017). Safety and efficacy analyses of atezolizumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with or without baseline brain metastases. *Annals of Oncology*. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx091.001>
- Mamon, H. J., Yeap, B. Y., Janne, P. A., Reblando, J., Shrager, S., Jaklitsch, M. T., ... Bueno, R. (2005). High risk of brain metastases in surgically staged IIIA non-small-cell lung cancer patients treated with surgery, chemotherapy, and radiation. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(7), 1530–1537.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.123>
- Marechal, R., Demols, A., Gay, F., De Maertelaere, V., Arvanitaki, M., Hendlisz, A., & Van Laethem, J. L. (2007). Prognostic factors and prognostic index for chemo-naïve and gemcitabine-refractory patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology*, 73, 41–51. <https://doi.org/000120627>  
[pii]n10.1159/000120627
- Mok, T., Camidge, D. R., Gadgeel, S. M., Rosell, R., Dziadziuszko, R., Kim, D.-W., ... Peters, S. (2020). Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Annals of Oncology*, 31(8), 1056–1064. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478>
- Mok, T. S. K., Wu, Y. L., Kudaba, I., Kowalski, D. M., Cho, B. C., Turna, H. Z., ... Kubota, K. (2019). Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7)
- Murray, L., Menard, C., Zadeh, G., Au, K., Bernstein, M., Millar, B.-A., ... Chung, C. (2017). Radiosurgery for brainstem metastases with and without

- whole brain radiotherapy: clinical series and literature review. *Journal of Radiation Oncology*, 6(1), 21–30. <https://doi.org/10.1007/s13566-016-0281-4>
- Nayak, L., Lee, E. Q., & Wen, P. Y. (2012). Epidemiology of brain metastases. *Current Oncology Reports*, 14(1), 48–54. <https://doi.org/10.1007/s11912-011-0203-y>
- Nieder, C., Andratschke, N. H., Geinitz, H., & Grosu, A. L. (2012). Diagnosis-specific graded prognostic assessment score is valid in patients with brain metastases treated in routine clinical practice in two European countries. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*.
- Oken, M., Creech, R., Tormey, D., Horton, J., Davis, T., McFadden, E., & Carbone, P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*, 5, 649–656.
- Olmez, I., Donahue, B. R., Butler, J. S., Huang, Y., Rubin, P., & Xu, Y. (2010). Clinical outcomes in extracranial tumor sites and unusual toxicities with concurrent whole brain radiation (WBRT) and Erlotinib treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastasis. *Lung Cancer*. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.01.018>
- Paik, P. K., Shen, R., Won, H., Rekhman, N., Wang, L., Sima, C. S., ... Kris, M. G. (2015). Next-Generation Sequencing of Stage IV Squamous Cell Lung Cancers Reveals an Association of PI3K Aberrations and Evidence of Clonal Heterogeneity in Patients with Brain Metastases. *Cancer Discovery*, 5(6), 610–621. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-1129>
- Palmieri, D., Chambers, A. F., Felding-Habermann, B., Huang, S., & Steeg, P. S. (2007). The biology of metastasis to a sanctuary site. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 13(6), 1656–1662. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2659>
- Patil, C. G., Pricola, K., Sarmiento, J. M., Garg, S. K., Bryant, A., & Black, K. L. (2012). Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9), CD006121.

- <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006121.pub3>
- Paz-Ares, L., Luft, A., Vicente, D., Tafreshi, A., Gümüş, M., Mazières, J., ... Kowalski, D. M. (2018). Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1810865>
- Pojscic, M., Bopp, M. A., Schymalla, M., Nimsy, C., & Carl, B. (2017). Retrospective study of 229 surgically treated patients with brain metastases: Prognostic factors, outcome and comparison of recursive partitioning analysis and diagnosis-specific graded prognostic assessment. *Surgical Neurology International*, 8(1), 259.  
[https://doi.org/10.4103/sni.sni\\_228\\_17](https://doi.org/10.4103/sni.sni_228_17)
- Porta, R., Sánchez-Torres, J. M., Paz-Ares, L., Massutí, B., Reguart, N., Mayo, C., ... Rosell, R. (2011). Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: The importance of EGFR mutation. *European Respiratory Journal*.  
<https://doi.org/10.1183/09031936.00195609>
- Posner, J. B., & Chernik, N. L. (1978). Intracranial metastases from systemic cancer. *Advances in Neurology*, 19, 579–592.
- Ranjan, T., & Abrey, L. E. (2009). Current Management of Metastatic Brain Disease. *Neurotherapeutics*, 6(3), 598–603.  
<https://doi.org/10.1016/j.nurt.2009.04.012>
- RKI, gemeinsame P. (2017). *Krebs in Deutschland für 2013/2014*.
- Sanus, J. M., Quinn, M. C. J., Patch, A.-M., Pearson, J. V., Bailey, P. J., Nones, K., ... Lakhani, S. R. (2015). Integrated genomic and transcriptomic analysis of human brain metastases identifies alterations of potential clinical significance. *The Journal of Pathology*, 237(3), 363–378.  
<https://doi.org/10.1002/path.4583>
- Schellinger, P. D., Meinck, H. M., & Thron, A. (1999). Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *Journal of Neuro-Oncology*, 44(3), 275–281.
- Schuler, M., Wu, Y. L., Hirsh, V., O’Byrne, K., Yamamoto, N., Mok, T., ... Yang, J. C. H. (2016). First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases. In *Journal of Thoracic Oncology*.  
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.11.014>

- Shaw, A. T., Bauer, T. M., de Marinis, F., Felip, E., Goto, Y., Liu, G., ... Solomon, B. J. (2020). First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK - Positive Lung Cancer . *New England Journal of Medicine*.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2027187>
- Shaw, A. T., Solomon, B. J., Chiari, R., Riely, G. J., Besse, B., Soo, R. A., ... Ou, S. H. I. (2019). Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *The Lancet Oncology*. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30655-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30655-2)
- Slimane, K., Andre, F., Delalogue, S., Dunant, A., Perez, A., Grenier, J., ... Spielmann, M. (2004). Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 15(11), 1640–1644.  
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdh432>
- Soffiatti, R., Kocher, M., Abacioglu, U. M., Villa, S., Fauchon, F., Baumert, B. G., ... Bottomley, A. (2013). A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(1), 65–72. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0639>
- Soria, J.-C., Ohe, Y., Vansteenkiste, J., Reungwetwattana, T., Chewaskulyong, B., Lee, K. H., ... Ramalingam, S. S. (2018). Osimertinib in Untreated EGFR -Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer . *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1713137>
- Soria, J. C., Tan, D. S. W., Chiari, R., Wu, Y. L., Paz-Ares, L., Wolf, J., ... de Castro, G. (2017). First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)
- Sperduto, P. W., Berkey, B., Gaspar, L. E., Mehta, M., & Curran, W. (2008). A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 70(2), 510–514. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.06.074>

- Sperduto, P. W., Kased, N., Roberge, D., Xu, Z., Shanley, R., Luo, X., ...  
Mehta, M. (2012a). Summary report on the graded prognostic assessment:  
an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for  
patients with brain metastases. *Journal of Clinical Oncology: Official  
Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(4), 419–425.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0527>
- Sperduto, P. W., Kased, N., Roberge, D., Xu, Z., Shanley, R., Luo, X., ...  
Mehta, M. (2012b). 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*, 30, 419–425.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0527>
- Sperduto, P. W., Yang, T. J., Beal, K., Pan, H., Brown, P. D., Bangdiwala, A., ...  
Mehta, M. P. (2016). The Effect of Gene Alterations and Tyrosine Kinase  
Inhibition on Survival and Cause of Death in Patients With Adenocarcinoma  
of the Lung and Brain Metastases. In *International Journal of Radiation  
Oncology Biology Physics*. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.06.006>
- Sperduto, P. W., Yang, T. J., Beal, K., Pan, H., Brown, P. D., Bangdiwala, A., ...  
Mehta, M. P. (2017). Estimating survival in patients with lung cancer and  
brain metastases an update of the graded prognostic assessment for lung  
cancer using molecular markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncology*.  
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3834>
- Sze, G., Milano, E., Johnson, C., & Heier, L. (1990). Detection of brain  
metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR  
and enhanced CT. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 11(4), 785–  
791.
- Taphoorn, M. J. B., Claassens, L., Aaronson, N. K., Coens, C., Mauer, M.,  
Osoba, D., ... Bottomley, A. (2010). An international validation study of the  
EORTC brain cancer module (EORTC QLQ-BN20) for assessing health-  
related quality of life and symptoms in brain cancer patients. *European  
Journal of Cancer*, 46, 1033–1040.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.01.012>
- Vergier E, Salameró M, C. C. (1992). Can Karnofsky performance status be  
transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and  
vice versa? *European Journal of Cancer*, 1328–1330.

- Vuong, D. A., Rades, D., Vo, S. Q., & Busse, R. (2011). Extracranial metastatic patterns on occurrence of brain metastases. *Journal of Neuro-Oncology*, 105(1), 83–90. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0563-z>
- Wen PY, L. J. (2009). Brain metastasis. Retrieved from [www.uptodateonline.com/online/content/topic.do=3ftopicKey=3dbrain\\_ca/10875&s\\_electedTitle=3d8~109&source=3dsearch\\_result](http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do=3ftopicKey=3dbrain_ca/10875&s_electedTitle=3d8~109&source=3dsearch_result)
- Winther, R. R., Vik-Mo, E. O., Yri, O. E., Aass, N., Kaasa, S., Skovlund, E., ... Hjermstad, M. J. (2021). Surgery for brain metastases – real-world prognostic factors' association with survival. *Acta Oncologica*, 60(9), 1161–1168. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2021.1930150>
- Wolf, J., Seto, T., Han, J.-Y., Reguart, N., Garon, E. B., Groen, H. J. M., ... Heist, R. S. (2020). Capmatinib in MET Exon 14–Mutated or MET - Amplified Non–Small-Cell Lung Cancer . *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002787>
- Woody, N. M., Greer, M. D., Reddy, C. A., Videtic, G. M. M., Chao, S. T., Murphy, E. S., ... Stephans, K. L. (2018). Validation of the Disease-Specific GPA for Patients With 1 to 3 Synchronous Brain Metastases in Newly Diagnosed NSCLC. *Clinical Lung Cancer*, 19(1), e141–e147. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2017.06.011>
- Yang, J. C.-H., Ahn, M.-J., Kim, D.-W., Ramalingam, S. S., Sequist, L. V., Su, W.-C., ... Jänne, P. A. (2017). Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *Journal of Clinical Oncology*, 35(12), 1288–1296. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.3223>
- Yoshida, S., & Takahashi, H. (2009). Cerebellar metastases in patients with cancer. *Surgical Neurology*, 71(2), 184–187; discussion 187. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2007.10.010>

## **7 Anlagen**

Anlage 1: Studienprotokoll

Anlage 2: EORTC-QLQ-C30, Version 3 und EORTC-QLQ-BN20

Anlage 3: Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung

Anlage 4: Registrierungsformular

## 8 Anhang

### 8.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Alphabetsche Auflistung meiner akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg:

Adamkiewicz, AignArabin, Bauer, Baumann, Barth, Bartsch, Becker, Bender, Braun, Brehm, Brendel, Burchert, Cassebaum, Cetin, Czubayko, Daut, Decher, del Rey, Dietz, Dinges, Duda, Eberhard, Ellenrieder, Enzensberger, Fendrich, Fenner, Feuser, Fuchs, Fuchs-Winkelmann, Geks, Görg C., Görg K., Graz, Greene, Greulich, Gress, Grgic, Häußermann, Hegele, Hertl, Höffken, Hoffmann, Hofmann, Holland, Holst, Hoyer, Jaques, Jerretrup A., Jerretrup L., Kalder, Kann, Kerwat, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Klose, Koczulla, Köhler, König, Koolman, Kühnert, Kussin, Librizzi, Lill, Löffler, Lohoff, Ludolph, Lüers, Maier, Maisch, Maschuw, Maurer, Meißner, Merte, Metzelder, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nikolaizik, Nimphius, Nimsky, Oertel, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Peterlein, Plant, Preissig-Müller, Renz, Richter, Riera, Ries, Roeßler, Ruchholtz, Schäfer H., Schäfer J., Schmidt, Schneider, Schu, Schulze, Seifart, Sekundo, Sevinc, Sieveking, Sommer, Stahl, Steinfeld, Steiniger, Sohlbach, Spieß, Stiewe, Strik, Suske, Tackenberg, Timofeev, Vogelmeier, Vogt, Vorwerk, Wagner, Waldmann, Weihe, Westermann, Wollmer, Wulf, Zemlin, Zentgraf.

## 8.2 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Andreas Burchert nicht nur für die Auswahl und Vergabe des Themas, sondern insbesondere für die Geduld, die er zu meiner Unterstützung aufgebracht hat und die vielen hilfreichen Vorschläge und Anmerkungen.

Weiterhin möchte ich Herrn Bastian Reiter für die Hilfestellung, mir die notwendige Statistik näher zu bringen, danken.

Danke auch an Jonas Schäfer, dass er sich meine Arbeit durchgelesen und mir wertvolle Tipps gegeben hat.

Abschließend danke ich herzlich und vollumfänglich meinen Eltern Josette und Christoph Hein, ohne deren Unterstützung über all die Jahre meine Ausbildung nicht möglich gewesen wäre.

# Study Protocol

## An Observational, Prospective Study to Evaluate the Value of the Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) Score in Predicting Overall Survival of Patients with Intracranial Metastases

Untersuchung der Prognose von Patienten mit zerebraler Metastasierung (PEGPA Studie)

<b>Authors</b>	Prof. Dr. Andreas Burchert, Wibke Hein, Brandon Greene	
<b>Study protocol No.</b>	UTN	U1111-1168-0121
	DRKS-ID	DRKS00007851
<b>Acronym</b>	PEGPA	
<b>Principal Investigator</b>	Prof. Dr. Andreas Burchert Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie Philipps-Universität Marburg, Germany	
<b>Sponsor</b>	Philipps-Universität Marburg Biegenstraße 10 35032 Marburg	
<b>Date/Version</b>	Beobachtungsplan V04- 15.03.2015	

This study protocol and all its including parts are subject to copyright. It is property of the principal investigator, Frau Hein, Herr Prof. C. Nimsky, Frau Prof. Engenhardt-Cabilic and of the Institute of Medical Biometry and Epidemiology. It is at confidential disposal to the study participants. This study protocol must not be passed on to third persons, duplicated, file saved or processed without written approval of the parties stated above.

## **TABLE OF CONTENT**

<b>1. LIST OF CONTACT .....</b>	<b>7</b>
<b>2. SYNOPSIS .....</b>	<b>8</b>
<b>3. PROTOCOL COMITTEE .....</b>	<b>9</b>
<b>4. FLOW-CHART .....</b>	<b>10</b>
<b>5. INTRODUCTION AND STUDY BACKGROUND .....</b>	<b>11</b>
5.1. DISEASE AND BACKGROUND .....	11
5.2. DEVELOPING A PROGNOSTIC TOOL: THE DS-GPA .....	12
5.3. CLINICAL ASSESSMENT: ECOG- AND KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS .....	13
5.4. RATIONALE FOR THE STUDY .....	14
<b>6. OUTCOME MEASURES .....</b>	<b>15</b>
6.1. OBJECTIVES .....	15
6.1.1. <i>Primary objective</i> .....	15
6.1.2. <i>Secondary objectives</i> .....	16
6.2. DEFINITION OF STUDY ENDPOINTS .....	16
6.2.1. <i>Primary endpoint</i> .....	16
6.2.2. <i>Secondary endpoints</i> .....	16
<b>7. STUDY DESIGN .....</b>	<b>16</b>
7.1. STUDY POPULATION .....	16
7.2. ELIGIBILITY CRITERIA .....	16
7.3. EXCLUSION CRITERIA .....	17
7.4. REGISTRATION .....	17
7.5. WITHDRAWAL OF PATIENTS FROM THE STUDY .....	18
7.6. PREMATURE DISCONTINUATION .....	18
7.6.1. <i>Single center</i> .....	18
7.6.2. <i>Study as a whole</i> .....	18
<b>8. STUDY PROCEDURES .....</b>	<b>18</b>
8.1. SELECTION OF PATIENTS .....	18
8.2. SCREENING VISIT .....	19
8.3. REGISTRATION .....	19
8.4. BASELINE VISIT .....	19
8.4.1. <i>Assessment of primary cancer diagnosis</i> .....	19
8.4.2. <i>Assessment of ICM-status</i> .....	19
8.4.3. <i>Assessment of ECM-status</i> .....	20
8.4.4. <i>Definition of ECOG- and Karnofsky Performance Status</i> .....	20
8.4.5. <i>Assessment of Quality of Life</i> .....	20
8.5. INTERIM ASSESSMENT .....	21
8.6. FINAL ASSESSMENT .....	21
8.7. SCHEDULE .....	22
<b>9. DURATION OF THE STUDY .....</b>	<b>23</b>

<b>10.</b>	<b>STATISTICAL CONSIDERATIONS.....</b>	<b>23</b>
<b>11.</b>	<b>ETHICAL CONSIDERATIONS AND ADMINISTRATIVE ASPECTS .....</b>	<b>24</b>
11.1.	GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP) DECLARATION.....	24
11.2.	ETHICS COMMITTEE OR INSTITUTIONAL REVIEW BOARD.....	24
11.3.	QUALIFICATION OF INVESTIGATORS AND TRIAL SITES .....	24
11.4.	SUBMISSION OF PROTOCOL AMENDMENTS.....	25
11.5.	PATIENT INFORMATION.....	25
11.6.	WITNESSED INFORMED CONSENT.....	26
<b>12.</b>	<b>DATA HANDLING AND RECORD KEEPING .....</b>	<b>26</b>
12.1.	SOURCE DATA .....	26
12.2.	CASE REPORT FORMS (CRFs) .....	26
12.3.	DATA PROCESSING .....	27
12.4.	ARCHIVING.....	28
<b>13.</b>	<b>CONFIDENTIALITY .....</b>	<b>28</b>
<b>14.</b>	<b>ADMINISTRATIVE AGREEMENTS .....</b>	<b>29</b>
14.1.	ADHERENCE TO THE PROTOCOL .....	29
14.2.	PROTOCOL AMENDMENTS .....	29
14.3.	NOTIFICATION OF LOCAL AUTHORITIES .....	30
14.4.	PUBLICATION POLICY .....	30
<b>15.</b>	<b>APPENDIX .....</b>	<b>30</b>
<b>16.</b>	<b>REFERENCES.....</b>	<b>30</b>

## Abbreviations

BRAF	proto-oncogene B-Raf
CKIT	Tyrosin-protein-kinase Kit, CD117
CNS	Central nervous system
CRF	Case report form
cCT	Cranial Computertomography
cMRI	Cranial Magnet Resonance Imaging
CT	Computer tomography
DS-GPA	Diagnosis-specific graded prognostic assessment
EC	Ethics Committee
ECM	Extracranial metastases
ECOG PS	Eastern cooperative oncology group (performance status)
EGFR	Epithelial growth factor receptor
EML4-ALK	Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 and anaplastic lymphoma kinase
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
GCP	Good Clinical Practice
GI	Gastrointestinal
GPA	Graded prognostic assessment
Her2neu	Human epidermal growth factor receptor 2
HRQOL	Health related quality of life
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICM	Intracranial metastases
IMBE	Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie
Ki67	Antigen Ki-67, encoded by MKI67-gene
KPS	Karnofsky Performance Status
MPRAGE	Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo
MRI	Magnet resonance imaging
NSCLC	Non-small-cell-lung-cancer
OS	Overall survival
QLQ	Quality of Life Questionnaire
QoL	Quality of life
RPA	Recursive partitioning analysis
RTOG	Radiation therapy oncology group
SCLC	Small-cell-lung-cancer
SRS	Stereotactic Radiosurgery
WBRT	Whole brain radiation therapy

### Clinical study Protocol - Signatures

I have read this protocol and agree to execute the study in accordance with all commitments of this protocol, ICH-GCP, the Declaration of Helsinki (Version 1996) and the GCP-Guidance. I agree to handle all information concerning the study confidentially.

Authorized representative of the sponsor

---

Dr. Schade Brittinger

---

Signature

---

Date

Principle Investigator of the study

---

Prof. Dr. Andreas Burchert

---

Signature

---

Date

Biometrician

---

Brandon Greene

---

Signature

---

Date

### Clinical Study Protocol – Signatures

I have read this protocol and agree to execute the study in accordance with all commitments of this protocol, ICH-GCP, the Declaration of Helsinki (Version 1996) and the GCP-Guidance. I agree to handle all information concerning the study confidentially.

Principle Investigator (site)

---

Name

---

Signature

Date

Co-Investigator (site)

---

Name

---

Signature

Date

Co-Investigator (site)

---

Name

---

Signature

Date

## 1. List of Contact

<b>Principle Investigator of the study</b>	Prof. Dr. Andreas Burchert Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie Philipps-Universität Marburg Baldingerstraße 35043 Marburg Tel. +49 6421 58-65611 Fax +49 6421 58-65613 E-Mail: burchert@staff.uni-marburg.de
<b>Sponsor</b>	Philipps-Universität Marburg Biegenstraße 10 35032 Marburg
<b>Authorized representative of the sponsor</b>	Koordinationszentrum für Klinische Studien (KKS) Philipps-Universität Marburg Karl-von-Frisch-Straße 4 35043 Marburg
<b>Statistician</b>	Brandon Greene IMBE Marburg, Philipps-Universität Marburg Bunsenstraße 3 35037 Marburg Tel. +49 6421 28 66514 E-Mail: brandon.greene@staff.uni-marburg.de
<b>Co-Investigator of the study</b>	Wibke Hein Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie Philipps-Universität Marburg Baldingerstraße 35043 Marburg Tel. +49 6421 58-63801 E-Mail: heinw@students.uni-marburg.de

## 2. Synopsis

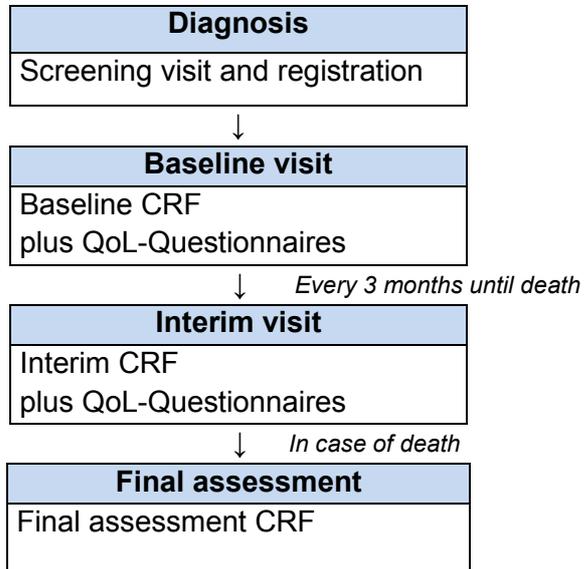
<b>Title</b>	An Observational Prospective Study to Evaluate the Value of the Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) Score in Predicting Overall Survival of Patients with Intracranial Metastases
<b>Acronym</b>	PEGPA
<b>Protocol version identifier</b>	V04
<b>Date of last version of protocol</b>	15.03.2015
<b>UTN</b>	U1111-1168-0121
<b>Sponsor</b>	Philipps-Universität Marburg
<b>Principal Investigator</b>	Prof. Dr. Andreas Burchert
<b>Study design</b>	prospective, non-interventional
<b>Planned study period</b>	Accrual time: 36 months First patient in to last patient out: 50 months
<b>Interim analysis</b>	There will be an interim analysis after 200 patients
<b>Objectives</b>	<b><u>Primary objective</u></b> Verification of the DS-GPA score in predicting overall survival (OS) in patients with intracranial metastases
	<b><u>Secondary objectives</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Assessment of quality of life with cancer and intracranial metastases using the EORTC-QLQ-C30 with the EORTC-QLQ-BN20</li> <li>• Assessment of the impact of treatment on quality of life using the same two questionnaires</li> </ul>
<b>Study endpoints</b>	<b><u>Primary endpoint</u></b> Overall survival (OS)
	<b><u>Secondary endpoint</u></b> Quality of Life (QoL)
<b>Planned number of patients</b>	Total number of patients: 200
<b>Diagnosis</b>	Secondary malignant neoplasm of brain and cerebral meninges
<b>Criteria for inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Written informed consent of the patient</li> <li>• Ability to give informed consent</li> <li>• Male and female patients, aged <math>\geq 18</math> years</li> <li>• Newly diagnosed secondary brain or meningeal metastasis</li> <li>• Histologically confirmed primary cancer (available original histology)</li> <li>• Staging MRI of the brain</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staging CT scan of the abdomen and thorax</li> <li>• ECOG and Karnofsky performance status at diagnosis available</li> </ul>
<b>Criteria for exclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Any germ cell cancer</li> <li>• Any CNS lymphoma</li> <li>• Non-adherence to Eligibility criteria</li> </ul>
<b>Statistical methods</b>	Comparison of observed median OS in each DS-GPA risk class with median OS predicted by the DS-GPA by means of the non-parametric sign test
<b>Sample size calculation and explanation</b>	N = 200 patients to allow 80% statistical power to detect median OS times in the largest primary cancer group (lung cancer) deviating by a factor of ca. 2.5 or more from predicted median OS time.

### 3. Protocol Committee

<b>Prof. Dr. A. Burchert</b>	Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH Standort Marburg Baldingerstraße 35043 Marburg, Germany Phone: +49 (0) 6421 586 6511 / -6512 Fax: +49 (0) 6421 586 5062 E-Mail: burchert@staff.uni-marburg.de
<b>Frau W. Hein</b>	Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH Standort Marburg Baldingerstraße 35043 Marburg, Germany
<b>Prof. Dr. C. Nimsky</b>	Klinik für Neurochirurgie Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg Baldingerstraße 35043 Marburg, Germany Phone: 06421 58-66447 Fax: 06421 58-66415
<b>Prof. Dr. R. Engenhardt-Cabilic</b>	Klinik für Strahlentherapie Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg Baldingerstraße 35043 Marburg, Germany Phone: 06421/58-66433 Fax: 06421/58-66426

## 4. Flow-chart



## 5. Introduction and study background

### 5.1. Disease and background

Around one fourth of patients with solid carcinomas develop intracranial metastases.<sup>1 2</sup> Primary cancers are especially bronchial carcinomas, NSCLC as well as SCLC, breast cancer, renal-cell-, GI-adenoid-carcinomas and melanomas.

- Lung cancer 50%
- Breast cancer 15-20%
- Melanoma 5-10%
- Urogenital cancers 5-10%
- GI adenocarcinomas 5-10%
- Unknown primary 10%

Consequently five primary tumors account for approximately 80% of the brain metastases.<sup>3</sup>

There is no registry in Germany, but the estimated incidence in the United States of America is 8.3/100.000.<sup>4</sup> Reasons for the rising number of diagnosed brain metastasis could be more accurate diagnostic tools such as magnet-resonance-imaging (MRI) or the improved treatment of cancer.

Typical clinical signs and symptoms of brain metastases are headache or alternative neurological symptoms (seizures, paresis, palsy, increased intracranial pressure, psycho-organic syndrome).

Therapeutic options for intracranial metastases include steroid therapy, radiation, whole brain radiotherapy (WBRT) as well as stereotactic radiosurgery (SRS) for smaller lesions, surgical resection for single or large, compressive lesions or chemotherapy. There is evidence from randomized trials that surgical resection of single brain metastases followed by adjuvant WBRT prolongs survival by around 6-9 months<sup>5</sup> and is more effective than WBRT alone.<sup>6</sup> In a European study, surgical resection as first-line treatment is even suggested for up to three lesions<sup>7</sup>. In this large EORTC study adjuvant WBRT provided significantly better local disease control, i.e., cerebral recurrence free survival, but did not improve overall survival. In fact, improved local relapse free survival was achieved only at the expense of poorer cognitive function and quality of life.

To avoid these radiation induced negative consequences, SRS is currently been investigated as adjuvant treatment and as an alternative in patients with 1-3 metastases, which cannot be operated for different reasons.<sup>8</sup> It is possible that SRS could be a viable alternative for patients with 1-3 metastases which cannot be operated for different reasons.<sup>9</sup> For multiple brain metastases, WBRT seems to be treatment of choice as it prolongs survival.<sup>10</sup>

The median overall survival (OS) of patients with brain metastases is 3-6 months and thus unsatisfactorily poor. Without any treatment OS is below one month, with corticosteroids up to two months.<sup>11 12 13</sup>

## 5.2. Developing a prognostic tool: the DS-GPA

1997, the US-American Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) made a first approach to develop a prognostic tool for estimating the survival of patients with brain metastases. Based on clinical data set from 1200 patients, three prognostic classes (RPA-classes) were identified based on clinical criteria (1. Table: RPA classes (Gaspar et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys., 1997)).<sup>14</sup> All patients in this analysis were treated with whole brain radiation therapy.

1. Table: RPA classes (Gaspar et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys., 1997)

RPA-class	definition	median survival after WBRT
I	KPS ≥ 70, age >65, controlled systemic disease	7,1 months
II	All-others	4,2 months
III	KPS <70	2,3 months

A decade later a new score was developed: the graded prognostic assessment (GPA) score (Table: GPA (Sperduto et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys., 2008))<sup>15</sup>, It was recently even further qualified yielding the diagnosis-specific-GPA (DS-GPA) score (3. Table: DS-GPA (Sperduto et al.: J Clin Oncol, 2011)).<sup>16</sup> In comparison to the RPA-classes, the DS-GPA does not require difficult to assess parameters such as the level of control of the systemic disease. Furthermore, DS-GPA includes primary-disease specific indices for the most common primary sites that lead to brain metastases. The DS-GPA is based on the retrospective analysis of the data of 3.940 patients between 1987 and 2007.

**2. Table: GPA (Sperduto et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys., 2008)**

	0	0.5	1
<b>Age</b>	>60	50-59	<50
<b>KPS</b>	<70	70-80	90-100
<b>Number of ICM</b>	>3	2-3	1
<b>ECM</b>	Present		Absent

Index:    0-1    2,6 months    1.5-2.5    3,8 months  
              3       6,9 months       >3.5       11 months

**3. Table: DS-GPA (Sperduto et al.: J Clin Oncol, 2011)**

Non-small-cell and small-cell lung cancer		GPA Scoring Criteria				Patient Score	
	<u>Prognostic Factor</u>	0	0.5	1.0			
	Age, years	> 60	50-60	< 50		—	
	KPS	< 70	70-80	90-100		—	
	ECM	Present	—	Absent		—	
	No. of BM	> 3	2-3	1		—	
	Sum total					—	
	Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.0; 1.5-2.0 = 5.5; 2.5-3.0 = 9.4; 3.5-4.0 = 14.8						
Melanoma		GPA Scoring Criteria				Patient Score	
	<u>Prognostic Factor</u>	0	1.0	2.0			
	KPS	< 70	70-80	90-100		—	
	No. of BM	> 3	2-3	1		—	
	Sum total					—	
	Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 4.7; 2.5-3.0 = 8.8; 3.5-4.0 = 13.2						
Breast cancer		GPA Scoring Criteria					Patient Score
	<u>Prognostic Factor</u>	0	0.5	1.0	1.5	2.0	
	KPS	≤ 50	60	70-80	90-100	n/a	—
	Subtype	Basal	n/a	LumA	HER2	LumB	—
	Age, years	≥ 60	< 60	n/a	n/a	n/a	—
	Sum total						—
	Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 7.7; 2.5-3.0 = 15.1; 3.5-4.0 = 25.3						
Renal cell carcinoma		GPA Scoring Criteria				Patient Score	
	<u>Prognostic Factor</u>	0	1.0	2.0			
	KPS	< 70	70-80	90-100		—	
	No. of BM	> 3	2-3	1		—	
	Sum total					—	
	Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.3; 1.5-2.0 = 7.3; 2.5-3.0 = 11.3; 3.5-4.0 = 14.8						
GI cancers		GPA Scoring Criteria					Patient Score
	<u>Prognostic Factor</u>	0	1	2	3	4	
	KPS	< 70	70	80	90	100	—
	Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.1; 2.0 = 4.4; 3.0 = 6.9; 4.0 = 13.5						

### 5.3. Clinical assessment: ECOG- and Karnofsky Performance Status

As a global used clinical assessment of the functional capacity of patients, the 11-point-scaled Karnofsky Performance Status (KPS) has been introduced by D. Karnofsky and J.

Burchenal in 1949.<sup>17</sup> In 1960 the Eastern-Cooperative-Oncology-Group developed the ECOG Performanc-Status (ECOG-PS) as a 6-point-scale in order to provide an easier to use alternative (4. Table: ECOG and KPS (Oken et al.: J Clin Oncol, 1982)).<sup>18</sup> THE ECOG was deduced from the KPS and its successful implementation in the clinical practice was shown in two prospective trials.<sup>19 20</sup> However, both performance-scoring-systems can be estimated within minutes in clinical daily practice and have proven to be useful not only as a prognostic tools,<sup>21 22</sup> but also as well-known important and independent guidance for treatment decisions and selection criteria for clinical trials. Integrated in the DS-GPA, the KPS seems to be a significant prognostic factor for patients with CNS metastases as well.

**4. Table: ECOG and KPS (Oken et al.: J Clin Oncol, 1982)**

Index	KPS	Grade	ECOG
Normal, no complaints	100	0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
Able to carry on normal activities. Minor signs or symptoms of disease	90	1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g. light house work, office work
Normal activity with effort	80		
Care for self. Unable to carry on normal activity or to do active work	70	2	Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
Requires occasional assistance, but able to care for most of his needs	60		
Requires considerable assistance and frequent medical care	50	3	Capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
Disabled. Requires special care and assistance	40		
Severely disabled. Hospitalization indicated though death non-imminent	30	4	Completely disabled. Cannot carry on any self-care. Totally confined to bed or chair.
Very sick. Hospitalization necessary. Active supportive treatment necessary	20		
Moribund	10		
Dead	0	5	Dead

#### 5.4. Rationale for the study

A more accurate estimation of the median survival with intracranial metastases using the DS-GPA is very helpful in clinical decision-making and advising patients. Whether a tumor specific treatment of the brain, such as surgery, radiation or chemotherapy, can

improve patient survival depends on many factors. Importantly, treatment usually also diminishes quality of life and may even affect morbidity and mortality due to treatment-related side effects. For example, in a recent study it was demonstrated that adjuvant WBRT worsened cognitive functions compared to patients who did not receive such therapy.<sup>8</sup> If WBRT has no impact on overall survival, it could be argued that it could be omitted in patients with short life expectancy, whereas in patients with better prognosis the positive effects of adjuvant WBRT must be weighed against quality of life aspects such as cognitive functions.

An accurate prediction of the expected survival time is therefore of utmost importance to guide treatment decisions. Such a tool is the DS-GPA, which has been developed retrospectively. The PEGPA study will attempt to validate this score prospectively.

## 6. Outcome measures

Aim of this observational study is to prospectively validate the DS-GPA. It will be studied whether assessment of the prognostic factors:

- Karnofsky performance score (KPS)
- Age
- Primary cancer site
- Number of intracranial metastases (ICM)
- Presence of extracranial metastases (ECM)\*

at the time of diagnosis of brain metastases can reliably predict OS.

\* For definitions how to assess these prognostic factors, see 8.4

### 6.1. Objectives

#### 6.1.1. Primary objective

Primary aim is to verify the value of the DS-GPA score in predicting overall survival (OS) in patients with intracranial metastases. The DS-GPA score will be verified by comparing the OS prediction using DS-GPA scoring system with the actual OS. The prediction accuracy will be statistically tested by analyzing significance of the differences between actual and predicted median OS times.

### 6.1.2. Secondary objectives

- Assessment of quality of life with cancer and intracranial metastases using two health-related-quality-of-life (HRQOL) measures, the EORTC Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ-C30 version 3)<sup>23</sup> together with its specific brain-cancer module (EORTC-QLQ-BN20)<sup>24 25</sup> (appendix 1)
- Assessment of the impact of treatment on quality of life using the same two questionnaires

## 6.2. Definition of study endpoints

### 6.2.1. Primary endpoint

The primary endpoint will be overall survival. OS is defined as time from the date of newly diagnosed brain metastases to the date of death due to any cause. For a patient who discontinues study participation, or is lost to follow up, OS will be censored at the date of last documented contact.

### 6.2.2. Secondary endpoints

QoL: Assessed by EORTC-QLQ-C30 and EORTC-QLQ-BN20

## 7. Study design

This is a prospective non-interventional observational and investigator initiated trial. The University of Marburg is the sponsor. Approximately 1-5 centres will participate in this study. Initially the study will start at the

- University Hospital Gießen and Marburg (UKGM)

### 7.1. Study population

Approximately 200 patients with newly diagnosed intracranial metastases of solid carcinomas aged  $\geq 18$  years will participate for this study irrespective of their gender, stage of disease or general condition of health. They will be evaluated at time of diagnosis and followed until their death.

### 7.2. Eligibility criteria

- Written informed consent of the patient
- Ability to give informed consent
- Male and female patients, aged  $\geq 18$  years

- Newly diagnosed brain or meningeal metastasis, histologically confirmed <sup>I</sup>
- Histologically confirmed primary cancer (available original histology)
- Staging MRI brain <sup>II</sup>
- Staging CT scan of the neck abdomen and thorax <sup>III</sup>
- If extracranial metastasis, histologically confirmed once in patients' history <sup>IV</sup>
- ECOG and Karnofsky performance status at diagnosis available

- I If the location of the metastases, the general (e.g. morbid) clinical condition, physicians judgement or patients choice make it impossible or do not justify to perform an invasive diagnostic procedure (brain biopsy), patients can still be included into the study without histological confirmation of the cerebral metastasis if MRI or CT-scan strongly suggests metastatic CNS disease
- II If CT-scan strongly suggests >3 brain metastases, MRI is not mandatory. MRI should be available as contrasted T1-weighted (not contrasted only with reasonable contraindication), sequences before and after application of contrast should be measured with same parameters, identic thickness of layers (not lower than 5mm) and view. If possible T1-weighted 3D-sequenz: MPRAGE.
- III To define a GPA score, extent of extracerebral metastatic spread must be evaluated. If any ECM has been diagnosed before, new scans are not mandatory.
- IV If the location of the metastases, a morbid clinical condition, physicians' judgement or patients' choice make it impossible or do not justify performing an invasive diagnostic procedure (biopsy), patients can still be included into the study if extracranial metastasis is strongly suspected.

### 7.3. Exclusion criteria

- Any germ cell cancer
- Any central nervous system-lymphoma
- Non-adherence to inclusion criteria

### 7.4. Registration

Patients can be registered after signing the informed consent form (appendix 2). A registration form (appendix 3), which includes also the pseudotyped Patient-ID, will be sent to:

Prof. A. Burchert  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Klinik für Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie und Immunologie  
Baldingerstraße  
35043 Marburg

Fax	+49 6421 65613
-----	----------------

The Patient-ID is a combined number consisting of a number for the recruiting center and a sequencing number for the patients at the recruiting centre, starting with 001. The investigator enters this number at registration. The unique Patient-ID is used for all documentation.

## 7.5. **Withdrawal of patients from the study**

In accordance with the Declaration of Helsinki, each subject may voluntarily withdraw from the study at any time without giving reasons for this decision. The decision to withdraw from the study treatment must be without any prejudice for the patient.

## 7.6. **Premature discontinuation**

### 7.6.1. Single center

The principle investigator has the right to discontinue this study at any time for reasonable medical or administrative reasons in any single center. Possible reasons for termination of the study could be but are not limited to:

- Unsatisfactory enrolment with respect to quantity or quality
- Inaccurate or incomplete data collection
- Falsification of records
- Major failure to adhere to the study protocol

Investigator and trial sites deciding not to take part in the trial any longer have to inform the principle investigator immediately. The decision should be well-founded.

### 7.6.2. Study as a whole

Since this is a non-interventional and observational study a premature discontinuation of the study as a whole is not intended, unless unacceptable long recruitment duration does not justify study continuation

## 8. **Study procedures**

### 8.1. **Selection of patients**

This is a prospective observational study. Patients with newly diagnosed brain metastases and a histologically confirmed diagnosis of cancer can be registered if the

conditions for study participation (in- and exclusion criteria) are fulfilled and the informed consent has been signed.

## 8.2. Screening visit

Candidates will receive a detailed “patient information brochure” (ICF, appendix 2) and obtain adequate time to consider participation in the study. All emerging questions will be answered before the patient signs in the ICF. After obtaining written patient consent any study relevant procedure or measurement will be conducted.

## 8.3. Registration

See 7.4

## 8.4. Baseline visit

The baseline visit will be performed once the patient has provided written informed consent to participate in the study. No patient can enter the study before his or her ICF has been obtained. All relevant clinical details to evaluate the DS-GPA will be collected (see 6.7) and documented in the baseline CRF (appendix 4). The baseline CRF has to be filled out completely. The collected data will be used to calculate the OS predicted by the DS-GPA.

Additional clinical and genetic information –such as weight and height, pathological and genetic information may also be collected (see baseline CRF).

### 8.4.1. Assessment of primary cancer diagnosis

An original histological diagnosis of the primary cancer should be available.

### 8.4.2. Assessment of ICM-status

The number of ICM as well as date of diagnosis of the same and measures of the largest ICM is determined with cranial MRI. MRI should be T1-weighted and with contrast enhancement. Sequences before and after application of contrast-enhancement should be measured with the same parameters, identical thickness of layers (not less than 5mm) and view; if possible, T1-weighted 3D-sequenz: MPRAGE. If CT-scan strongly suggests >3 brain metastases, MRI is not mandatory.

#### 8.4.3. Assessment of ECM-status

Presence or absence of ECM is checked with CT scan of the neck, thorax and abdomen. For neck and abdomen, MRI or ultrasound is also accepted. In case of any previously diagnosed and histologically confirmed ECM, new CT scans are not mandatory. Histology of a previously diagnosed ECM should be provided if available. If the location of the metastases, a morbid clinical condition, physicians' judgement or patients' choice make it impossible or do not justify performing an invasive diagnostic procedure to histologically confirm ECM (biopsy), patients will still be included into the study based on CT- or ultrasound diagnosis of ECM.

#### 8.4.4. Definition of ECOG- and Karnofsky Performance Status

ECOG and KPS should always be assessed by an experienced physician (for definitions see 5.3).

#### 8.4.5. Assessment of Quality of Life

Quality of life is assessed with the EORTC-QLQ-C30 (version 3) and EORTC-QLQ-BN20, which is the specific brain cancer module. To optimize assessment, the patient should have enough time to answer the questions. The investigator should also go through the answers together with the patient in order to be able to answer the questions and clarify uncertainties.

The EORTC-QLQ-C30 includes measurement of<sup>26</sup>

- The global health scale
- Functioning scales: physical, role, emotional, cognitive and social,
- Symptom scales: fatigue, nausea/vomiting, pain,
- Another six single items: dyspnea, insomnia, appetite loss, constipation, diarrhea and financial impact.

It is extended by the specific brain cancer module, the EORTC-QLQ-BN20. This module comprises another 20 questions, most of them to measure neurologic symptoms:<sup>27</sup>

- Visual disorder, motor dysfunction, communication deficit, future uncertainty
- Headache, seizures, bladder control, drowsiness, hair loss, itchy skin, weakness of legs.<sup>28</sup>

All of them will be scored using the recommended EORTC procedures.<sup>29</sup>

## 8.5. Interim assessment

Interim visits should be performed every three months and all relevant patient information assessed (see 8.7 and appendix 5). These include for example

- ECOG and Karnofsky performance status
- Weight and height
- Status of disease: local or systemic progress, diagnosed by
- carried out treatment of primary cancer
- carried out treatment of intracranial metastases
- Quality of life assessments according to the EORTC-QLQ-C30 and EORTC-QLQ-BN20

All epidemiological follow up data will be obtained by telephone interview and documented as such. The patient itself or relatives can provide information of the survival status (life / death) and quality of life (by filling out the EORTC-QLQ-C30 and –BN20). However, the ECOG or KPS can only be documented on the basis of the evaluation of a treating physician. If the patient cannot visit the study hospital, an interim visit form can be filled out also by the treating physicians in the outpatient practice or other local hospitals. Interim visits CRF were developed to also document information on complications and treatments of the patients. The treating physicians will be informed about the patients consent by an information paper (appendix 7).

## 8.6. Final assessment

The final visitation contains the documentation of date, and if suspected cause of death. Also data about the last treatment of primary cancer and intracranial metastases will be recorded by the final assessment CRF (appendix 6). This will again be done by contacting the treating physicians or collecting source data in the patient file.

## 8.7. Schedule

	Screening visit	Baseline visit	Interim assessment every 3 months	Final assessment
Written informed consent of patient	X			
Original pathology of primary cancer <sup>a</sup>		X		
Date of diagnosis of primary cancer		X		
Patient history <sup>b</sup>		X		
Clinical examination <sup>c</sup>		X	X	
ECOG, KPS		X	X	X
Cranial MRI, CT scan of neck, thorax, abdomen <sup>d</sup>		X		
Histology of intracranial metastases <sup>e</sup>		X		
Assessment of ECM <sup>f</sup>		X		
No. of ICM <sup>g</sup> and date of ICM-diagnosis		X		
Measures of largest ICM <sup>h</sup>		X		
DS-GPA score and median survival prediction		X		
Treatment of cancer and ICM, complications		X	X	X
Recording of quality of life <sup>i</sup>		X	X	
CNS, clinical or systemic progress <sup>j</sup>			X	
Date of death and suspected cause				X

<sup>a</sup> If breast cancer, also status of estrogen- and progesterone-receptor, her2neu-amplification and Ki67 has to be obtained; if Adeno-NSCLC, EGFR- and EML4-ALK and if melanoma, BRAF and CKIT, when available

<sup>b</sup> Including all main cancer treatments and concomitant treatments

<sup>c</sup> Including height and weight

<sup>d</sup> neck and abdomen, also MRI or ultrasound is accepted; in case of previous diagnosed ECM, new CT scans are not obligatory; if suspected ECM, it should be histologically confirmed once in patients' history

<sup>e</sup> If cannot be obtained, reason for not obtaining

<sup>f</sup> Presence of extracranial metastases, also location and diagnostic tools for assessment

<sup>g</sup> Suspect lesions according to contrasted T1-weighted cMRI or if available MPRAGE sequence (without contrast if CI) or cCT (only if CI for MRI), also document if suspected meningiosis carcinomatosa

<sup>h</sup> Measured in contrasted cranial T1-weighted MRI or if available MPRAGE sequence

<sup>i</sup> With EORTC-QLQ-C30 and EORTC-QLQ-B20, version 3 – filled out by patient itself, if needed with help of relatives

<sup>j</sup> Any sign of progressive disease proven by ultrasound, CT, PET-CT or MRI (progress of primary tumor, ECM or ICM)

## 9. Duration of the study

Assuming an accrual time of 36 months and a poor maximum median survival, the duration of the study will approximately not be longer than 5 years.

- Accrual time: 36 months
- First patient in to last patient out: 50 months
- Study period: 50 months excluded preparation and analysis

## 10. Statistical considerations

Recruitment of a total of  $N = 200$  patients with newly diagnosed intracranial metastases is planned. Based on data collected from similar patient populations (source: 3) patients with lung cancer as a primary cancer are expected to account for around half of this group.

The primary aim of the study is to verify the value of the DS-GPA score in predicting overall survival (OS) in patients with intracranial metastases by comparing median OS prediction by the DS-GPA with the actual OS observed in the study. Using estimated median survival times from similar patient populations (source: 16) sample size calculations were performed under the assumption of approximately exponentially distributed survival times within each of the DS-GPA risk groups (0 – 1.0, 1.5 – 2.0, 2.5 – 3.0 and 3.5 – 4.0 points, respectively)

With the planned sample size of  $N = 200$  patients we expect a sample size of approximately  $N = 100$  in the lung cancer primary cancer group. Differences in the expected and actual median OS in this primary cancer group should then be able to be estimated with 95% statistical certainty to within an interval of  $\pm 1.9$  months (width of the confidence interval) in lower risk score groups and to within an interval of  $\pm 9.6$  months in higher risk score groups which exhibit a higher variability in survival times.

Tests of whether the actual median OS times differ from the predicted median OS times in this group will have a statistical power of 80% to detect true median OS times deviating by a factor of ca. 2.5 or more from the predicted median OS time.

In the lung cancer primary cancer group simultaneous confidence intervals (see Hothorn et al., 2008) for the differences between actual and predicted median survival in each of the four risk classes defined by the DS-GPA-Index (0 – 1.0, 1.5 – 2.0, 2.5 – 3.0 and 3.5 – 4.0 points, respectively) will be calculated. Corresponding simultaneous tests of divergence of the actual median OS from the expected median OS and p-values adjusted

for multiple comparisons will be calculated as well. Tests will be performed and confidence intervals derived from the distribution-free sign test, as the survival data are not expected to follow a normal or symmetric distribution.

As considerably smaller group sizes are expected for the remaining primary cancer groups, only exploratory and descriptive statistical analyses are planned: estimates of median and mean OS times with CI in risk classes for which appropriate group sizes are available.

## **11. Ethical considerations and administrative aspects**

### **11.1. Good Clinical Practice (GCP) Declaration**

All persons participating in the conduct of the trial commit themselves to observe the Declaration of Helsinki and all its revisions and amendments (incl. the Edinburgh Amendment from October 2000), as well as all pertinent national laws and the ICH guidelines for Good Clinical Practice (GCP) issued in June 1996 and CPMP/ICH/135/95 from September 1997.

### **11.2. Ethics Committee or Institutional Review Board**

Prior to commencement of the study, the study protocol will be submitted together with its associated documents (patient information, consent form, CRF) to the relevant EC for their favourable opinion.

The study will only commence following provision of written favourable opinion, documenting the date of the meeting, constitution and the committee and voting members present at the meeting as well as clearly identifying the trial, protocol version and consent documents reviewed.

Additional trial sites may only recruit patients if the sponsor already obtained approval for the site.

### **11.3. Qualification of Investigators and Trial Sites**

Prior to initial submission to the ethics committees (EC) each center that wants to participate in the trial must submit proof of qualification and experience of trial personnel and appropriateness of trial site according to German GCP laws. To this purpose, the

local principal investigator has to make the following documents available to the principal investigator:

<u>Investigator</u>	Dated and signed CV, confirmation of knowledge of ICH-GCP Guideline
<u>Trial sites</u>	Confirmation by the local principal investigator that the trial site has the necessary infrastructure to conduct the study conforming to requirements of GCP Guideline

#### **11.4. Submission of protocol amendments**

The ethics committee in charge and the responsible federal authority are to be informed on any protocol amendments. In case of substantial changes, a new positive review of the ethics committee in charge is required before the changes become effective.

Changes that require approval and positive review by the ethics committee include:

- Changes that may have an effect on patient safety, e.g. essential changes in the diagnostic procedures;
- Changes concerning the risk-benefit considerations;
- Additional data collection or statistical evaluations that necessitate changes in the informed consent form;
- New scientific data leading to changes in the rationale or the expected significance of the trial;
- Significant changes concerning leadership or conduct of the trial.

#### **11.5. Patient information**

The consent of the patient to participate in the observational study has to be given in writing. It must be signed and personally dated by the subject after a reasonable decision phase and by the investigator. A subject information sheet in the local language will be provided for the purpose of obtaining informed consent. It will be revised whenever important new information becomes available that may be relevant to the consent of subjects.

In addition to this written information, the investigator will inform the subject verbally. In doing so, the wording used will be chosen so that the information can be fully and readily understood by laypersons.

Provision of consent will be confirmed in the patient file by the investigator. The signed and dated declaration of informed consent will remain at the investigators' site and must be safely archived by the investigator site file (ISF) so that the forms can be retrieved at any time for monitoring, auditing and inspection purposes. A copy of the signed and dated information consent should be provided to the subject prior to participation.

#### **11.6. Witnessed informed consent**

If the subject or legally acceptable representative is unable to read, a reliable and independent witness should be present during the entire informed consent discussion. The choice of the witness must not breach the subject's right to confidentiality. A reliable independent witness is defined as one not affiliated with the institution or engaged in the investigation. A family member or acquaintances are appropriate independent witnesses. After the subject or legally acceptable representative orally consents and has signed, if capable, the witness should sign and personally date the consent form attesting that the information is accurate and that the subject or legally acceptable representative has fully understood the content of the informed consent agreement and is giving true informed consent.

### **12. Data handling and record keeping**

#### **12.1. Source data**

As source data is regarded all data contained in the patient's medical record, including electronically stored data.

#### **12.2. Case Report Forms (CRFs)**

The participating trial sites and their investigators are responsible for complete documentation of the CRFs of each patient once the information becomes available.

Before inclusion of the first patient, a participating trial site will receive the investigator site file (ISF).

In the CRF (Master CRF in ISF) all data relevant for the conduct and analysis of the clinical study are asked for. The complete original CRF pages are to be sent to Prof. A. Burchert (address see List of Contact) and a copy is retained at the trial site.

The main investigator at the site or an authorized person will review the CRF for completeness and accuracy, sign and date all relevant CRF pages and any changes therein.

The signatures serve to attest that the information contained in the CRF is true and has not been falsified. In case of a major correction or missing data, the reason for it has to be given in the investigator comment field on the CRF. The investigator must assure completion, review and approval of all CRF at any time. In case there is no change from a previous examination, the questions which are repeated should still be answered completely.

All follow up data obtained by telephone interview will be documented as such. The patient itself or relatives will provide information of the survival status (life / death) and quality of life (by filling out the EORTC-QLQ-C30 and -BN20).

If the patient cannot visit the study hospital for interim visit, the ECOG and KPS can also be assessed by the treating physicians in the outpatient practice or local hospital. Those treating physicians will also provide follow-up data about the complications and treatments of the patients.

### 12.3. Data processing

The complete original documentation forms must be sent to

Prof. A. Burchert Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH Klinik für Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie und Immunologie Baldingerstraße 35043 Marburg Fax           +49 6421 65613
--

The registration forms will be collected separated from the study documentation at the study central. All other documentation forms will be placed into the patient files at the study central. All documentation forms will be subjected to initial medical assessment by the study physician at the central study office in Marburg who will consider the following:

- Deviations from the study protocol
- medical plausibility of the data

Reminders for outstanding CRF and query answers, respectively, will be sent to the investigational sites.

The data provided in the pre-checked documentation forms will be entered using Microsoft-Excel 2010. After data entry, all data will be checked for completeness.

When all documentation is available, study physician and biometrician will convene to decide on the evaluability of each individual patient and will assess the significance of any protocol violation. Once the database has been declared complete and accurate before the analysis, the database will be locked. Thereafter, any changes to the database are possible only by joint written agreement between the coordinating investigator and the biometrician.

#### **12.4. Archiving**

According to the regulations of GCP, the investigator is responsible for the archiving of all data related to the study (patient register forms, source data, study files) and of all relevant correspondence in the Investigator Site File (ISF). The ISF, all source data and all documents required by ICH-GCP will be archived after completion of the study in accordance with legal regulations. The orderly storage and archiving of electronic data will be guaranteed by the Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie (IMBE) in Marburg. After completion of the study, all data are transferred to the sponsor of the study and archived in accordance to the legal regulations.

The original documentation forms will be retained for at least 10 years at the central study office in Marburg. The electronically stored data will be retained for at least 20 years by the IMBE in Marburg.

The treating physicians at the participating centres should retain the study documentation (copy of CRFs, Informed Consent Form) until the final analysis report for the study will be prepared and is published.

### **13. Confidentiality**

The full set of data including patient name and birth date and the CRFs is only accessible for the investigator. With registration, every patient is assigned with an individual case-number: The Patient-ID is a combined number of recruiting centre and a sequencing number of the patients starting with 001. The investigator enters this sequencing number at registration into the registration form, which is sent to the study central. The

registration forms are kept separated from other documentations at the study central. The unique Patient-ID is used for all documentation. If a patient withdraws, the investigator can re-identify the set of data concerning this patient to delete it.

Data-transfer to the IMBE will only be done in this pseudonymized form. In case of publication, this will only be done in anonymized form.

Access to the data is strictly limited to authority persons.

## **14. Administrative Agreements**

### **14.1. Adherence to the protocol**

The investigator shall be responsible for ensuring that the clinical study is performed in accordance with the protocol, the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1996) and ICH Guidelines for Good Clinical Practice (GCP).

Violations of the study protocol are any deviations from the procedures outlined in this document, especially missed or incorrect timing of evaluations.

These documents state that the informed consent of the patients is an essential precondition for participation in this study.

After a patient has been registered, it is the investigator's responsibility to make a reasonable effort to correct any protocol violation. Major protocol violations must be reported to the Coordinating Investigator of the PEGPA study during the course of the study. All protocol violations will be listed and discussed with the Coordinating Investigator and biometrician prior to statistical analysis.

The investigator makes every effort to record data according to the protocol. Under practical working conditions, however, some minor variations may occur due to circumstances beyond the control of the investigator. All such deviations will be documented in the records, together with the reason for their occurrence.

### **14.2. Protocol amendments**

It is the reserved right of the Principal Investigator to amend the protocol, should this become necessary based on information derived from the study itself or on third-party information which has relevance for the conduct of this trial.

### 14.3. Notification of local authorities

According to German law, prior to the enrolment of the first patient into the study the investigators are responsible for notification of the local regulatory authority on his or her participation. Also, the sponsor or his or her legal representative and all investigators are also responsible to notify the local regulatory authority of amendments or termination of the study.

### 14.4. Publication policy

The results of this study are to be published in the international media. The Principle Investigator shall decide on authorship taking into account the contribution with respect to study planning and the active participation in the study (to be assessed on the basis of numbers of recruited patients). Manuscripts may only be submitted for publication when all authors have approved the contents. The main author will assume that contents have been approved by the co-authors if no requests for alteration have been received from the co-authors within 2 weeks after receipt of the draft manuscript.

## 15. Appendix

Appendix 1	EORTC-QLQ-C30 and –B20
Appendix 2	Patienteninformation zur Studie und Einverständniserklärung
Appendix 3	Registrierungsformular
Appendix 4	Baseline CRF
Appendix 5	Interim CRF
Appendix 6	Final CRF
Appendix 7	Information über Einwilligung des Patienten für behandelnde Ärzte

## 16. References

---

<sup>1</sup> Gavrilovic, I. T., & Posner, J. B. (2005). **Brain metastases: epidemiology and pathophysiology.** *J Neurooncol*, *75*, 5–14. doi:10.1007/s11060-004-8093-6

<sup>2</sup> Barnholtz-Sloan, J. S., Yu, C., Sloan, A. E., Vengoechea, J., Wang, M., Dignam, J. J., ... Kattan, M. W. (2012). **A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis.** *Neuro-Oncology*, *14*, 910–918. doi:10.1093/neuonc/nos087

<sup>3</sup> Kumar V, Abbas AK, Fausto N et-al. **Robbins and Cotran pathologic basis of disease.** W B Saunders Co. (2005)

- 
- <sup>4</sup> Walker, A. E., Robins, M., & Weinfeld, F. D. (1985). **Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms.** *Neurology*, *35*, 219–226. doi:10.1212/WNL.35.2.219
- <sup>5</sup> Kalkanis, S. N., Kondziolka, D., Gaspar, L. E., Burri, S. H., Asher, A. L., Cobbs, C. S., ... Linskey, M. E. (2010). **The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline.** *J. Neurooncol.*, *96*, 33–43.
- <sup>6</sup> Vecht, C. J., Haaxma-Reiche, H., Noordijk, E. M., Padberg, G. W., Voormolen, J. H. C., Hoekstra, F. H., ... Hermans, J. (1993). **Treatment of single brain metastasis: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery?** *Annals of Neurology*, *33*, 583–590. doi:10.1002/ana.410330605
- <sup>7</sup> Kocher, M., Soffiatti, R., Abacioglu, U., Villà, S., Fauchon, F., Baumert, B. G., ... Mueller, R. P. (2011). **Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: Results of the EORTC 22952-26001 study.** *Journal of Clinical Oncology*, *29*, 134–141. doi:10.1200/JCO.2010.30.1655
- <sup>8</sup> Soffiatti R<sup>1</sup>, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, ... (2013) **A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results.** *J Clin Oncol.* 2013 Jan 1;31(1):65-72. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0639. Epub 2012 Dec 3.
- <sup>9</sup> Andrews, D. W., Scott, C. B., Sperduto, P. W., Flanders, A. E., Gaspar, L. E., Schell, M. C., ... Curran, W. J. (2004). **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.** *Lancet*, *363*, 1665–1672. doi:10.1016/S0140-6736(04)16250-8
- <sup>10</sup> Tsao, M. N., Lloyd, N., Wong, R. K. S., Chow, E., Rakovitch, E., Laperriere, N., ... Rks, W. (2012). **Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases.** *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, *4*, CD003869. doi:10.1002/14651858.CD003869.pub3
- <sup>11</sup> Shu, H-G, Sneed PK, Shiau C-Y, McDermott MW, Lamborn KR, Park E, Ho M, Petti P, Smith V, Verhey LJ, Wara WM, Gutin PH, Larson DA. **Factors influencing survival after Gamma Knife radiosurgery for patients with single and multiple brain metastases.** *The Cancer Journal* 2:335-342, 1996
- <sup>12</sup> Borgelt, B., Gelber, R., Kramer, S., Brady, L. W., Chang, C. H., Davis, L. W., ... Hendrickson, F. R. (1980). **The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group.** *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *6*, 1–9. doi:10.1016/0360-3016(80)90195-9
- <sup>13</sup> Chao JH, Phillips R, Nickson JJ. **Roentgen-ray therapy of cerebral metastases.** *Cancer.* 1954;7:682–9. doi: 10.1002/1097-0142(195407)7:4<682::AID CNCR2820070409>3.0.CO;2-S.

- <sup>14</sup> Gaspar, L., Scott, C., Rotman, M., Asbell, S., Phillips, T., Wasserman, T., et al. (1997): **Recursive Partitioning Analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials.** *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 37, 745–751. doi:10.1016/S0360-3016(96)00619-0
- <sup>15</sup> Sperduto, P.W., Berkey, B., Gaspar, L.E. et al, **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;70:510–514.
- <sup>16</sup> Sperduto, P. W., Kased, N., Roberge, D., Xu, Z., Shanley, R., Luo, X., ... Mehta, M. (2012). **Summary report on the graded prognostic assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases.** *Journal of Clinical Oncology*, 30, 419–425. doi:10.1200/JCO.2011.38.0527
- <sup>17</sup> Karnofsky DA, Burchenal JH: **The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer.** In *Evaluation of chemotherapeutic agents*. Edited by MacLeod CM. New York: Columbia University Press; 1949:191-205.
- <sup>18</sup> Oken, M. M. M. D. a, Creech, R. H. M. D. b, Tormey, D. C. M. D. P. D. c, Horton, J. M. D. C. B. d, Davis, T. E. M. D. c, McFadden, E. T. e, & Carbone, P. P. M. D. c. (1982). **Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.** *American Journal of Clinical Oncology*, 5, 649–656.
- <sup>19</sup> Verger, E., Salameró, M., & Conill, C. (1992). **Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa?** *European Journal of Cancer*, 28A, 1328–1330. doi:10.1016/0959-8049(92)90510-9
- <sup>20</sup> Buccheri, G., Ferrigno, D., & Tamburini, M. (1996). **Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution.** *European Journal of Cancer Part A*, 32, 1135–1141. doi:10.1016/0959-8049(95)00664-8
- <sup>21</sup> Marechal, R., Demols, A., Gay, F., De Maertelaere, V., Arvanitaki, M., Hendlisz, A., & Van Laethem, J. L. (2007). **Prognostic factors and prognostic index for chemo-naïve and gemcitabine-refractory patients with advanced pancreatic cancer.** *Oncology*, 73, 41–51. doi:000120627 [pii]\n10.1159/000120627
- <sup>22</sup> Carson, K. A., Grossman, S. A., Fisher, J. D., & Shaw, E. G. (2007). **Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS consortium phase I and II clinical trials.** *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25, 2601–2606. doi:10.1200/JCO.2006.08.1661
- <sup>23</sup> Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., ... de Haes, J. C. (1993). **The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.** *Journal of the National Cancer Institute*, 85, 365–376. doi:10.1093/jnci/85.5.365

- 
- <sup>24</sup> Osoba, D., Aaronson, N. K., Muller, M., Sneeuw, K., Hsu, M. A., Yung, W. K. A., ... Newlands, E. (1996). **The development and psychometric validation of a brain cancer quality-of-life questionnaire for use in combination with general cancer-specific questionnaires.** *Quality of Life Research*, 5, 139–150. doi:10.1007/BF00435979
- <sup>25</sup> Taphoorn, M. J. B., Sizoo, E. M., & Bottomley, A. (2010). **Review on quality of life issues in patients with primary brain tumors.** *The Oncologist*, 15, 618–626. doi:10.1634/theoncologist.2009-0291
- <sup>26</sup> Garratt, A., Schmidt, L., Mackintosh, A., & Fitzpatrick, R. (2002). **Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures.** *Bmj*, 324, 1417.
- <sup>27</sup> Blazeby J, Cull A, Groenvold M, et al: **Guidelines for developing Quality of Life Questionnaires (ed.3).** Brussels, Belgium, *EORTC Publications 2001*
- <sup>28</sup> Taphoorn, M. J. B., Claassens, L., Aaronson, N. K., Coens, C., Mauer, M., Osoba, D., ... Bottomley, A. (2010). **An international validation study of the EORTC brain cancer module (EORTC QLQ-BN20) for assessing health-related quality of life and symptoms in brain cancer patients.** *European Journal of Cancer*, 46, 1033–1040. doi:10.1016/j.ejca.2010.01.012
- <sup>29</sup> Fayers, P., Aaronson, N., & Bjordal, K. (2008). **EORTC QLQ-C30 scoring manual. (ed.3).** Brussels, Belgium, EORTC Publications



## EORTC QLQ-C30 (Version 3)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl einkreisen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	<b>Überhaupt</b>			
	<b>nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Sehr</b>
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

### Während der letzten Woche:

	<b>Überhaupt</b>			
	<b>nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Sehr</b>
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

Bitte wenden





## EORTC QLQ - BN20

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Fühlten Sie sich unsicher in Bezug auf die Zukunft?	1	2	3	4
32. Hatten Sie das Gefühl, gesundheitliche Rückschläge erlitten zu haben?	1	2	3	4
33. Waren Sie besorgt, dass Ihr Familienleben gestört werden könnte?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Kopfschmerzen?	1	2	3	4
35. Hat sich Ihre Einstellung zur Zukunft verschlechtert?	1	2	3	4
36. Haben Sie doppelt gesehen?	1	2	3	4
37. Haben Sie verschwommen gesehen?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Lesen?	1	2	3	4
39. Hatten Sie Anfälle?	1	2	3	4
40. Hatten Sie ein Schwächegefühl auf einer Körperseite?	1	2	3	4
41. Bereitetete es Ihnen Mühe, die richtigen Worte zu finden, um sich auszudrücken?	1	2	3	4
42. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Sprechen?	1	2	3	4
43. Bereitetete es Ihnen Mühe, anderen Ihre Gedanken mitzuteilen?	1	2	3	4
44. Fühlten Sie sich tagsüber schläfrig?	1	2	3	4
45. Hatten Sie Koordinationsprobleme?	1	2	3	4
46. Machte Ihnen Haarverlust zu schaffen?	1	2	3	4
47. Machte Ihnen Hautjucken zu schaffen?	1	2	3	4
48. Hatten Sie Schwächegefühle in beiden Beinen?	1	2	3	4
49. Fühlten Sie sich unsicher auf den Beinen?	1	2	3	4
50. Hatten Sie Mühe, Ihre Blase zu kontrollieren?	1	2	3	4

## Patienteninformation zur Studie

### Untersuchung der Prognose von Patienten mit Hirnmetastasierung (PEGPA Studie)

Prüfstelle:

Prüfarzt:

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen. Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Prognose und bessere Therapie von Erkrankungen zu gewinnen oder zu erweitern. **Im Rahmen dieser Studie soll untersucht werden, inwieweit die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen bereits bei Diagnosestellung abgeschätzt werden kann.** Es wird in dieser Studie aber keine Therapie getestet und auch kein Einfluss auf therapeutische Entscheidungen genommen. Es werden aber der Ausgangsbefund und der Behandlungsverlauf dokumentiert.

#### Warum wird diese Studie durchgeführt?

Metastasen im Gehirn sind eine schwerwiegende Form der Streuung von Krebszellen im Körper. Es ist oft schwierig zu entscheiden, welche Therapiemöglichkeiten bei Patienten mit Hirnmetastasen am besten geeignet sind, den Verlauf der Erkrankung positiv zu beeinflussen. Es geht oft um die Frage, wie das Überleben mit der Erkrankung durch die Therapie verbessert werden kann ohne dass die Lebensqualität zu stark gemindert wird. Viele Konzepte zur Therapie von Hirnmetastasen sind belastend. Ein relevanter Zugewinn an Lebenszeit kann dennoch nicht immer erzielt werden. Dies hängt von verschiedenen Faktoren ab. Zum Beispiel sind der körperliche Zustand bei Diagnosestellung oder die Art, Ausbreitung und Aggressivität des Tumors wichtige Faktoren.

In der Vergangenheit hat man daher durch eine rückwirkende Auswertung versucht, sämtliche Charakteristika einer Tumorerkrankung mit Metastasierung ins Gehirn bei Diagnosestellung zu

---

analysieren mit der Frage, ob hieraus Rückschlüsse auf den weiteren Verlauf / die Prognose der Erkrankung zu treffen sind. Es entstand der sogenannte „DS-GPA“-Punktwert. Dieser kann demnach in etwa die Prognose einer Tumorerkrankung mit Hirnmetastasen in jedem Einzelfall errechnen. Ob dies wirklich stimmt, wurde niemals bestätigt.

Ziel dieser Studie ist es nun, die prognostische Vorhersagekraft des DS-GPA Punktwertes zu untersuchen. Dies hat große Relevanz. Eine Bestätigung der Vorhersagekraft des PDS-GPA würde nämlich bedeuten, dass zukünftig die Auswahl der Therapie, die Anpassung der Therapieintensität, aber auch die weitere Lebensplanung der betroffenen Patienten viel abgewogener vorgenommen werden könnte.

### **Was ist das Ziel der Studie?**

Wir wollen mit dieser Studie überprüfen, wie gut der in einer Studie vorgeschlagene DS-GPA Punktwert die Prognose und den Krankheitsverlauf von Patienten mit Hirnmetastasen wirklich vorhersagen kann. Hierdurch soll erreicht werden, dass wir in Zukunft die Lebenserwartung von Patienten mit Hirnmetastasen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose sicherer abschätzen können. Dadurch könnten Therapieziele besser auf die Bedürfnisse der Patienten zugeschnitten werden.

### **Wie läuft die Studie ab?**

Zu Beginn der Studie werden die für die Ermittlung des DS-GPA Punktwerts wichtigen Krankheitsmerkmale (z.B. zur Art und Ausbreitung des Tumors, Zahl und Größe der Metastasen, körperlicher Allgemeinzustand) im Rahmen einer Einschluss-Visite dokumentiert. Die Eingangsdaten werden von einem Mitglied des Studienteams im Rahmen einer persönlichen Visite erhoben und aus den Krankenakten entnommen.

Die Art und Dauer der Tumorthherapie wird ebenfalls dokumentiert (z.B. Strahlentherapie, Chemotherapie oder Operationen). In Abhängigkeit vom Ort an dem die Therapie durchgeführt wird (im Universitätsklinikum, im heimatnahen Krankenhaus, in der Ambulanz niedergelassener Fachärzte und Hausärzte), werden Therapiedaten aus den vor Ort geführten Behandlungsunterlagen eingeholt. Der Hausarzt wird einmalig zu Beginn der Studie über Ihre Teilnahme und ihre Einwilligung zur Datenweitergabe an den Prüfarzt informiert.

**Es erfolgt durch die Studie grundsätzlich keine Einflussnahme auf die Therapie, da dies keine Therapiestudie ist. Das bedeutet, dass sämtliche Therapieentscheidungen völlig unabhängig von der Falldokumentation im Rahmen der Studie getroffen werden.** Die Therapie wird durch die Studie also völlig unbeeinflusst bleiben. Es sind daher für Sie durch die Studie auch keine Extrabesuche im Klinikum oder bei anderen Ärzten erforderlich.

Zu Beginn wird Ihnen außerdem ein Fragebogen zur Lebensqualität ausgehändigt. Selbiger Fragebogen wird Ihnen auch im Verlauf im Abstand von ca. 3 Monaten zugesendet. Wir bitten darum diese sorgfältig auszufüllen und mit beigelegtem Rücksendeumschlag zurück zu senden. Das Ausfüllen des Fragebogens wird etwa 15 Minuten dauern.

**Haben Sie einen persönlichen Nutzen von einer Teilnahme?**

Persönlich haben Sie keinen direkten Nutzen von einer Teilnahme an der Studie.

**Welche Risiken gibt es?**

Sie haben durch eine Studienteilnahme keine Risiken.

**Freiwilligkeit**

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung widerrufen bzw. zurückziehen, ohne dass das Vertrauensverhältnis zu Ihrem behandelnden Arzt in irgendeiner Weise leidet oder dies nachteilige Folgen für Sie hat.

**Was geschieht mit Ihren Daten?**

Es ist es nötig, dass Ihr Geburtsdatum, die Diagnose und der Krankheitsverlauf der dokumentiert werden. Dabei wird Ihr Name durch eine Patientenidentifizierungsnummer ersetzt. Dieser Vorgang wird als Pseudonymisierung bezeichnet. Zusätzlich wird von den die Studie leitenden Ärzten eine Patientenliste geführt, auf der Ihre Patientenidentifikationsnummer, Ihr Name, Vorname und Geb.-Datum verzeichnet sind. Diese Liste dient der zweifelsfreien Zuordnung der im Rahmen der zentralen Diagnostik erhobenen Befunde. Sie wird getrennt von allen anderen Studienunterlagen aufbewahrt und bei der Auswertung der Studie nicht verwendet. Die elektronische Verarbeitung der Daten (Speicherung, Übermittlung, Veränderung, Löschen) dient der medizinischen Dokumentation von Therapie und Nachsorge im Rahmen der wissenschaftlichen Zusammenarbeit der an dieser Studie teilnehmenden Ärzte. Alle Personen, die zu irgendeinem Zeitpunkt Einblick in die gespeicherten Daten haben, sind zur Wahrung des Datenschutzes verpflichtet.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

## Einverständniserklärung

### Untersuchung der Prognose von Patienten mit zerebraler Metastasierung

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am ..... Teilnehmer-Nr. ....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....  
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

---

---

---

---

---

---

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

**Datenschutz:**

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt, ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Prüfstelle aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
  - a) an das Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung
  - b) im Falle wissenschaftlicher Kooperationen mit anderen Kliniken zur Verwendung im Rahmen von Auswertungen größerer Patientenzahlen.
2. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen.
3. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.
4. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

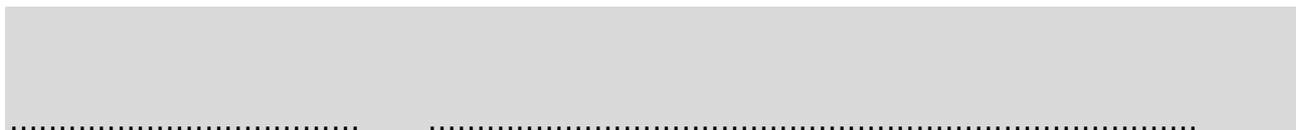
.....  
Name

über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird.

**Ich erkläre mich bereit,  
an der oben genannten Studie  
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben



.....  
Datum

.....  
Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....  
Name des Prüfarztes/der Prüferin in Druckbuchstaben

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüferin**

Unterschrift

\_\_\_\_\_

---

## Registrierungsformular für Patienten zur Studie

### An Observational Prospective Study to Evaluate the Value of the Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) Score in Predicting Overall Survival of Patients with Intracranial Metastases

**Prüfstelle:**

Name der Prüfstelle.....

Prüfstellen-Nr.....

**Prüfarzt:**

Name des Prüfarztes .....

**Patient:**

Name des Patienten in Druckbuchstaben.....

geb. am .....

Teilnehmer-Nr. (Patienten-ID) \* .....

 männlich  weiblich

Datum der Rekrutierung: .....

\*Wird zusammengestellt aus Prüfstellennummer und Sequenzierungsnummer, beginnend mit 001, z.B. 01-001

 **Einverständniserklärung des Patienten vorliegend**

Zu senden an

Prof. A. Burchert

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH

Klinik für Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie und Immunologie

Baldingerstraße

35043 Marburg

Fax +49 6421 65613