

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar

Zerebrale Kontrolle und Überleben nach stereotaktischer Strahlentherapie von Hirnmetastasen

Elmar Till Arnold

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

Vorsitzender:		Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation:	1.	Univ.-Prof. Dr. M. Molls
	2.	Priv.-Doz. Dr. B. Röper

Die Dissertation wurde am 04.07.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.06.2014 angenommen.

Meiner Mutter in Liebe und Dankbarkeit.

1. Einleitung	
1.1. Allgemeiner Teil	S. 5
1.1.1. Epidemiologie von Hirnmetastasen	S. 5
1.1.2. Therapie von Hirnmetastasen	S. 6
1.1.3. Prognose bei Hirnmetastasen	S. 9
1.2. Fragestellung der Doktorarbeit	S. 10
2. Patienten und Methoden	
2.1. Patienten	S. 11
2.2. Quellen und erfasste Parameter	S. 11
2.3. Statistische Methoden und verwendete Programme	S. 11
3. Ergebnisse	
3.1.1. Patientenkollektiv, Alters- und Geschlechtsverteilung	S. 13
3.1.2. Primärtumoren	S. 14
3.1.3. Metastasenzahl pro Patient	S. 15
3.1.4. Extrakranielle Metastasen	S. 16
3.1.5. Latenzzeit von Erstdiagnose Malignom bis Erstdiagnose Hirnmetastase	S. 16
3.1.6. Symptome	S. 17
3.1.7. Vorbehandlung	S. 19
3.1.8. Stereotaktische Strahlentherapie	S. 20
3.1.9. Rezidivtherapien	S. 20
3.1.10. Überlebenszeitschätzung nach Meier-Kaplan	S. 22
3.1.10.1. Gesamtes Patientenkollektiv	S. 22
3.1.10.2. Patienten ohne Vorbehandlung	S. 23
3.1.10.2.1. Einfluss des Alters	S. 24
3.1.10.2.2. Einfluss des Gesamtmetastasenvolumens	S. 24
3.1.10.2.3. Einfluss der Latenzzeit bis ED Hirnmetastase	S. 24
3.1.10.2.4. Einfluss der Histologie des Primärtumors	S. 25
3.1.10.3. Patienten mit singulärer und solitärer Hirnmetastase	S. 26
3.1.11. Progress der zerebralen Metastasierung	S. 28
3.1.11.1. Metachrone Metastasierung	S. 28
3.1.11.2. Lokale Kontrolle	S. 30
3.1.12. Retherapie und Überleben bei intrazerebralem Progress	S. 31
3.1.13. Symptomkontrolle und Corticoidpflichtigkeit nach stereotaktischer Strahlentherapie	S. 32
3.1.14. Tod und Todesursache	S. 37
3.1.15. Langzeitüberlebende	S. 38
3.1.16. Subgruppenanalyse: Patienten über 70 Jahre	S. 39
3.1.16.1. Progress	S. 41
3.1.16.2. Nachbehandlung	S. 41
3.1.16.3. Überlebenszeit	S. 42

3.1.16.4.	Symptomverlauf und Corticoidpflichtigkeit	S. 43
3.1.16.5.	Tod und Todesursache	S. 45
3.1.17.	Metastasenvolumina	S. 46
3.1.18.	Dosis und Fraktionierung	S. 46
3.1.19.	Lokale Kontrolle	S. 47
3.1.19.1.	Abhängigkeit von einer GHB im Vorfeld	S. 48
3.1.19.2.	Abhängigkeit vom Metastasenvolumen	S. 48
3.1.19.3.	Abhängigkeit von der Histologie	S. 48
3.1.19.4.	Abhängigkeit von der Strahlendosis	S. 48
3.1.19.5.	Abhängigkeit von der Latenzzeit bis zum Auftreten der zerebralen Metastase	S. 49
3.1.19.6.	Abhängigkeit von einer GHB im Anschluss	S. 49
4.	Diskussion	
4.1.	Zerebrale Kontrolle	S. 50
4.1.1.	Metachrone Metastasierung	S. 50
4.1.2.	Lokale Kontrolle	S. 52
4.2.	Symptomkontrolle	S. 54
4.3.	Prognose und Überleben	S. 55
4.4.	Stereotaktische Strahlentherapie bei älteren Patienten	S. 57
5.	Zusammenfassung	S. 58
6.	Literaturverzeichnis	S. 60
7.	Abkürzungsverzeichnis	S. 69
8.	Danksagung	S. 71
9.	Erklärung über eigenständige Anfertigung	S. 72
10.	Lebenslauf	S. 73

1. Einleitung

1.1. Allgemeiner Teil

1.1.1. Epidemiologie von Hirnmetastasen

Hirnmetastasen sind mit über 50% die häufigsten intrazerebralen Tumoren. Ihre Inzidenz wird mit 8,3 - 11/100.000 Einwohner angegeben, die Tendenz ist steigend (Barnholtz-Sloan et al. 2004; Walker et al. 1985). Als Ursache werden verschiedene Gründe diskutiert: Bessere diagnostische Möglichkeiten, häufigere Demaskierung von Hirnmetastasen durch Fortschritte in den Therapien der extrazerebralen Tumormanifestationen sowie eine Veränderung der Alterspyramide mit allgemeiner Zunahme von Tumorerkrankungen im höheren Lebensalter (Slimane et al. 2004; Kruser et al. 2008; Mamon et al. 2005).

Bei etwa 10-30% aller Erwachsenen und 6-10% aller Kinder mit einer malignen Tumorerkrankung wird zu Lebzeiten eine Hirnmetastase diagnostiziert (Patchell 1997). In autoptischen Studien liegt diese Zahl allerdings etwas höher, nämlich bei 25% (65% bei Lungenkarzinom, 21% bei Mammakarzinom). Mehrere Studien haben die kumulative Inzidenz zu Lebzeiten untersucht: hier fanden sich bei 16-20% der Lungenkarzinome, 7% der malignen Melanome, 7-10% der Nierenzellkarzinome, 5% der Mammakarzinome und 1-2% der kolorektalen Karzinome auch Hirnmetastasen (Lassman & DeAngelis 2003).

Bei Patienten mit zerebraler Metastasierung liegt bei Erstdiagnose in etwa 50% eine singuläre oder solitäre (die zerebrale Metastase ist die einzige Fernmanifestation des Tumors) Metastase und in etwa 20% liegen zwei Metastasen vor. Solitäre Metastasen kommen gehäuft vor bei Mamma-, Nierenzell-, und nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC), multiple zerebrale Metastasierung findet sich häufiger bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen (SCLC) und beim malignen Melanom als Primärtumor (Patchell 1997). Auf Grund besserer bildgebender Möglichkeiten können diese Zahlen mittlerweile höher sein.

Im Fall der Diagnose von Hirnmetastasen ist der häufigste Primarius beim Erwachsenen ein Malignom der Lunge (ca. 30% aller Hirnmetastasen), gefolgt von der Brust (ca. 15%). Hieran schließen sich in absteigender Reihenfolge das maligne Melanom, gastrointestinale (v.a. kolorektale) Karzinome sowie das Nierenzellkarzinom an. Weitere Neoplasien wie z.B. Prostata-, Ösophagus-, Oropharynxkarzinome oder nicht-Melanom-Hauttumoren sind eher selten der Primarius (Posner & Chernik 1978).

Anders ist die Verteilung des Risikos einzelner Malignome, im Verlauf eine Hirnmetastase zu entwickeln. So kommt es in bis zu 75% der Fälle eines malignen Melanoms, in 57% der testikulären, und nur 35% der bronchialen Karzinome (davon 50% SCLC) zu einer zerebralen Metastasierung (Posner & Chernik 1978).

1.1.2. Therapie bei Hirnmetastasen

Die wichtigsten Behandlungsoptionen bei Hirnmetastasen sind die Operation und die Strahlentherapie. In manchen Fällen kann auch eine Chemotherapie oder auf Grund der Gesamtsituation eine rein symptomatische Therapie (Steroide, Antiepileptika) sinnvoll sein.

- Operation:

Die Operation stellt eine gute und etablierte Therapiemöglichkeit von einzelnen, manchmal auch mehreren Hirnmetastasen dar. Bei gewissenhafter Indikationsstellung und OP-Planung liegt die Operationsmortalität bei 2-4% und geht einher mit einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit und Lebensqualität der Patienten (Wróński et al. 1995; Vogelbaum & Suh 2006; Hart et al. 2005).

Zur Indikationsstellung zieht man nach den Leitlinien folgende Kriterien heran: Guter Allgemeinzustand, singuläre oder solitäre Metastase, nur geringe neurologische Defizite, unbekannter Primärtumor oder radiologisch nicht sicher als Metastase einzuordnende Läsion, gute Zugänglichkeit, raumfordernde Wirkung, keine oder stabile extrakranielle Tumormanifestation und strahlenresistenter Tumor (Weller et al. 2012).

- Strahlentherapie:

Das Prinzip der Strahlentherapie ist der Einsatz ionisierender Strahlung zur Schädigung bzw. Abtötung von Tumorzellen. Die Wirkung von ionisierender Strahlung spielt sich vor allem in der Zelle ab und wird unterschieden in direkte und indirekte Strahlenwirkung. Unter direkter Strahlenwirkung versteht man die Übertragung von Energie auf biologische Moleküle wie die sehr strahlenempfindliche DNS. Bei der indirekten Strahlenwirkung kommt es zu einer Absorption der Strahlung durch Wassermoleküle, wodurch Ionen und chemische Radikale entstehen, die dann wiederum chemische Reaktionen mit Biomolekülen eingehen. All dies führt zu einer Beeinträchtigung der Zellfunktion, welche bei Überschreitung der zelleigenen Regulations- und Reparaturmechanismen im Zelltod endet (Sturm et al. 1987; Dörr 2010).

Ziel ist es, eine ausreichende Schädigung von krankhaftem Gewebe bei möglichst guter Schonung der umgebenden Strukturen zu erreichen. Die Verteilung der Strahlendosis hängt dabei u.a. von der verwendeten Strahlenart und -energie ab. Es werden Korpuskularstrahlung (z.B. schnelle Elektronen) und Photonenstrahlen (z.B. Röntgen- und Gammastrahlen) verwendet.

Die applizierte Energiedosis wird in Gray (Gy) angegeben, wobei gilt: 1 Gy = 1 J/kg.

Neben der Strahlenart und Energie hängt die Therapie auch von der Applikationsart ab. Moderne Rechnertechnologien bzw. Planungssysteme haben dazu geführt, dass neben der Ganzhirnbestrahlung auch hochpräzise, sog. stereotaktische Strahlentherapien zur Therapie von Hirnmetastasen zur Verfügung stehen. Unter stereotaktischer Strahlentherapie fasst man die Radiochirurgie (RC) und die stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie (SFS) zusammen.

Bei der **Ganzhirnbestrahlung (GHB)** wird der gesamte Schädel fraktioniert mit einer Gesamtdosis von meist 30 Gray (in 10 – 15 Fraktionen) bestrahlt. Anwendung findet sie zum Beispiel bei multipler Metastasierung, ungünstiger onkologischer Gesamtprognose in Kombination mit einer OP oder RC oder bei Metastasen eines SCLC. Beim SCLC ist die Ganzhirnbestrahlung auch bei Fehlen von zerebralen Metastasen in frühen Stadien als prophylaktische Maßnahme (PCI) Standard (Aupérin et al. 1999). Die Nebenwirkungen der GHB sind umstritten. In neueren Studien wurde allerdings eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität nach 3-4 Monaten gezeigt (Sofietti et al. 2013, Tallet et al. 2013).

Die **stereotaktische Strahlentherapie** ist eine hochpräzise, perkutane Bestrahlungstechnik basierend auf Koordinaten (z.B. 3-dimensionale, konformale Bestrahlungsplanungssysteme). Der Krankheitsherd wird dabei aus verschiedenen Richtungen bestrahlt, wobei die einzelnen Strahlenbündel in ihrer Form dem zu bestrahlenden Krankheitsherd angepasst werden und sich im Tumor überschneiden. Dadurch wird eine große Präzision bei guter Schonung des umliegenden Gewebes erreicht. Wird die applizierte Dosis in einer einzigen Sitzung verabreicht, spricht man von Radiochirurgie (RC). Wird die Gesamtdosis auf mehrere Einzeldosen aufgeteilt, spricht man von stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie (SFS). Die SFS wird vor allem bei einzelnen, großen Metastasen (über etwa 3 cm im Durchmesser) oder Lokalisation an kritischen Orten, wie z.B. dem Hirnstamm, angewandt. Der Vorteil ist hier, dass das umgebende Gewebe durch die Fraktionierung besser geschont wird. Bestrahlt wird meist mit einer Gesamtdosis zwischen 28 und 47 Gy in vier bis sieben Fraktionen. Ob dieses Vorgehen hinsichtlich der lokalen Kontrolle mit der Radiochirurgie gleichwertig ist, wurde bisher in keiner Studie untersucht. Es können damit jedoch relativ gute Kontrollraten auch bei großen und kritisch lokalisierten Metastasen erreicht werden, mit geringerem Risiko, eine Nekrose zu verursachen (Fahrig et al. 2007).

Besonders geeignet für eine stereotaktische Strahlentherapie sind Patienten mit solitären oder singulären Hirnmetastasen von einer Größe unter 3 cm. Mehrere Studien zeigten eine gute lokale Kontrolle, definiert als Abnahme oder keine weitere Zunahme des Tumolvolumens (Hasegawa et al. 2003, Amendola et al. 2000). Beim direkten, retrospektiven Vergleich von Radiochirurgie gegen Operation zeigte sich, dass beide Methoden sowohl hinsichtlich der lokalen Kontrolle als auch der Überlebenszeit bei einzelnen Metastasen gleichwertig sind

(Rades et al. 2007, O'Neill et al. 2003, Muacevic et al. 1999). Es gibt dazu allerdings keine große, randomisierte Studie. Die jeweilige Indikationsstellung ist dementsprechend zu treffen. Wie bei der Operation ist die originäre Indikation zur stereotaktischen Bestrahlung eine solitäre oder singuläre Hirnmetastase mit kontrolliertem Primärtumor (Mehta et al. 2005).

Inzwischen wird die alleinige Radiochirurgie bei Patienten mit 1 - 3 (in Ausnahmefällen auch mehr) zerebralen Metastasen angewandt, bei vier oder mehr Metastasen wird sie mit einer GHB kombiniert. Bei großen Metastasen (>3 cm) oder kritischer Lokalisation kommt die SFS zum Einsatz.

Zu den akuten **Nebenwirkungen der Strahlentherapie** im Kopfbereich zählt man Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Haarausfall sowie Reizung von Haut und Schleimhäuten. Spezielle Nebenwirkungen der stereotaktischen Strahlentherapie von Hirntumoren sind eine Gehirnodem, welches meist 12-48 Stunden nach der Therapie auftritt und neben einer vorübergehenden Verschlimmerung der Symptomatik sich auch z.B. als Krampfanfall oder neues neurologisches Defizit äußern kann. Der Entstehung eines Hirnodems wird je nach Größe und Lage der Metastase meist durch prophylaktische Corticoidapplikation entgegengewirkt. Das Auftreten von Krampfanfällen kann eine (vorübergehende) Gabe von Antiepileptika nötig machen. Im Verlauf kann sich im bestrahlten Gebiet eine Strahlennekrose bilden, die schwer von einem Rezidiv zu unterscheiden ist. Besteht der Verdacht auf eine Strahlennekrose, versucht man, diese anhand von Verlaufsbeobachtung mit Corticoidgabe, einer Aminosäure-PET oder gegebenenfalls einer Operation gegen das Rezidiv abzugrenzen (Kondziolka et al. 2005, Dörr 2010).

Die Notwendigkeit einer Kombination der RC mit einer GHB ist umstritten. Im direkten Vergleich bei oligometastatischen Patienten ist die Kombination aus GBH + RC der alleinigen GHB hinsichtlich der zerebralen Kontrolle (Lokalrezidiv oder Auftreten neuer zerebraler Focae im Verlauf) überlegen, ohne das Überleben eindeutig zu beeinflussen (Kondziolka et al. 1999; Sneed et al. 2002). Eine Studie von Andrews et al. (2004) ergab zusätzlich einen leichten Überlebensvorteil bei Patienten mit einer einzigen Hirnmetastase. Unterschiede im neurologischen Outcome ergaben sich nicht.

Beim Vergleich einer alleinigen Radiochirurgie mit einer Kombination aus RC und GHB fand sich ebenfalls eine verbesserte zerebrale Kontrolle bei gleicher Überlebenswahrscheinlichkeit (Aoyama et al. 2006, Kocher et al. 2011, Rodrigues et al. 2012). Signifikante Unterschiede im neurologischen Outcome konnten auch hier nicht nachgewiesen werden. Eine neuere Studie von Chang et al. (2009) zeigte einen Überlebensvorteil bei Patienten, welche nur radiochirurgisch behandelt wurden. Die Autoren der Studie führten dieses Ergebnis jedoch auf ein

Ungleichgewicht zwischen den Gruppen hinsichtlich prognostischer Faktoren sowie eines aggressiveren Nachbehandlungskonzeptes bei Patienten mit alleiniger RC zurück. Darüber hinaus zeigte sich hier ein erhöhtes Risiko kognitiver Störungen bei kombinierter RC mit GHB bei jedoch besserer zerebraler Kontrolle.

Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie geben keine eindeutige Empfehlung hinsichtlich einer Kombination der RC mit einer additiven GHB ab (Weller et al. 2012).

1.1.3. Prognose bei Hirnmetastasen

Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit intrazerebralen Metastasen, die ausschließlich symptomatische Therapie erhalten, liegt bei etwa ein bis zwei Monaten (Patchell 1997). Die Therapie mit alleiniger GHB kann das Überleben auf drei bis sechs Monate verlängern, die 1-Jahres-Überlebensrate bei intensiver Therapie bleibt mit 10% allerdings schlecht. Einzelne Patienten können jedoch mehr als fünf Jahre rezidivfrei überleben (Hauser et al. 2006; Wen et al. 2009).

Eine Metaanalyse von Sperduto et al. (2012), zusammengefasst als ‚Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment index‘ (DS-GPA), ergab einen Unterschied der prognostischen Faktoren hinsichtlich des zu Grunde liegenden Primärtumors: bei Metastasen eines Lungenkarzinoms zeigten die Anzahl der Hirnmetastasen, die Anzahl der extrakraniellen Metastasen, das Alter und der Karnofsky-Performance-Score (KPS) einen signifikanten Einfluss auf das Überleben, beim Mammakarzinom die Tumorsubtypen, das Alter und der KPS. Beim Melanom und Nierenzellkarzinom fand sich ein signifikanter Einfluss von Anzahl der Metastasen und KPS, während bei zerebralen Filiae eines gastrointestinalen Karzinoms nur der KPS als signifikanter Faktor resultierte. In anderen Studien zeigten darüber hinaus z.B. eine gute Beherrschbarkeit der Grunderkrankung sowie ein längeres Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und der Hirnmetastasen einen signifikanten Einfluss auf das Überleben (Gaspar et al. 1997; Rades et al. 2007).

1.2. Fragestellung der Doktorarbeit

Die stereotaktische Strahlentherapie von Hirnmetastasen stellt eine gute Therapiemöglichkeit und Alternative zur chirurgischen Resektion dar (O'Neill et al. 2003; Rades et al. 2007). Die stereotaktische Strahlentherapie von Hirnmetastasen zusätzlich zur Ganzhirnbestrahlung kann bei Patienten mit bis zu drei Hirnmetastasen einen Vorteil bzgl. der lokalen Kontrolle bieten (Aoyama et al. 2006; Sneed et al. 2002; Kondziolka et al. 1999). Für Patienten mit einer solitären Hirnmetastase konnte für die Kombination in einer Studie sogar ein Überlebensvorteil gezeigt werden (Andrews et al. 2004). Eine additive GHB senkt darüber hinaus möglicherweise das Auftreten weiterer zerebraler Metastasen (metachrone Metastasierung, z.B. Rades et al. 2011b). Auf Grund der möglichen Toxizität einer GHB wird allerdings kontrovers diskutiert, ob die Radiochirurgie bei der initialen Behandlung sofort mit einer GHB kombiniert werden muss, oder ob man eine der Behandlungen zurückhält und erst im Falle einer Progression einsetzt (Chang et al. 2009; Hasegawa et al. 2003; Kondziolka et al. 2005; Burri et al. 2004; Chitapananux et al. 2003; Sneed et al. 1999; Pirzkall et al. 1998). Ausnahme ist das SCLC, bei dem eine prophylaktische GHB Standard ist (Slotman et al. 2007). Das klinikeigene Konzept ist daher, bei bis zu 3 (in Ausnahmefällen mehr) Hirnmetastasen die alleinige RC ohne Ganzhirnbestrahlung mit 3-monatlichem Follow-up einzusetzen, was weitere Interventionen bei Bedarf ermöglicht. In dieser retrospektiven Arbeit, in der alle zwischen 2003 und 2008 am Klinikum rechts der Isar auf Grund von Hirnmetastasen stereotaktisch bestrahlten Patienten analysiert wurden, soll nun kontrolliert werden, dass dieses Vorgehen vertretbar und die Dosis ausreichend ist. Im Patientenkollektiv wird die Rate an lokalen und metachronen Rezidiven sowie der Patientenanteil, der weitere Behandlungen auf Grund von Hirnmetastasen benötigt hat, bestimmt. Es wird versucht, anhand von Risikofaktoren für ein lokales oder metachrones Rezidiv diejenigen Patienten zu identifizieren, welche am ehesten von einer additiven GHB profitieren. Darüber hinaus sollen die Überlebenszeiten, prognostische Faktoren auf das Überleben der Patienten, die Symptomkontrolle nach stereotaktischer Strahlentherapie sowie der Nutzen einer stereotaktischen Strahlentherapie bei älteren Patienten (>70 Jahren) untersucht und mit der aktuellen Literatur verglichen werden.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Erfasst wurden alle Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum 2003 bis 2008 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München auf Grund von Hirnmetastasen stereotaktisch bestrahlt wurden.

2.2. Quellen und erfasste Parameter

Die Daten wurden aus den Krankenhausakten und der elektronischen Patientendatei, anhand von Arztbriefen, Befunden und Interviews weiterbehandelnder Ärzte und Ärztinnen, dem Tumorregister Bayern sowie Telefonaten mit Patienten oder deren Angehörigen entnommen.

Es wurden Geburtsdatum, Geschlecht, Erstdiagnose und Histologie des Primärtumors, Erstdiagnose, Anzahl, Volumen und Lokalisation der Hirnmetastasen, Therapiedatum, -zeitraum, und Einzeldosis mit Zahl der Fraktionen, Symptomatik, Corticoid- und Chemotherapie zum Zeitpunkt der ersten stereotaktischen Strahlentherapie, eventuelle GHB oder Operationen vor der stereotaktischen Strahlentherapie, sowie nötige Nachbehandlungen (RC, SFS, OP, GHB, Teilhirnbestrahlung, Bestrahlung der Neuroachse) erfasst.

Ebenso wurde die Symptomatik der Hirnmetastasen (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, motorisches, kognitives und sensibles Defizit, Schwindel, Sprachstörung, Sehstörung, Krampfanfälle), die Anzahl der Metastasen, Lokalrezidiv, Status (Re-, Progression, status idem) sowie eine Chemotherapie oder Corticoideinnahme und der Karnofsky-Index zu verschiedenen Follow-up-Terminen erhoben.

Letztendlich wurden noch das Todesdatum und die Todesursache (als kraniell oder extrakraniell) erfasst.

2.3. Statistische Methoden und verwendete Programme

Die Daten wurde in einer Microsoft Excel-Tabelle verwaltet und anschließend mit der Statistiksoftware SPSS (Statistical Package of the Social Sciences) ausgewertet. Epidemiologische Daten wurden anhand deskriptiver statistischer Methoden ausgewertet. Statistische Zusammenhänge wurden anhand des Chi²-Tests (zwei nominale Merkmale), des Fisher-Exact-Tests (mehrere nominale Merkmale), des Kruskal-Wallis-, Man-Whitney- und Kolmogorov-Smirnov-Tests (nominale/ordinale/stetige gegen nominale/ordinale/stetige Merkmale) sowie im Zusammenhang mit der Überlebenszeit mit Hilfe der Cox-Regression (multivariate Analyse) und des Logrank-Tests berechnet. Die Überlebenszeiten wurden mit der

Methode nach Meier und Kaplan geschätzt und graphisch dargestellt. Das rezidivfreie Überleben wurde anhand der ‚competing risk Analyse‘, multivariate Analysen in diesem Zusammenhang mit der ‚competing risk regression‘ berechnet. Spezielle Fragestellungen wurden mit dem Institut für medizinische Informatik der TU München diskutiert. Tabellen und Diagramme wurden mit dem Statistikprogramm SPSS oder mit Hilfe von Microsoft Office erstellt. Bei der Umrechnung von Tagen auf Monate wurde ein Jahr mit 365 Tagen vorausgesetzt, ein Monat hat dementsprechend 30,4 Tage. Die Equivalenzdosis für 2 Gy ED (EDQ₂) wurde mit der Formel $EQD_2 = D \times ([d + \alpha/\beta] / [2Gy + \alpha/\beta])$ berechnet. Es wurde ein α/β -Wert von 10 verwendet. Die Fehlerwahrscheinlichkeit wurde bei allen Tests mit 5% angenommen.

3. Ergebnisse

3.1.1. Patientenkollektiv, Alters- und Geschlechtsverteilung

Insgesamt wurden 284 Patienten mit insgesamt 446 gezählten Metastasen (bei 28 Patienten multiple, d.h. >9 Metastasen) im genannten Zeitraum auf Grund von Hirnmetastasen stereotaktisch bestrahlt. Von diesen sind 133 Männer (46,8%) und 151 Frauen (53,2%). Acht Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da keinerlei Informationen nach Strahlentherapie eruierbar waren. Ein Patient konnte lediglich bezüglich der Überlebenszeit ausgewertet werden (Tabelle 1). Gründe für fehlende Daten sind z.B. Umzug oder Rückkehr ins Ausland, nicht nachvollziehbarer Ort oder Unterlassen der Nachkontrolle, etc. Komplette Daten liegen bei 274 Patienten vor.

	Anzahl (gesamt)	Prozent (gesamt)
Männlich	128 (133)	46,8 (47)
Weiblich	147 (151)	53,2 (53)
Total	275 (284)	100,0

Tabelle 1: Geschlechterverteilung der ausgewerteten Patienten (in Klammern: alle Patienten)

Das mittlere Alter bei der ersten stereotaktischen Bestrahlung lag bei 61 Jahren (Median 62 Jahre). Der jüngste Patient war 31, der älteste 87 Jahre.

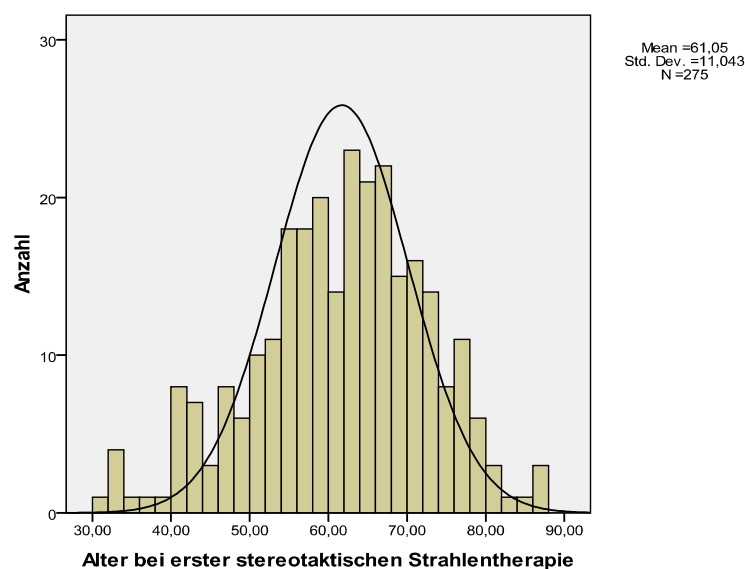


Abbildung 1: Altersverteilung (Jahre) bei erster stereotaktischer Strahlentherapie

Das Alter der Patienten bei der ersten stereotaktischen Bestrahlung folgt der Normalverteilung (Abbildung 1).

3.1.2. Primärtumoren

Als häufigster Primärtumor lag mit 38,5% das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom vor, gefolgt von Mammakarzinom (21,1%), kolorektale Karzinome (10,5%), Nierenzellkarzinom (10,2%), malignem Melanom (6,9%) und kleinzelligem Lungenkarzinom (4,7%). Die restlichen 8,1% entfallen auf eher seltene Entitäten, welche in der Tabelle 2 mit aufgeführt sind, in der weiteren Auswertung jedoch als ‚andere‘ zusammengefasst werden.

Malignom	Anzahl Pat.	Prozent
NSCLC	106	38,5
Mamma	58	21,1
Kolorektal	29	10,5
Niere	28	10,2
Mal. Melanom	19	6,9
SCLC	13	4,7
Ösophagus	5	1,8
Magen	3	1,1
Urothel	3	1,1
Blase	2	0,7
Ovarien	2	0,7
Prostata	1	0,4
Pleura	1	0,4
Larynx	1	0,4
Uterus	1	0,4
HCC	1	0,4
Speicheldrüse	1	0,4
CUP	1	0,4
Gesamt	275	100

Tabelle 2: Verteilung der Primärtumoren

Bei 11 Patienten lagen zwei primäre Karzinome vor. Es handelte sich dabei vor allem um Lungenkarzinome (54,5% NSCLC, 18,2% SCLC). Wenn keine histologische Untersuchung der Hirnmetastase vorlag, wurde bei diesen Patienten die zerebrale Metastasierung derjenigen Entität zugeordnet, welche bezüglich Stadium und Verlauf am wahrscheinlichsten der Primarius war (10 Patienten).

3.1.3. Metastasenzahl pro Patient

Bei 133 Patienten lag bei der ersten stereotaktischen Bestrahlung eine singuläre Hirnmetastase vor, bei 70 Patienten zwei und bei 26 Patienten drei Metastasen. Bei 28 Patienten lag zu diesem Zeitpunkt bereits eine ausgeprägt multiple Hirnmetastasierung vor (Tabelle 3). Insgesamt wurden 446 Metastasen erfasst.

Anzahl Metastasen	Anzahl Pat.	Prozent
1	133	48,4%
2	70	25,5%
3	26	9,5%
4	6	2,2%
5	8	2,9%
6	4	1,5%
>6	28	10,2%
Total	275	100,0%

Tabelle 3: Metastasenanzahl pro Patient

Betrachtet man die Anzahl der Metastasen nach Histologie, findet man folgendes Bild: eine singuläre Metastase fand sich vor allem bei kolorektalen Karzinomen (65,5%) und nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (53,8%). Mehr als 4 Metastasen fanden sich vor allem bei Mammakarzinomen (34,5%) und SCLC (30,8%) (Tabelle 4).

Anzahl Metastasen:	1	2	3	4	≥ 5	Gesamt
NSCLC	57 (53,8%)	25 (23,6%)	11 (10,4%)	2 (1,9%)	11 (10,4%)	106 (100%)
Mamma-CA	22 (37,9%)	11 (19%)	4 (6,9%)	1 (1,7%)	20 (34,5%)	58 (100%)
Kolorekt.-CA	19 (65,5%)	6 (20,7%)	3 (10,3%)	0	1 (3,4%)	29 (100%)
Nieren-CA	14 (39,3%)	9 (32,1%)	3 (10,7%)	0	2 (7,2%)	28 (100%)
Malignes Mel.	6 (31,6%)	8 (42,1%)	3 (15,8%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)	19 (100%)
SCLC	4 (30,8%)	5 (38,5%)	0	0	4 (30,8%)	13 (100%)
Andere	11 (50%)	6 (27,3%)	2 (9,1%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	22 (100%)
Gesamt	133 (48,4%)	70 (25,5%)	26 (9,5%)	6 (2,2%)	40 (14,5%)	275 (100%)

Tabelle 4: Anzahl an Hirnmetastasen pro Primärtumor und Prozentsatz (in Klammern, nach Histologie)

3.1.4. Extrakranielle Metastasen

Es wurde der extrakranielle Metastasierungsstatus der Patienten (n=275) bei erster stereotaktischer Strahlentherapie erfasst. Hierbei zeigte sich, dass **29,2 %** der Patienten neben der zerebralen Metastasierung keine weiteren Fernmetastasen aufwiesen. Bei **40,3%** war nur ein weiteres Organ befallen (in 16,9 % die Lunge, 7,4% das Skelett, bei 9,1% mehrere Lymphknoten und bei 2,9% nur die Leber). Bei **30,5%** lag zum Zeitpunkt der Bestrahlung allerdings bereits eine multiple Metastasierung (neben dem Gehirn mind. zwei weitere befallene Organsysteme) vor (Tabelle 5).

Extrakranieller Metastasierungsstatus	Anzahl	Prozent
keine weiteren Fernmetastasen	80	29,2%
Lunge	47	16,9%
Leber	8	2,9%
Ossär	20	7,4%
Lymphknoten	25	9,1%
Multipel	84	30,5%
Andere	11	4,1%
Total	275	100,0%

Tabelle 5: extrakranielle Metastasierung

3.1.5. Latenzzeit von Erstdiagnose Malignom bis Erstdiagnose Hirnmetastase

Für Patienten mit primär stereotaktischer Strahlentherapie, das heißt ohne vorangegangene Ganzhirnbestrahlung (n=210), lag die mediane Latenzzeit zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und Erstdiagnose der Hirnmetastasierung bei 20,3 Monaten (mittel 34,3 Monate), Minimum 0 Monate, Maximum 218,6 Monate (18,2 Jahre), Konfidenzintervall (KI) 28,76-39,88 Monate (Abbildung 2).

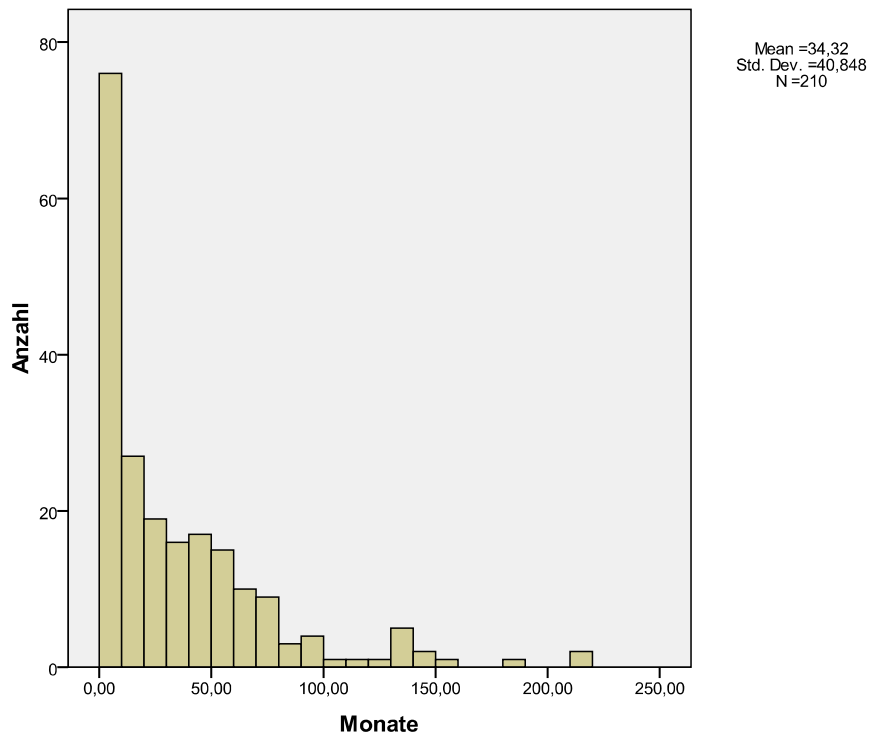


Abbildung 2: Latenzzeit Erstdiagnose Malignom bis Erstdiagnose Hirnmetastase

Bei 22,4% (n=47) der Patienten wurde die zerebrale Metastase bei der Erstdiagnose der Tumorerkrankung diagnostiziert. 25,7% aller Metastasen wurden innerhalb von 3 Monaten nach ED des Primärtumors diagnostiziert, 50% aller Metastasen traten innerhalb von 20 Monaten auf. Die längsten Latenzzeiten bis zum Auftreten einer Metastase hatten mit über 10 Jahren sechs Patienten mit Nierenkarzinom (10,8 – 18,2 Jahre), drei Patienten mit malignem Melanom (10,9 – 15,2 Jahre), eine Patientin mit Mammakarzinom (12,4 Jahre) und ein Patienten mit kolorektalem Karzinom (12 Jahre).

3.1.6. Symptome

Die zerebrale Metastasierung war bei 189 Patienten (68,7%) symptomatisch, bei 86 Patienten (31,3%) asymptomatisch.

Die Symptomverteilung war hierbei: motorisches Defizit (n=65, 23,6%), Schwindel (n=52, 18,9%), Krampfanfall (n=34, 12,4%), Sehstörung (n=33, 12%), Kopfschmerz (n=31, 11,3%), sensibles Defizit (n=29, 10,5%), Ataxie (n=26, 9,5%), Sprachstörung (n=21, 7,6%), kognitives Defizit (n=13, 4,7%), Übelkeit (n=12, 4,4%) und Erbrechen (n=5, 1,8%) (Abbildung 3).

Bei 105 Patienten der symptomatischen Patienten (55,6%) trat dabei nur ein einziges Symptom auf, die restlichen 84 präsentierten zwei oder mehr Symptome gleichzeitig.

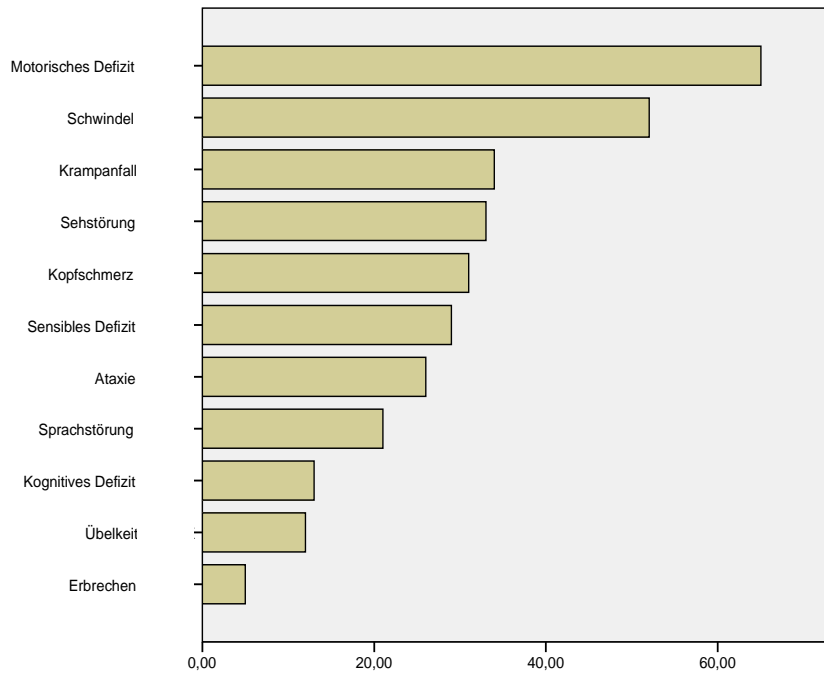


Abbildung 3: durch zerebrale Metastasierung verursachte Symptome vor Bestrahlung

Eine größere Anzahl an Hirnmetastasen ging signifikant häufiger mit einem kognitiven Defizit ($p=0,03$, Tabelle 6) einher.

		Kognitives Defizit		Total
		nein	ja	
Anzahl Metastasen	1	130 (97,7%)	3 (2,3%)	133 (100%)
	2	68 (97,1%)	2 (2,9%)	70 (100%)
	3	24 (92,3%)	2 (7,7%)	26 (100%)
	4	6 (100%)	0 (0%)	6 (100%)
	5	7 (87,5%)	1 (12,5%)	8 (100%)
	6	4 (100%)	0 (0%)	4 (100%)
	9	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
	Multipel	22 (81,5%)	5 (18,5%)	27 (100%)
Total		262 (95,3%)	13 (4,7%)	275 (100%)

Tabelle 6: Kognitives Defizit und Anzahl der Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der stereotaktischen Strahlentherapie

Bei einer einzigen zerebralen Metastase wurde nur bei 2,3% der Patienten ein kognitives Defizit beobachtet, bei multipler Metastasierung steigt diese Rate auf 18,5%.

3.1.7. Vorbehandlung

Als mögliche lokale Vorbehandlungen kommen die Metastasenresektion oder eine Ganzhirnbestrahlung mit oder ohne Boost in Frage. Eine Chemotherapie als Vorbehandlung wurde nicht mit in die Auswertung genommen.

Operation:

51 Patienten (18,5%) wurden vor der stereotaktischen Bestrahlung auf Grund einer oder mehrerer Hirnmetastasen operiert. Bei sechs Patienten wurde eine zweite Operation (5x an der gleichen, 1x an anderer Lokalisation, bei einem Patienten eine dritte Operation (an der gleichen Lokalisation) durchgeführt. Die Operationen fanden vor der stereotaktischen Strahlentherapie statt. Die mediane Zeitspanne zwischen Erstdiagnose der Hirnmetastasierung bis zur ersten OP beträgt 8 Tage (Mittel 41 Tage, min. 1 Tag, max. 696 Tage), bis zur zweiten OP median 6,8 Monate (Mittel 9,7 Monate, min. 2,4 Monate, max. 27,6 Monate) und die dritte OP fand nach 12,8 Monaten statt.

Bei 43 (84,3%) Patienten konnte keine komplette Resektion durchgeführt werden oder es kam zu einem Lokalrezidiv, welches stereotaktisch bestrahlt wurde. Bei den restlichen Patienten wurden postoperativ Metastasen an anderen Stellen bestrahlt.

Strahlentherapie:

65 Patienten (23,6%) waren vor der ersten stereotaktischen Strahlentherapie bereits mit einer Ganzhirnbestrahlung behandelt worden. 44,6% (n=29) dieser Patienten hatten zum Zeitpunkt der stereotaktischen Bestrahlung vier oder mehr Metastasen. Die mittlere Dosis der GHB war 35,3 Gy (median 33 Gy, min. 24 Gy, max. 50,4 Gy).

Bei sieben Patienten war eine prophylaktische GHB (prophylaktische craniale Irradiation, PCI) durchgeführt worden (5x SCLC, 1x NSCLC, 1x malignes Melanom). Bei den Patienten mit SCLC haben insgesamt 11 von 13 eine GHB vor der ersten stereotaktischen Strahlentherapie erhalten, fünf der 11 Patienten als PCI, bei sechs waren bereits Metastasen nachweisbar. Bei den zwei Patienten mit SCLC, die keine GHB erhalten hatten, war die Metastasierung aufgetreten bevor die PCI durchgeführt werden konnte. Die stereotaktische Strahlentherapie wurde bei diesen Patienten mit einer GHB kombiniert.

Bei drei Patienten (1,2%) wurde vor der ersten stereotaktischen Bestrahlung eine GHB mit Boost durchgeführt. Der Boost fand dabei 15, 19, bzw. 42 Tage nach der GHB statt mit einer Dosis von 10,9 bzw. 5,4 Gy.

3.1.8. Stereotaktische Strahlentherapie

Von allen 275 Patienten wurden 86,5% primär radiochirurgisch, 10,5% stereotaktisch fraktioniert und 2,9% kombiniert radiochirurgisch und stereotaktisch fraktioniert (an unterschiedlichen Lokalisationen) behandelt (Tabelle 7).

	Anzahl (n)	Prozent (%)
RC	238	86,5
SFS	28	10,2
RC + SFS	9	3,3
Total	275	100

Tabelle 7: Bestrahlungstechnik

3.1.9. Rezidivtherapien pro Patient

Als Rezidivtherapien wurden alle Eingriffe erfasst, die auf Grund eines Rezidives oder eines Progresses der zerebralen Metastasen nötig wurden. Sie lassen sich unterteilen in GHB mit oder ohne Boost, Radiochirurgie, stereotaktisch fraktionierte Bestrahlung, Operation, Teilhirnbestrahlung und Bestrahlung der gesamten Neuroachse. Eine geplante GHB im direkten Anschluss an die Strahlentherapie ohne Vorliegen eines Progresses (additive GHB) wurde nicht als Nachbehandlung gewertet.

Insgesamt wurde bei 88 Patienten (32%) mindestens eine Nachbehandlung durchgeführt. Bei einem Patienten fehlen die Nachsorgeinformationen. 186 Patienten (67,6%) wurden nicht nachbehandelt. Von diesen hatten 71,5% (n=133) im Nachbeobachtungszeitraum keinen zerebralen Progress. 53 Patienten mit Progress wurden nicht nachbehandelt. Diese sind median 8,4 Monate nach der Strahlentherapie verstorben (im Mittel 11,4 Monate, 1-52 Monaten, KI: 8,5-14,4), der Progress trat nach median 5,23 Monaten auf (im Mittel 7,34 Monaten, 0,7-32,5 Monaten, KI: 5,4-9,3) und die Patienten sind im Anschluss an den Progress nach im Median 1,97 Monaten (im Mittel 4,06 Monate, 0-45,16 Monate, KI: 2,04-6,09) verstorben.

43 Patienten (15,6% des Gesamtkollektivs) erhielten im Anschluss an die stereotaktische Strahlentherapie eine Ganzhirnbestrahlung wegen eines zerebralen Progresses, davon in 88,4% wegen einer metachrone Metastasierung.

Betrachtet man nur Patienten mit initial maximal 5 Metastasen, welche keine GHB im Vorfeld hatten (n=195), so benötigten 39 dieser Patienten (20%) im weiteren Verlauf eine GHB nach median 5,4 Monaten (im Mittel 7,04 Monate, 1,9 - 32,27 Monate, KI: 5,03-9,04 Monate). Bei 94,9% dieser Patienten waren neue Metastasen im Sinne einer metachronen Metastasierung die Indikation zur GBH.

Im Gesamtkollektiv wurden am häufigsten als erste Nachbehandlung die Radiochirurgie an anderer Lokalisation (36,7%) sowie die Ganzhirnbestrahlung (31%) durchgeführt. Anschließend folgen die Operation mit 15% und die SFS mit 8%.

Eine zweite Nachbehandlung wurde bei 38 Patienten (13,8%) nötig. Im Gegensatz zur ersten Nachbehandlung stehen hier die Radiochirurgie und die Operation auf den ersten Plätzen.

Eine dritte Nachbehandlung wurde bei 20 Patienten (7,3%) vorgenommen, eine vierte bei sieben (2,5%) und eine fünfte bei zwei (0,7%) Patienten.

Abbildung 4 zeigt die Methoden der einzelnen Rezidivtherapien:

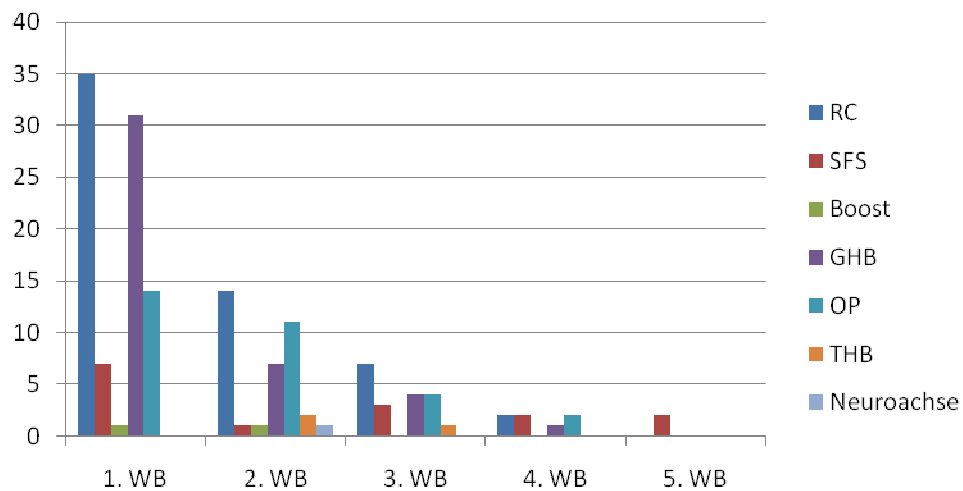


Abbildung 4: Methode und Anzahl der Wiederbehandlungen (WB)

3.1.10. Überlebenszeitschätzung nach Meier-Kaplan

Follow-up-Daten zur Überlebenszeitschätzung liegen bei 274 der 284 Patienten (96,5%) vor. Die zu Grunde liegende Zeitspanne ist dabei die Anzahl an Monaten zwischen erster stereotaktischer Strahlentherapie und Tod (Ereignis), bzw. letztem Follow-up (Zensur).

3.1.10.1. Gesamtes Patientenkollektiv

Das mediane Überleben aller Patienten nach erster stereotaktischer Strahlentherapie beträgt 8,7 Monate (KI: 7,4 – 10 Monate), im Mittel 16,9 Monate (KI: 13,6 - 20,2 Monate). Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt 36%. 90% der Patienten verstarben innerhalb von 3,2 Jahren. Abbildung 5 zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier.

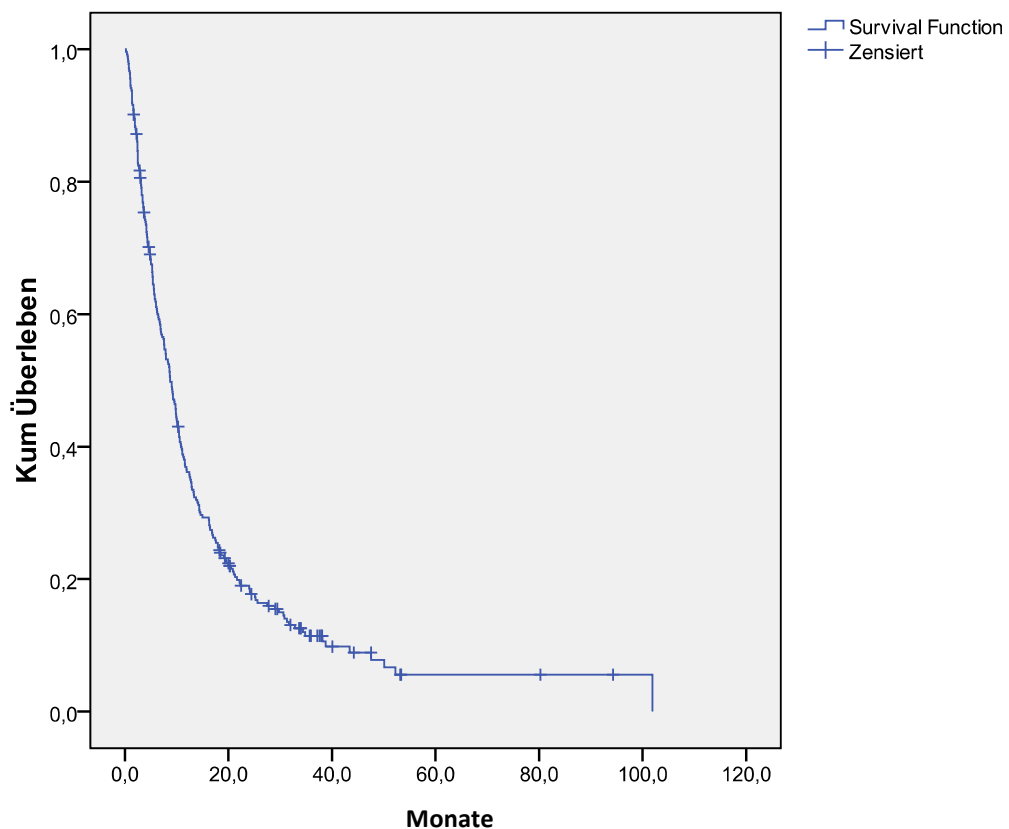


Abbildung 5: Überlebenszeit nach erster stereotaktischer Strahlentherapie (n=274)

3.1.10.2. Überleben bei Patienten ohne Vorbehandlung

Patienten mit GHB oder Operation vor der ersten stereotaktischen Strahlentherapie wurden in den folgenden Analysen nicht mit einbezogen. 183 Patienten wurden somit analysiert.

Das mediane Überleben dieser Patienten nach erster stereotaktischer Strahlentherapie lag bei 8,62 Monaten (KI: 6,56 – 10,68 Monate), im Mittel bei 17,34 Monaten (KI: 13,2 – 21,53 Monate)(Abbildung 6). Die 1- Jahres-Überlebensrate liegt bei 35,4%.

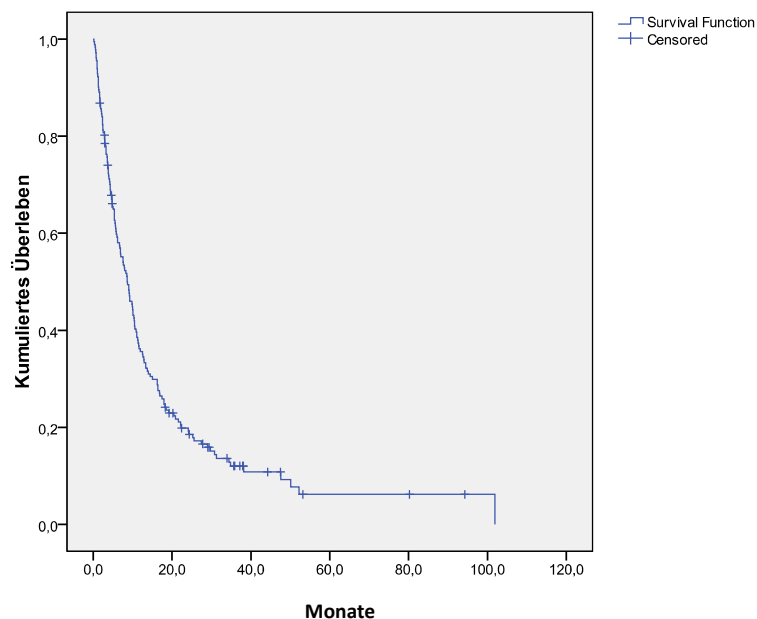


Abbildung 6: geschätzte Überlebenszeit bei Patienten ohne Vorbehandlung (n=183)

Anhand der Cox-Regression mit *backward Variablen Selektion* wurde der Einfluss stetiger Größen, nämlich des Alters bei stereotaktischer Strahlentherapie, des Gesamtvolumens der zerebralen Metastasen und der Zeit zwischen ED Malignom und Hirnmetastasierung auf die Überlebenszeit überprüft. Alle Faktoren zeigen ein signifikantes Ergebnis (Tabelle 8).

Im Logrank-Test wurde der Einfluss der Histologie des Primärtumors, des Status der extrakraniellen Metastasierung, der Anzahl der Hirnmetastasen und einer GHB direkt im Anschluss auf Signifikanz getestet. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Histologie ($p=0,019$). Der Status der extrakraniellen Metastasierung (keines, eines oder mehrere zusätzlich befallene Organsysteme, $p=0,439$), die Anzahl der Metastasen ($p=0,915$) und eine additive GHB ($p=0,5$) ergaben hier keine Signifikanz (Tabelle 8, S.24).

Faktor	Test	Signifikanz (p)
Alter	Cox-Regression	0,001
Metastasenvolumen	Cox-Regression	0,02
Zeit bis ED Hirnmetastase	Cox-Regression	0,001
Histologie	Log-Rank	0,019
Anzahl Hirnmetastasen	Log-Rank	0,915
Extrakranielle Metastasen	Log-Rank	0,439
GHB direkt im Anschluss	Cox-Regression	0,491

Tabelle 8: Cox-Regression und Log-Rank-Test verschiedener Faktoren

3.1.10.2.1. Einfluss des Alters

Die Cox-Regression ergab einen Exp(B)-Wert von 1,028. Dies bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit zu sterben mit jedem höheren Lebensjahr um den Faktor 1,028 steigt. Ein Patient mit 60 Jahren hat gegenüber einem Patienten mit 50 Jahren bei der ersten stereotaktischen Strahlentherapie ein um $1,028^{10}=1,32$ (32%) erhöhtes Risiko zu versterben ($p<0,01$). In der männlichen Bevölkerung Deutschlands lag die Sterbewahrscheinlichkeit eines 50- gegenüber einem 51-jährigen 2007-2009 bei 0,0048 (Statistisches Bundesamt Deutschland, Sterbetafel).

3.1.10.2.2. Einfluss des Gesamtmetastasenvolumens

Mit steigendem Gesamtvolumen der Metastasen steigt auch das Risiko, zu versterben. Die Cox-Regression ergab einen Exp(B)-Wert von 1,026. Das bedeutet, dass pro Kubikzentimeter die Sterbewahrscheinlichkeit um 1,026 steigt. Bei einem Unterschied von 10 cm³ hat der Patient mit dem größeren Metastasenvolumen also eine um $(1,026^{10}=1,29)$ 29% erhöhte Wahrscheinlichkeit, zu versterben ($p=0,02$).

3.1.10.2.3. Einfluss der Latenzzeit bis zur Erstdiagnose der zerebralen Metastasierung

Die Cox-Regression ergab einen Exp(B)-Wert von 0,99. Das heißt, steigt die Zeit zwischen Erstdiagnose des Malignoms und der ED der zerebralen Metastasierung um einen Monat, ist die Sterbewahrscheinlichkeit 0,99-mal erniedrigt. Ein Patient mit einer um 10 Monate längeren Latenzzeit hat damit ein um $(0,99^{10} = 0,9)$ 10% vermindertes Risiko zu sterben ($p=0,001$).

3.1.10.2.4. Einfluss der Histologie

Es wurde untersucht, ob die Tumorentität einen Einfluss auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit nicht vorbehandelten Metastasen hat. Der Logrank-Test ergibt ein signifikantes Ergebnis ($p=0,019$).

Das mediane Überleben schwankt je nach Primärtumor zwischen 4,8 Monaten (SCLC, $n=2$) und 16,3 Monaten (Mammakarzinom) ($p=0,009$). Eine mediane Überlebenszeit unter 7 Monaten findet sich auch bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom als Primarius (5,6 Monate) (Abbildung 7, Tabelle 9 S.26).

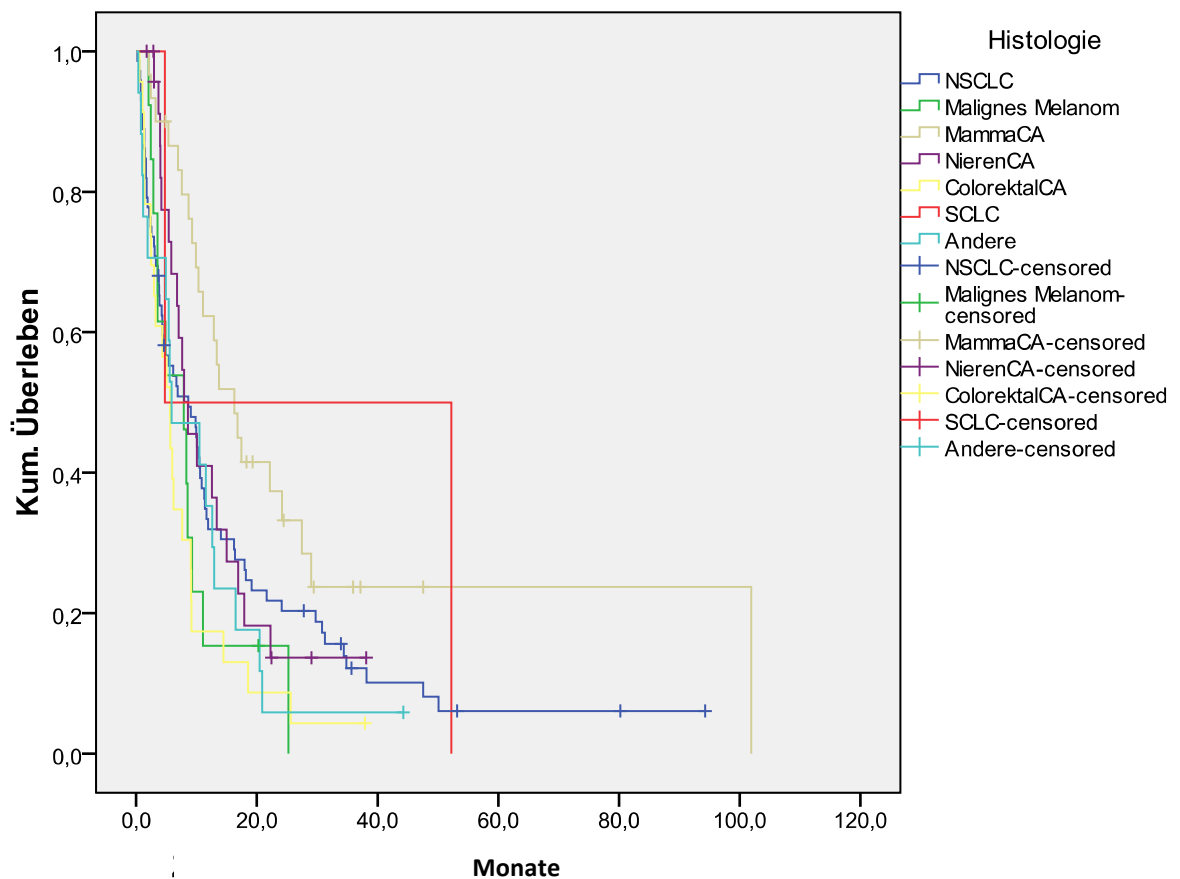


Abbildung 7: Überlebenszeit abhängig von der Histologie des Primärtumors

Primärtumor	Medianes Überleben (KI)	Mittleres Überleben (KI)
NSCLC	8,62 (3,9 – 13,3)	16,64 (11 – 22,3)
Malignes Melanom	7,89 (2,3 – 13,5)	8,8 (4,5 – 13,1)
Mammakarzinom	16,28 (10,2 – 22,4)	34,57 (19,5 – 49,7)
Nierenkarzinom	8,59 (5,1 – 12,1)	13,22 (8,6 – 17,9)
Kolorektales Karzinom	5,59 (3,5- 7,7)	7,86 (4,3 – 11,5)
SCLC	4,77 (zu niedrige Fallzahl)	28,5 (zu niedrige Fallzahl)
Andere	5,89 (0 – 12,7)	10,38 (5,3 – 15,5)
Gesamt	8,6 (6,6 – 10,7)	17,37 (13,2 – 21,5)

Tabelle 9: Einfluss der Histologie auf die Überlebenszeit (Monate) in der Schätzung nach Kaplan und Meier

3.1.10.3. Patienten mit singulärer und solitärer Hirnmetastase

110 Patienten hatten zum Zeitpunkt der ersten stereotaktischen Strahlentherapie eine singuläre, nicht vorbehandelte Hirnmetastase. Im Folgenden werden nur diese Patienten ausgewertet.

Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten lag bei 8,5 Monaten (KI: 5,1 – 11,9 Monate), im Mittel bei 18,05 Monaten (KI: 12,8 – 23,3 Monate). Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei 38,5% (Abbildung 8).

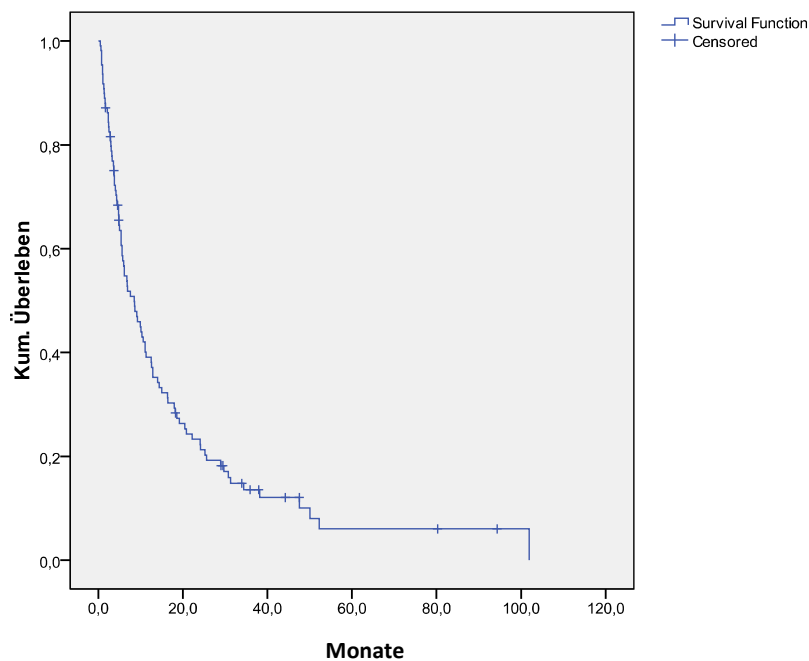


Abbildung 8: Überleben nach stereotaktischer Strahlentherapie bei Pat. mit singulärer Hirnmetastase

Anhand einer Cox-Regression mit *backward Variablen Selektion* wurde der Einfluss der Histologie des Primärtumors, des Metastasenvolumens, der Zeitspanne zwischen der ED des Malignoms und der Hirnmetastase, des extrakraniellen Metastasierungsstatus, der Gesamtdosis der Strahlentherapie und das Alter bei der Bestrahlung auf das Überleben getestet. Die Cox-Regression ist dabei per se signifikant ($p < 0,01$).

Es fanden sich ein signifikanter Einfluss von **Alter** ($p = 0,012$) und **Metastasenvolumen** ($p = 0,006$) auf das Überleben nach erster stereotaktischer Strahlentherapie. Die anderen Faktoren zeigten keine Signifikanz.

Hinsichtlich des **Alters** ergab die Cox-Regression einen Exp(B)-Wert von 1,033. Ein um 10 Jahre älterer Patient hat somit ein um $(1,033^{10} = 1,38)$ 38% erhöhtes Risiko zu versterben.

In Bezug auf das **Volumen der Metastase** ergab sich ein Exp(B)-Wert von 1,051. Ein Patient mit einer um 2 cm^3 größeren Metastase hat also ein um $(1,051^2 = 1,105)$ 10,5% erhöhtes Risiko, zu versterben. Die Patienten wurden jedoch mit unterschiedlichen Dosen und Methoden bestrahlt. Betrachtet man nur radiochirurgisch bestrahlte Patienten ($n = 98$), verliert sich der Effekt des Volumens ($p = 0,2$). Das Volumen der Metastasen war hier mit im Median $3,3 \text{ cm}^3$ jedoch geringer als bei Patienten mit SFS (im Median $5,6 \text{ cm}^3$). Allerdings zeigt sich nun ein signifikanter Einfluss der **Gesamtdosis** der Radiochirurgie auf das Überleben ($p < 0,001$). Der Exp(B)-Wert von 0,626 bedeutet, dass statistisch pro Gray mehr bei der RC die Wahrscheinlichkeit zu sterben um $0,626^x$ sinkt. Das heißt ein Patient mit 20 Gy hat gegenüber einem Pat. mit 18 Gy eine um $(0,626^2 = 0,39)$ 61% bessere Überlebenschance.

Patienten mit solitärer Hirnmetastase ($n = 32$), also mit **einer** zerebralen Metastase **ohne weitere Metastasen** im Körper, lebten im Median 7,6 Monate (KI: 3,1 – 12,2 Monate), im Mittel 19,3 Monate (KI: 9,2 – 29,4 Monate). Die 1-Jahres-Überlebensquote lag bei 33%. Die Todesursache dieser Patienten war hauptsächlich extrakraniell, bei einem Teil konnte die Todesursache nicht suffizient nachvollzogen werden. In dieser Patientengruppe zeigte lediglich das Volumen der Metastase einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p = 0,007$) mit einem Exp(B)-Wert von 1,026. Betrachtet man auch hier nur radiochirurgisch bestrahlte Patienten ($n = 32$), bleibt das Metastasenvolumen weiterhin einziger signifikanter Überlebensfaktor ($p = 0,006$, $\text{Exp(B)} = 1,099$).

3.1.11. Progress der zerebralen Metastasierung

3.1.11.1. Metachrone Metastasierung

Unter metachroner Metastasierung versteht man das Auftreten neuer, bei erster stereotaktischer Strahlentherapie noch nicht sichtbarer zerebraler Metastasen. Es wurden nur Patienten ausgewertet, bei denen **initial maximal 6 Hirnmetastasen** diagnostiziert wurden und welche **keine GHB im Vorfeld** erhalten hatten (n=202). Ziel dieser Analyse ist es, prädiktive Faktoren für das Auftreten einer metachronen Metastasierung zu identifizieren.

Bei 76 von 202 Patienten (**37,62%**) kam es im Verlauf nach der ersten stereotaktischen Strahlentherapie zum einem Auftreten von neuen zerebralen Metastasen.

Die Zeitspanne bis zum Auftreten neuer Metastasen betrug im Median 5,3 Monate (im Mittel 6,94 Monate, 0,6 – 32,5 Monate).

Es wurde der Einfluss der Histologie des Primärtumors, der Latenzzeit zwischen ED des Tumors und ED der Hirnmetastase(n), der extrakranielle Metastasierungstatus und die Anzahl der Hirnmetastasen auf das Auftreten neuer Metastasen nach Strahlentherapie getestet (Tabelle 10).

Faktor	p-Wert
Histologie	0,009
Latenzzeit	0,004
Extrakranielle Metastasierung	0,224
Anzahl Hirnmetastasen	0,372

Tabelle 10: Einflussfaktoren auf das Auftreten neuer Metastasen

Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Histologie ($p=0,009$) und der Latenzzeit zwischen Erstdiagnose des Tumors und Erstdiagnose der Hirnmetastasierung ($p=0,004$) auf das Auftreten neuer Metastasen im Verlauf.

Eine längere Zeitspanne zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und Erstdiagnose der Hirnmetastasierung ging mit einem signifikant erniedrigten Risiko für eine anschließende metachrone Metastasierung einher ($p<0,01$). So kam es bei 52,2% (36 von 69) der Patienten mit einer Latenzzeit von bis zu 8 Monaten zwischen

Erstdiagnose des Primärtumors und Erstdiagnose der zerebralen Metastasierung im Anschluss zu einer metachronen Metastasierung, bei einer Latenzzeit über 8 Monate lag der Anteil bei 30,1% (40 von 133 Patienten, Tabelle 11). Dieser Anteil an metachroner Metastasierung bleibt dann weiterhin stabil bei ca. 1/3 der Patienten. Das relative Risiko beträgt $RR=0,55$ (KI: 0,49-0,96).

	Keine metachrone Metastasierung	Metachrone Metastasierung	Gesamt
Latenz < 8 Monate	33 (47,8%)	36 (52,2,%)	69 (100%)
Latenz > 8 Monate	93 (69,9%)	40 (30,1%)	133 (100%)
Gesamt	126 (62,4%)	76 (37,6%)	202 (100%)

Tabelle 11: Latenzzeit zwischen ED des Primarius und ED Hirnmetastasierung und anschließende metachrone Metastasierung

Vor allem beim NSCLC (44,6%), dem SCLC (50%), dem malignen Melanom (43,75%) und dem Mammakarzinom (50%) kam es im Verlauf zu einem Auftreten von neuen Metastasen (Tabelle 12).

	Keine neuen Metastasen	Metachrone Metastasierung	Gesamt	Zeit bis metachrone Metastasierung nach RTx (im Median/im Mittel)
NSCLC	46 (55,4%)	37 (44,6%)	83 (100%)	4,1/6,9 Monate
Malignes Melanom	9 (56,3%)	7 (43,7%)	16 (100%)	3,5/3,7 Monate
SCLC	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	4,7/4,7 Monate
Mammakarzinom	15 (50%)	15 (50%)	30 (100%)	7,3/10,6 Monate
Nierenkarzinom	19 (73,1%)	7 (26,9%)	26 (100%)	4/3,7 Monate
Kolorektales Karzinom	21 (80,8%)	5 (19,2%)	26 (100%)	5,4/6,3 Monate
Andere	15 (79%)	4 (21%)	19 (100%)	6,3/5,9 Monate
Gesamt	126 (62,4%)	76 (37,6%)	202 (100%)	

Tabelle 12: Auftreten neuer Metastasen je nach Histologie, Zeit bis zur metachronen Metastasierung

3.1.11.2. Lokale Kontrolle

Als lokale Kontrolle wurde eine Verkleinerung oder keine Größenzunahme des Hirnmetastasenvolumens definiert. Erfasst wurden eine komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), status idem (SD) oder Progress (PD) der bestrahlten Metastase(n). Der lokale Status wurde anhand von MRT-Befunden und der Dokumentation bei Wiedervorstellungen erhoben. Bei Patienten mit mehreren bestrahlten Metastasen wurde der Fall eines Rezidivs bereits einer der Metastasen als Lokalrezidiv gewertet.

Insgesamt konnten von 202 Patienten auswertbare Daten zum Lokalstatus nach erster stereotaktischer Bestrahlung gewonnen werden, was einem Anteil von 73,1% des ausgewerteten Gesamtkollektivs entspricht. Die mediane Dauer des Follow-ups betrug 8,6 Monate (7 Tage – 98,6 Monate). Die Patienten, bei denen keine Folgedaten zum Lokalstatus erhoben werden konnten (n=73), sind im Median 2,5 Monate nach der stereotaktischen Bestrahlung verstorben (im Mittel 5,2 Monate, 6 Tage – 53,4 Monate).

Von den Patienten mit Follow-up kam es bei 53 Patienten (26,2%) im weiteren Verlauf zu einem Lokalrezidiv. Die **lokale Kontrolle dieser Population beträgt also 73,8%**. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten des Lokalrezidives betrug 6,5 Monate (im Mittel 8,1 Monate, KI: 21 Tage – 20,1 Monate) nach erster stereotaktischer Strahlentherapie.

Anhand der *competing risk Analyse* lässt sich das lokalrezidivfreie Überleben abschätzen. Nach 10 Monaten liegt die Wahrscheinlichkeit, ein Lokalrezidiv zu entwickeln, bei 20%. Nach 20 Monaten steigt dieser Wert auf 25%, danach ist jedoch keine weitere Steigerung der Wahrscheinlichkeit zu beobachten (Abbildung 9).

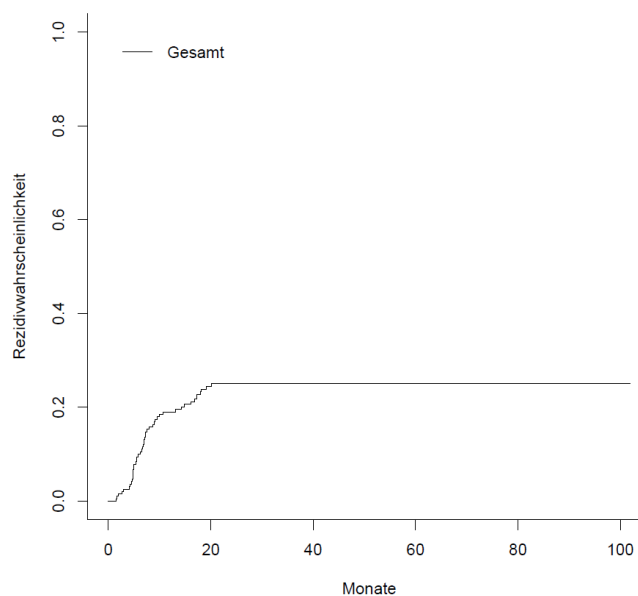


Abbildung 9: Lokalrezidivwahrscheinlichkeit nach Monaten (n=202)

3.1.12. Retherapie und Überleben bei intrazerebralem Progress

Bei 89,3% der Patienten, welche im ersten halben Jahr nach der stereotaktischen Strahlentherapie verstorben sind, lag eine extrakranielle Todesursache vor. Eine kontrollierte Grunderkrankung führt zu einer längeren Überlebenszeit, welche wiederum mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, auch einen zerebralen Progress zu entwickeln, einhergeht. Bei diesen Patienten besteht anschließend die Möglichkeit einer Retherapie, welche das Überleben der Patienten signifikant verlängert ($p < 0,01$). Im Gesamtkollektiv ($n=274$) lebten Patienten mit mindestens einer Nachbehandlung der zerebralen Metastase(n) mit median 16,3 Monaten (im Mittel 24,5 Monate, KI: 18,7 – 30,4 Monate) länger als Patienten ohne Nachbehandlung (median 5,6 Monate, im Mittel 10,7 Monate, KI: 8,6 – 12,8 Monate).

Betrachtet man nur die Patienten, bei denen es im Verlauf zu einem Progress der zerebralen Metastasierung kam ($n=139$), bestätigt sich der lebensverlängernde Effekt einer Retherapie. Patienten, welche im Anschluss eine Rezidivtherapie erhielten, lebten median 16,9 Monate (im Mittel 25,6 Monate, KI: 19,5 – 31,6 Monate). Patienten mit Progress und keiner Retherapie lebten median 8,4 Monate (im Mittel 12,7 Monate, KI: 8,7 – 16,7 Monate). Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$, Abbildung 10).

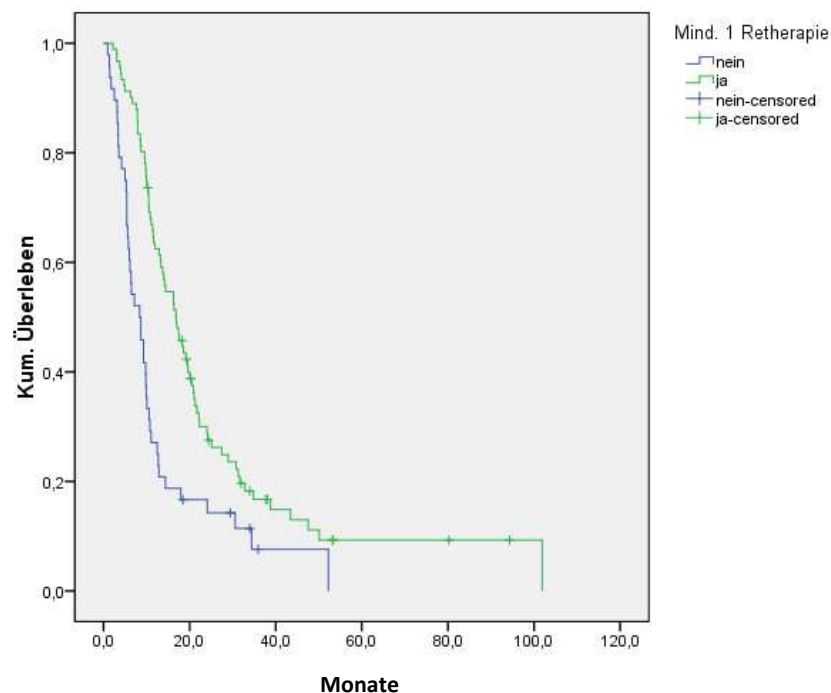


Abbildung 10: Überleben bei Patienten mit zerebralem Progress in Abhängigkeit einer Rezidivtherapie

Auch die Anzahl der Rebehandlungen zeigt in der Schätzung nach Kaplan und Meier einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten ($p < 0,001$):

Umso höher die Anzahl an Retherapien, desto länger die Überlebenszeit. Patienten mit nur einer Retherapie lebten mit im Median 10,8 Monaten (im Mittel 18,6 Monate, KI: 1,1 – 80,2 Monate, $n=58$) kürzer als Patienten mit zwei (median 19,5 Monate, im Mittel 20,9 Monate, KI: 7,6 – 38,8 Monate, $n=21$), drei (median 21,3 Monate, im Mittel 26,3 Monate, KI: 8,7 – 47,6 Monate, $n=12$) oder vier Retherapien (median 101,9 Monate, im Mittel 74 Monate, KI: 21,1 – 101,9 Monate, $n=5$). Hier liegt wieder eine Selektion vor, da Patienten mit längerer Überlebenszeit auch mehr zerebrale Progression entwickeln können.

3.1.13. Symptomkontrolle und Corticoidpflichtigkeit nach stereotaktischer Strahlentherapie

Es wurden 13 Symptome im Verlauf nach der ersten stereotaktischen Strahlentherapie von Follow-up-Termin zu Follow-up-Termin verglichen und dementsprechend ein Status vergeben: Symptomverbesserung, keine Änderung, Symptomverschlechterung und Auftreten einer neuen Symptomatik.

Die Spannweite des gesamten Follow-ups beträgt vier Tage bis 102 Monate, die mediane Dauer beträgt 6,3 Monaten (im Mittel 9,9 Monate).

Insgesamt konnten von 246 Patienten Daten zur Symptomkontrolle erhoben werden, bei den restlichen 29 Patienten ist lediglich das Todesdatum bekannt.

189 Patienten (68,3%) hatten vor oder zu Beginn der stereotaktischen Strahlentherapie klinisch auffällige Hirnmetastasen, 86 Patienten (31,7%) präsentierten keine metastasenbezogene Klinik. Von 246 Patienten liegen Informationen über die Symptomatik auch nach der Strahlentherapie vor (89,5% des Gesamtkollektivs). Die verbleibenden 29 sind innerhalb von median 2,4 Monaten nach Strahlentherapie verstorben (im Mittel 4 Monate, min. 11 Tage, max. 18,2 Monate). Von 230 Patienten liegen Informationen sowohl zur Symptomdynamik als auch zur Corticoidpflichtigkeit im Verlauf vor.

Betrachtet man alle Patienten über die Zeit, also von der ersten Strahlentherapie bis zum letzten Kontakt, so ergibt sich folgendes Bild:

Von den 172 Patienten (69,9%), die vor oder zu Beginn der Strahlentherapie symptomatisch waren, kam es bei 46,5% ($n=80$) der Patienten zu einer dauerhaften Verbesserung der Symptomatik, 52 dieser Patienten (30,2%) erreichten eine stabile Symptomfreiheit. Bei 21,5% ($n=37$) zeigte sich keine Veränderung der Symptomatik,

bei 15,7% (n=27) der Patienten verschlechterte sich diese und bei 16,3% (n=28) trat eine neue Symptomatik auf (Abbildung 11).

Von den 74 Patienten (30,1%), welche vor oder zu Beginn der Strahlentherapie keine Symptome hatten, blieben 70,3% (n=52) auch weiterhin symptomfrei. Bei 29,7% (n=22) kam es im Verlauf zum Auftreten einer Klinik (Abbildung 11).

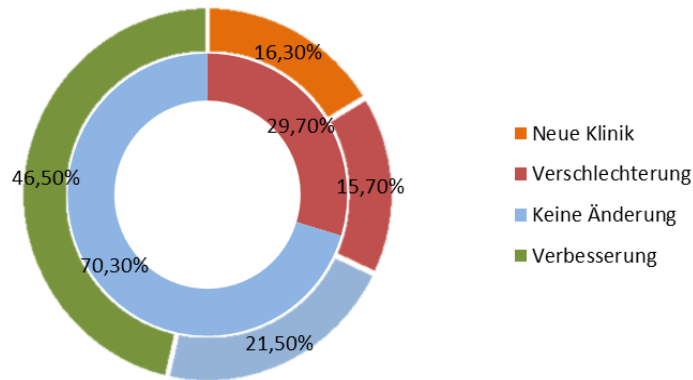


Abbildung 11: Symptomatik im Verlauf bei Patienten mit Symptomen (äußerer Ring) oder ohne Symptome (innerer Ring) vor der Strahlentherapie

69,4% der Patienten mit Verschlechterung der Symptomatik im Verlauf hatten einen Progress oder Rezidiv, ebenso wie 90% der Patienten mit einer neu auftretenden, bisher nicht stattgehabten Symptomatik.

Bei den Patienten ohne Progress - aber mit Verschlechterung der Klinik (n=18) - kam es median 2,7 Monate nach Strahlentherapie zu der Verschlechterung (im Mittel 5 Monate, min. 9 Tage, max. 27,6 Monate). 16 dieser Patienten (51,6%) sind anschließend innerhalb von drei Monaten verstorben, neun davon an einer extrakraniellen Ursache, bei sieben ist die Todesursache nicht bekannt.

Da bei symptomatischen Hirnmetastasen Corticoide eines der Medikamente der Wahl der symptomatischen Therapie ist, muss man die Symptomatik auch zusammen mit der Cortinapplikation betrachten.

96,6% aller Patienten nahmen vor oder unmittelbar nach der stereotaktischen Strahlentherapie Dexamethason ein, entweder prophylaktisch oder um die Symptomatik zu kontrollieren. Die Dosierung war im Median 12 mg Dexamethason/Tag (im Mittel 12,4 mg/d, min. 4 mg/d, max. 24 mg/d).

Von 246 Patienten ist bekannt, ob diese im Verlauf Corticoide benötigten oder nicht. Bei 122 (49,6%) der Patienten wurde nach Ausschleichen der prophylaktischen

Corticoidgabe keine weitere Gabe auf Grund der zerebralen Metastasen nötig. Bei 124 Patienten (50,4%) mussten jedoch im Verlauf weiter Cortine verabreicht werden.

Eine Notwendigkeit einer weiteren Corticoidapplikation in den ersten sechs Monaten nach Strahlentherapie geht mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten einher ($p < 0,01$, Abbildung 12):

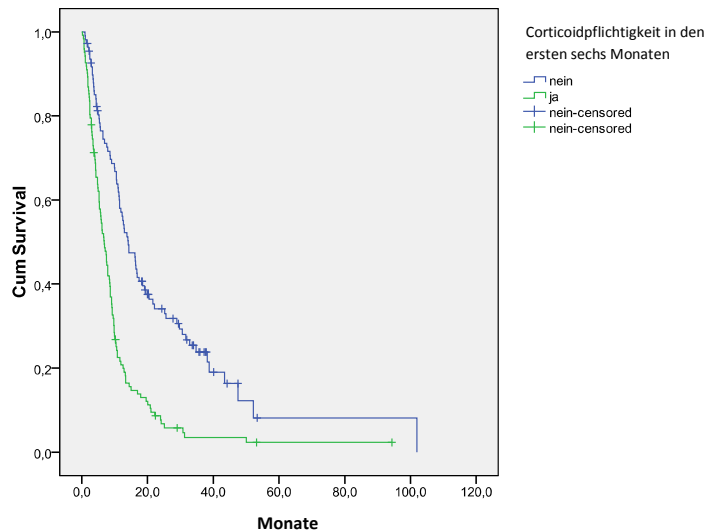


Abbildung 12: Überlebenszeit in Monaten und Corticoidpflicht

Patienten ohne die Notwendigkeit weitergeführter oder neuerlicher Corticoidapplikation in den ersten sechs Monaten nach Strahlentherapie überlebten durchschnittlich 14,2 Monate nach Strahlentherapie. Besteht weiterhin Corticoidpflichtigkeit, sinkt die Überlebenszeit auf 6,9 Monate (Abbildung 12).

Ein Progress der zerebralen Metastasierung hatte keinen Einfluss auf die Notwendigkeit einer fortgesetzten Cortingabe ($p=0,4$), ebenso wenig wie die Symptomveränderung der Patienten im Verlauf bis zum letzten Kontakt ($p=0,3$). Das heißt, dass sowohl Patienten mit Progress als auch Patienten ohne Progress, also z.B. andauerndem perifokalem Ödem, Corticoide zur Stabilisierung der Symptomatik benötigten.

Wie bereits oben erwähnt, geht ein Progress oder ein Lokalrezidiv oft mit einer Verschlechterung der Symptomatik einher. Im Folgenden werden nur die Patienten betrachtet, die im Verlauf nach der stereotaktischen Strahlentherapie keinen Progress der intrazerebralen Situation erlitten und zu denen Daten für diese Auswertung vorliegen ($n=105$).

Von 29 Patienten, die zu Beginn der stereotaktischen Strahlentherapie keine Symptome beklagten, hatten 26 (89,7%) auch im Verlauf keine Symptomatik. Sieben

dieser Patienten benötigten in den ersten sechs Monaten weiterhin Corticoide. Drei Patienten (10,3%) entwickelten im Verlauf bleibende Symptome, alle diese Patienten benötigten im Verlauf Corticoide zur Symptomkontrolle. Insgesamt benötigten 10 Patienten (34,5%) weiterhin Cortine. Zu einer im Verlauf stabilen und nicht corticoidpflichtigen Symptommfreiheit kam es bei 19 Patienten (65,5%, Abbildung 13).

Von 76 Patienten, welche zu Beginn der Strahlentherapie Symptome beklagten, kam es bei 45 Patienten (59,2%) zu einer stabilen Besserung der Symptomatik im Anschluss an die stereotaktische Strahlentherapie. Eine stabile, cortinfreie Verbesserung erreichten immerhin noch 27,6% (n=21). Bei 16 Patienten (21,1%) trat keine wesentliche Veränderung der Symptome auf, von denen auch 13 weiterhin Corticoide benötigten. Bei 12 Patienten (15,8%) kam es im Anschluss an die Strahlentherapie zu einer dauerhaften Verschlechterung der Symptome, 10 dieser Patienten mussten auch weiterhin Corticoide nehmen. Bei drei Patienten kam es zu einer neuen Symptomatik, von diesen nahmen auch zwei weiterhin Corticoide ein.

Zu **nicht mit Corticoiden kontrollierbaren Nebenwirkungen** der stereotaktischen Strahlentherapie im Sinne einer dauerhaft verschlechterten oder neuen Symptomatik kam es also bei **10,3%** der Patienten mit initialer Symptommfreiheit sowie bei **19,7%** der anfangs symptomatischen Patienten.

Eine **Besserung** erreichten dahingegen **59,2% der Patienten mit Klinik**, zu einer definitiven, **cortinfreien Verbesserung** kam es immer noch bei **27,6%** (Abbildung 13).

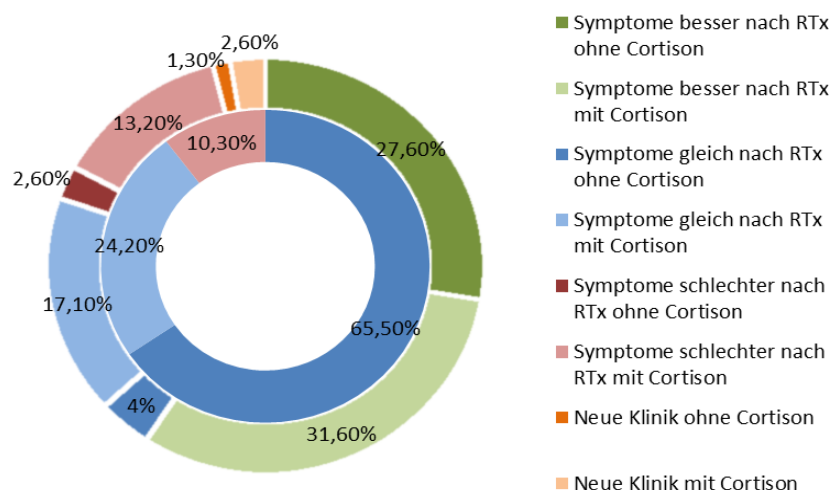


Abbildung 13: Symptomatik im Verlauf bei progressfreien Patienten ohne Symptome (innerer Ring) oder mit Symptomen (äußerer Ring) vor der Strahlentherapie, unterteilt hinsichtlich einer fortgesetzten Corticoidapplikation

Als prädiktiver Faktor für die Notwendigkeit einer Corticoidaufnahme nach stereotaktischer Strahlentherapie wurden Alter, Metastasenvolumen, Anzahl der Metastasen und Methode der stereotaktischen Strahlentherapie bei den Patienten ohne Progress im Verlauf getestet. Es konnte kein signifikanter Einfluss der genannten Faktoren identifiziert werden.

Auch bei den Patienten ohne Progress der zerebralen Metastasen zeigte sich ein signifikanter Einfluss einer fortgeführten Corticoideinnahme auf das Überleben ($p < 0,001$, Abbildung 14):

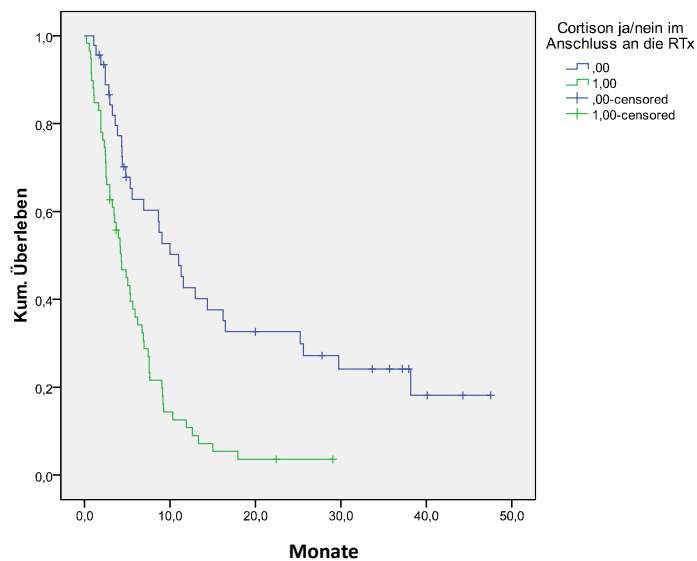


Abbildung 14: Überleben in Abhängigkeit von Corticoideinnahme nach stereotaktischer Strahlentherapie

Patienten ohne zerebralen Progress, welche im Anschluss an die stereotaktische Strahlentherapie keine Corticoide mehr benötigten, lebten mit im Median 11 Monaten (im Mittel 17,9 Monate, KI: 12,7 – 23,2 Monate) länger als Patienten, die noch Corticoide nehmen mussten (im Median 4,3 Monate, im Mittel 6 Monate, KI: 4,5 – 7,5 Monate).

3.1.14. Tod und Todesursache

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 238 (86,5%) der Patienten verstorben, 36 (13,1%) lebten noch. Bei einem Patienten fehlten jegliche Follow-up-Daten.

Bei 42,4% der verstorbenen Patienten ist die Todesursache unbekannt. 12,6% der Patienten verstarben an einer eindeutig kraniellen, 45% an einer extrakraniellen Ursache (Abbildung 15).

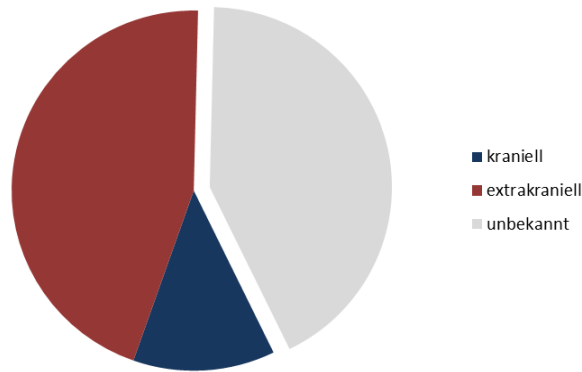


Abbildung 15: Todesursache der verstorbenen Patienten

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Todesursache und einem Progress der intrazerebralen Situation ($p < 0,01$). Bei 137 von 238 verstorbenen Patienten konnte eine Todesursache zugeordnet werden. Bei Patienten ohne Progress verstarben 55,5% an einer extrakraniellen und 3,4% an einer kraniellen Ursache (unbekannt 41,1%). Bei den Patienten mit Progress verstarben 34,7% an einer extrakraniellen, und 21,5% an einer kraniellen Ursache (unbekannt 43,8%) (Abbildung 16).

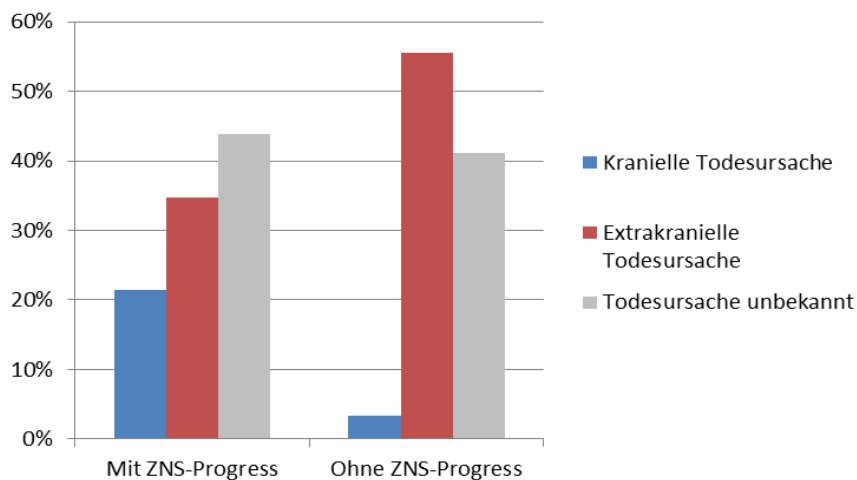


Abbildung 16: Todesursache der verstorbenen Patienten

3.1.15. Langzeitüberlebende

Die Prognose von Hirnmetastasen ist im Allgemeinen schlecht. Dennoch leben einzelne Patienten länger als drei Jahre nach der ersten stereotaktischen Bestrahlung. Aus diesem Grund ist es von Interesse, ob sich Faktoren identifizieren lassen, die auf diese Patienten hindeuten.

13 Patienten mit nicht vorbehandelten Metastasen lebten 36 Monate oder länger (4,7% des Gesamtkollektivs).

Sechs der Patienten waren Frauen, sieben Männer. Die häufigsten Primärtumoren waren das NSCLC (46,2%) und Mammakarzinom (23,1%). Das mediane Alter bei erster stereotaktischer Bestrahlung lag bei 58 Jahren (im Mittel 56,3 Jahre, 41 – 68 Jahre).

76,9% hatten bei der ersten stereotaktischen Bestrahlung eine Hirnmetastase, 15,4% zwei und 7,7% drei. Die mediane Latenzzeit zwischen ED Malignom und ED der zerebralen Metastasierung lag bei 49,97 Monaten (im Mittel 48,96 Monaten, 0 – 218,6 Monate). Das mediane Volumen der Metastasen lag bei 3,27 cm³ (im Mittel 5,3 cm³, 0,05 – 19,57 cm³).

Keine weiteren Fernmetastasen hatten in dieser Gruppe 38,5%, bis zu ein weiteres, befallenes Organ hatten 53,8%. Bei einem Patienten (7,7%) lag eine multiple Organmetastasierung vor (Nierenzell-Karzinom).

12 der Patienten wurden radiochirurgisch mit einer medianen Dosis von 19 Gy (10x20 Gy, 2x18 Gy), ein Patient stereotaktisch fraktioniert bestrahlt.

Bei 61,5% dieser Patienten (n=8) kam es im Verlauf zu einem Progress der intrazerebralen Metastasierung. Die eine Hälfte hatte primär ein Lokalrezidiv, bei der anderen Hälfte traten neue zerebrale Metastasen auf. 7 dieser 8 Patienten wurden anschließend nachbehandelt. Bei dem nicht nachbehandelten Patienten kam es zu einem Lokalrezidiv ohne weiteres Wachstum der Metastase im Anschluss, was eine Strahlennekrose nahelegt. Fünf der nachbehandelten Patienten erhielten eine Radiochirurgie, ein Patient erhielt eine GHB und einer wurde operiert. Vier der Patienten wurden anschließend ein weiteres Mal nachbehandelt (3 RC, 1 OP), drei ein drittes Mal (1 OP, 1 RC, 1 GHB) und zwei Patienten wurden viermal nachbehandelt (1 SFS, 1 OP).

Das Kollektiv der langzeitüberlebenden Patienten unterscheidet sich signifikant vom Gesamtkollektiv in folgenden Faktoren:

- Anzahl der Metastasen ($p=0,04$)
- Alter bei erster stereotaktischer Strahlentherapie ($p=0,02$)
- Status der extrakraniellen Metastasierung ($p=0,02$)

Keiner der Patienten, die länger als drei Jahre überlebten, hatte mehr als drei Metastasen. Das mediane Alter der Patienten lag mit 58 Jahren vier Jahre unter dem medianen Alter des Gesamtkollektives (im Mittel 56,3 gegen 61 Jahre) mit einer geringeren Spannweite (41 – 68 Jahre). 92,3% dieser Patienten hatte max. ein weiteres von Metastasen befallenes Organ im Gegensatz zu 69,5% der Patient im Gesamtkollektiv. Nur ein Patient hatte bereits eine multiple Fernmetastasierung (aber 30,5% der Patienten im Gesamtkollektiv). Der Primärtumor war hier ein Nierenzellkarzinom.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren fünf dieser 13 Patienten bereits verstorben. Die Patienten starben nach median 47,6 Monaten (im Mittel 55,6 Monate, 37,2 – 101,9 Monate). Drei der fünf der Patienten starben an einer extrakraniellen Ursache, bei zweien ist die Todesursache nicht bekannt.

3.1.16. Subgruppenanalyse: Patienten über 70 Jahre

Die stereotaktische Strahlentherapie von Hirnmetastasen ist ein kuratives Therapiekonzept mit einem gewissen Nebenwirkungsrisiko. Ziel dieser Subgruppenanalyse ist daher die Beurteilung von Überleben und symptomatischem Nutzen der stereotaktischen Strahlentherapie bei älteren Patienten. Patienten mit einer GHB vor erster stereotaktischer Strahlentherapie wurden auch in dieser Analyse ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 58 Patienten erfasst, die zum Zeitpunkt der ersten stereotaktischen Bestrahlung 70 Jahre oder älter waren. Davon waren 31 Patienten männlich (53,4%) und 27 weiblich (46,6%). Das mediane Alter bei erster stereotaktischer Strahlentherapie lag bei 74,5 Jahren (im Mittel 75,2 Jahre, 70 - 87 Jahre).

Der häufigste Primärtumor war in dieser Gruppe ebenfalls ein NSCLC ($n=22$). Die übrige Verteilung ist wie in der Gruppe der Patienten bis 70 Jahre.

Die Latenzzeit zwischen Erstdiagnose des Malignoms und Erstdiagnose der Hirnmetastasierung lag im Median bei 26,2 Monaten, im Mittelwert bei 43,8

Monaten (0 - 217 Monate). Bei 22,4% der Patienten wurde die zerebrale Filialisierung bei Erstdiagnose des Primärtumors diagnostiziert.

Bei der ersten stereotaktischen Bestrahlung hatten 48 der Patienten (65,5%) eine solitäre Hirnmetastase. 16 (27,6%) Patienten hatten zwei zerebrale Metastasen, zwei Patienten hatten drei (3,4%). Bei zwei weiteren Patienten lag bereits eine multiple Metastasierung vor (3,4%)(Abbildung 17).

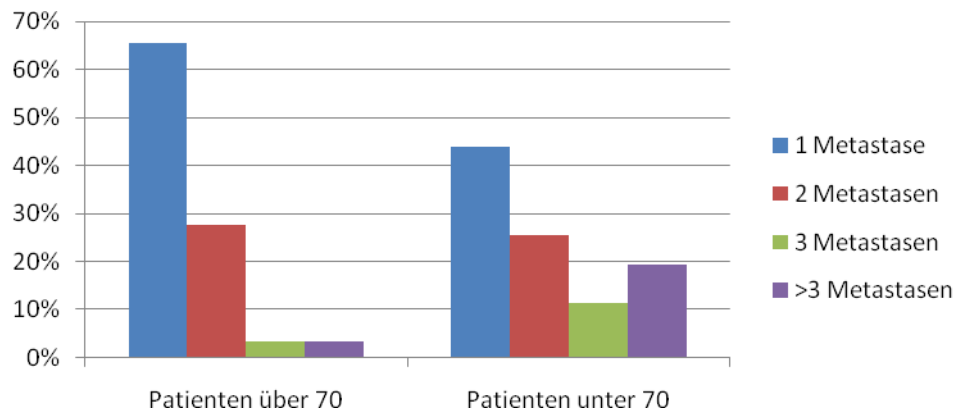


Abbildung 17: Vergleich der Metastasenzahl bei Patienten über/unter 70 Jahren in Prozent

Das mediane Volumen der Metastasen lag bei $3,08 \text{ cm}^3$ (im Mittel $5,9 \text{ cm}^3$, $0,07 \text{ cm}^3$ - $27,7 \text{ cm}^3$). Bei den unter 70-jährigen lag das mediane Metastasenvolumen bei $3,37 \text{ cm}^3$ (im Mittel $6,98 \text{ cm}^3$, $0,04$ - $61,06 \text{ cm}^3$)

Drei der Patienten wurden vor der stereotaktischen Bestrahlung wegen der zerebralen Metastasierung operiert.

Bei 50 Patienten (86,2%) wurde die zerebrale Filia radiochirurgisch behandelt, bei sieben (12,1%) Patienten wurde eine stereotaktisch fraktionierte Bestrahlung durchgeführt und bei einem Patienten mit zwei Metastasen wurde eine davon radiochirurgisch, die andere stereotaktisch fraktioniert bestrahlt. Die mediane Dosis der Radiochirurgie betrug 20 Gy (im Mittel 19,2 Gy, min. 12, max. 20 Gy; 67,9% mit 20 Gy; 18,9% mit 18 Gy).

3.1.16.1. Progress

Bei insgesamt 18 Patienten (31%) kam es im Nachbeobachtungszeitraum zu einem intrazerebralen Progress. Bei fünf Patienten (27,8%) hiervon kam es zu einem Lokalrezidiv, bei 12 (66,7%) zu einem Auftreten von neuen Metastasen und bei einem Patienten zu einem Lokalrezidiv mit neuen Metastasen.

Die mediane Latenzzeit bis zum Auftreten des Progresses betrug 5,46 Monate (im Mittel 7 Monate). Der früheste Progress trat nach 1,2 Monaten, der späteste nach 23,9 Monaten auf. Abbildung 18 vergleicht das Auftreten von Progressen bei über 70-jährigen mit dem Gesamtkollektiv.

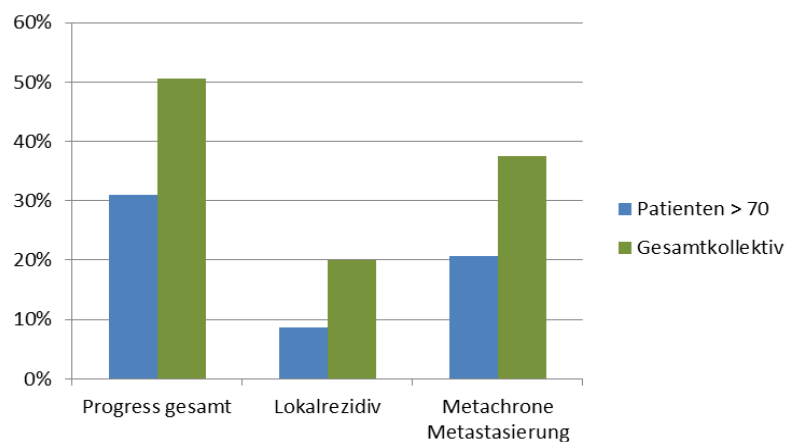


Abbildung 18: Vergleich der zerebralen Progresse zwischen dem Gesamtkollektiv und den >70-jährigen

3.1.16.2. Nachbehandlung

11 der über 70jährigen Patienten (19%) wurden aufgrund der zerebralen Metastasierung weiteren Behandlungen unterzogen. Davon erhielten sechs im Anschluss eine GHB (bei zwei direkt im Anschluss wegen multipler Metastasierung und bei vier Patienten nach einem weiteren Progress), drei eine weitere Radiochirurgie und zwei wurden operativ behandelt. Eine zweite Rebehandlung wurde bei einem Patienten durchgeführt (Radiochirurgie).

3.1.16.3. Überlebenszeit

Die mediane Überlebenszeit der Patienten über 70 Jahren beträgt **5,9 Monate** (im Mittel **8,6 Monate**, Abbildung 19) Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei **25%**.

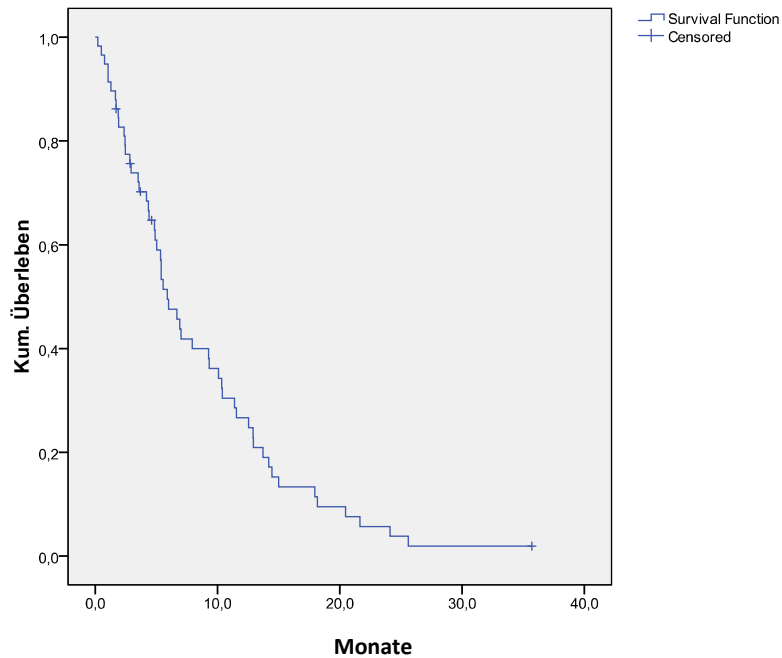


Abbildung 19: Überlebenskurve der über 70-jährigen

Abbildung 20 vergleicht das mediane Überleben sowie die 1-Jahres-Überlebensrate der über 70-Jährigen mit dem Gesamtkollektiv.

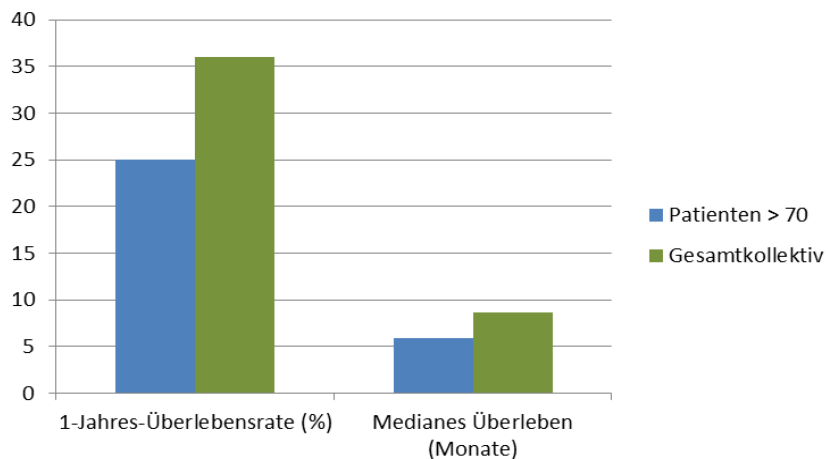


Abbildung 20: Vergleich der 1-Jahres-Überlebensrate in Prozent sowie des medianen Überlebens (in Monaten) der über 70-Jährigen mit dem Gesamtkollektiv.

3.1.16.4. Symptomverlauf und Corticoidpflichtigkeit

Bei der Subgruppe der über 70-jährigen ist neben dem Einfluss der stereotaktischen Strahlentherapie auf das Überleben der palliative Effekt von Bedeutung.

39 der Patienten (67,2%) hatten vor der Strahlentherapie eine klinische Manifestation ihrer zerebralen Metastasierung. Bei den restlichen Patienten waren die Metastasen klinisch nicht auffällig. Bei 49 Patienten (84,5%) sind Daten mit klinischen Status im Follow-up vorhanden.

Von den Patienten, welche vor Strahlentherapie symptomatisch waren und von denen follow-up-Daten vorhanden sind (n=34), kam es bei 19 (55,9%) zu einer dauerhaften Verbesserung der Klinik, bei acht zu keiner Veränderung (23,5%). Bei vier Patienten (11,8%) verschlechterte sich die Symptomatik und bei drei Patienten (8,8%) trat eine neue Symptomatik auf (Abbildung 21).

Von den Patienten, die vor der Strahlentherapie klinisch unauffällig in Hinsicht auf die zerebrale Metastasierung waren und follow-up Daten vorliegen (n=15), blieben 11 auch weiterhin symptomfrei (73,3%). Vier Patienten entwickelten im Verlauf nach der Strahlentherapie eine Klinik (26,7%) (Abbildung 21).

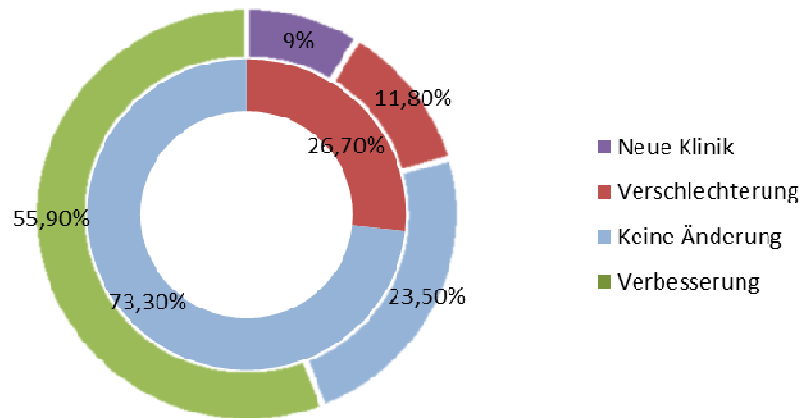


Abbildung 21: Klinik im Verlauf bei Patienten mit (äußerer Ring) oder ohne Klinik (innerer Ring) vor Strahlentherapie

55 Patienten erhielten vor oder kurz nach der Strahlentherapie Dexamethason in einer medianen Dosierung von 12 mg/d (im Mittel 12,2 mg/d, min. 4 mg/d, max. 24 mg/d). Ein Patient war zu diesem Zeitpunkt cortinfrei, bei zwei Patienten ist nichts über eine Corticoidapplikation bekannt. Follow-up Daten liegen bei 47 Patienten vor.

In den ersten sechs Monaten nach Strahlentherapie musste bei 28 der 47 Patienten mit Follow-up weiterhin Corticoide appliziert werden (59,6%), 19 benötigten im Verlauf kein Cortin mehr (40,4%).

Von den Patienten, die vor der Strahlentherapie keine Symptome präsentierten (n=14), benötigten nach der Strahlentherapie 50% (n=7) auch weiterhin Corticoide. Von den Patienten mit im Vorfeld klinisch manifesten Hirnmetastasen (n=36) benötigten 58,3% auch weiterhin Dexamethason.

Bei 31 Patienten mit Follow-up ist bekannt, dass **kein Progress** im Verlauf vorlag. Diese werden im Folgenden ausgewertet:

Von den sieben Patienten mit anfänglich keiner Symptomatik hatten 85,7% auch weiterhin keine Klinik, über die Hälfte benötigte auch keine Corticoide mehr im Anschluss. Bei einem Patienten (14,3%) kam es zu einer Verschlechterung, dieser Patient nahm auch weiterhin Dexamethason ein (Abbildung 22).

Von den 24 Patienten mit Symptomen vor der Strahlentherapie kam es bei 13 (54,2%) zu einer Verbesserung der Symptomatik, allerdings benötigen sieben dieser Patienten weiterhin Corticoide. Eine definitive Verbesserung hatten demnach aber immer noch 25%. Bei 29,2% (2 Patienten ohne und 5 mit Cortin im Verlauf) trat keine Veränderung der Symptome ein, bei 16,7% (n=4) kam es zu einer dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik, drei davon nahmen auch weiter Corticoide ein.

Zu einer definitiven oder mit Corticoiden kontrollierten **Verbesserung der Symptomatik** kam es also bei **54,2%** der Patienten mit initial bestehenden Symptomen, zu nicht kontrollierbaren **Nebenwirkungen** insgesamt kam es bei **14,3% bis 16,7%** (Abbildung 22).

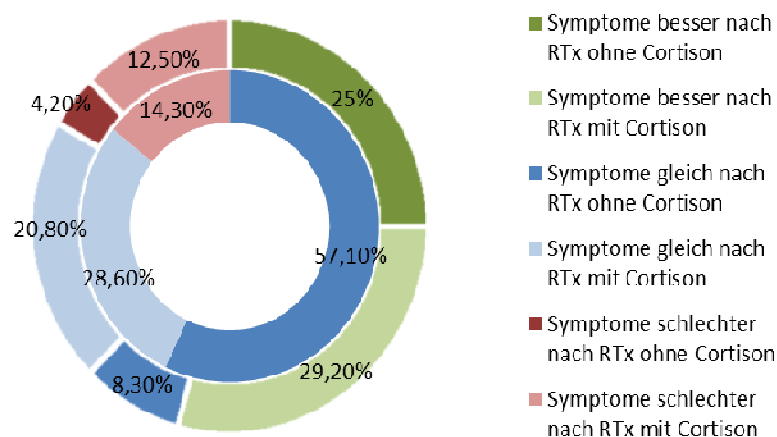


Abbildung 22: Symptomverlauf nach Strahlentherapie in Abhängigkeit von Cortinapplikation bei progressfreien Patienten mit Symptomen (äußerer Ring) und ohne Symptome (innerer Ring) vor der Strahlentherapie

Ein notwendige Corticoidapplikation in den ersten sechs Monaten nach Strahlentherapie geht auch bei diesen Patienten mit einer signifikant verschlechterten Überlebenswahrscheinlichkeit einher ($p < 0,02$). Patienten, welche im Verlauf ohne Cortine auskamen, lebten median 6,9 Monate. Patienten, bei denen die Gabe von Corticoiden nötig wurde, lebten median nur 3,5 Monate.

Abbildung 23 vergleicht die Rate an Symptomverbesserung sowie -verschlechterung nach Strahlentherapie der über 70-Jährigen mit dem Gesamtkollektiv.

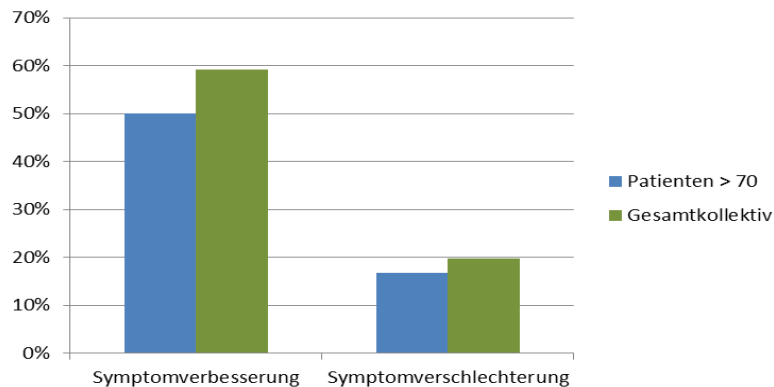


Abbildung 23: Vergleich der Symptomverbesserung und -verschlechterung nach Strahlentherapie der >70-Jährigen mit dem Gesamtkollektiv.

3.1.16.5. Tod und Todesursache

53 der Patienten über 70 Jahren waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben, fünf lebten.

Die mediane Zeitspanne zwischen stereotaktischer Strahlentherapie und Tod betrug 5,4 Monate (im Mittel 8,04 Monate, 0,2 - 35,7 Monate).

Die Todesursache konnte bei 20 Patienten (37,7%) nicht befriedigend nachvollzogen werden. Von den restlichen 33 Patienten verstarben vier (7,5%) an einer kraniellen und 29 (54,7%) an einer extrakraniellen Ursache. Auch bei diesen Patienten lässt sich zeigen, dass jene Patienten, welche früh nach der Strahlentherapie verstarben, nicht einer kraniellen Ursache erlagen. So gab es bei allen Patienten, die innerhalb von zwei Monaten nach der Strahlentherapie gestorben sind, eine extrakranielle Todesursache.

3.1.17. Metastasenvolumina

Insgesamt wurden 446 Metastasen bei 275 Patienten erfasst. Von diesen wurden 412 Metastasen ausgemessen. Die Metastasenvolumina wurden aus den Bestrahlungsplanungsplänen übernommen. Es wurden 412 Metastasen ausgemessen. Das mittlere Volumen war hierbei 5,31 cm³ (median 2,23 cm³). Die kleinste Metastase maß 0,04 cm³, die größte 61,06 cm³ (Abbildung 24).

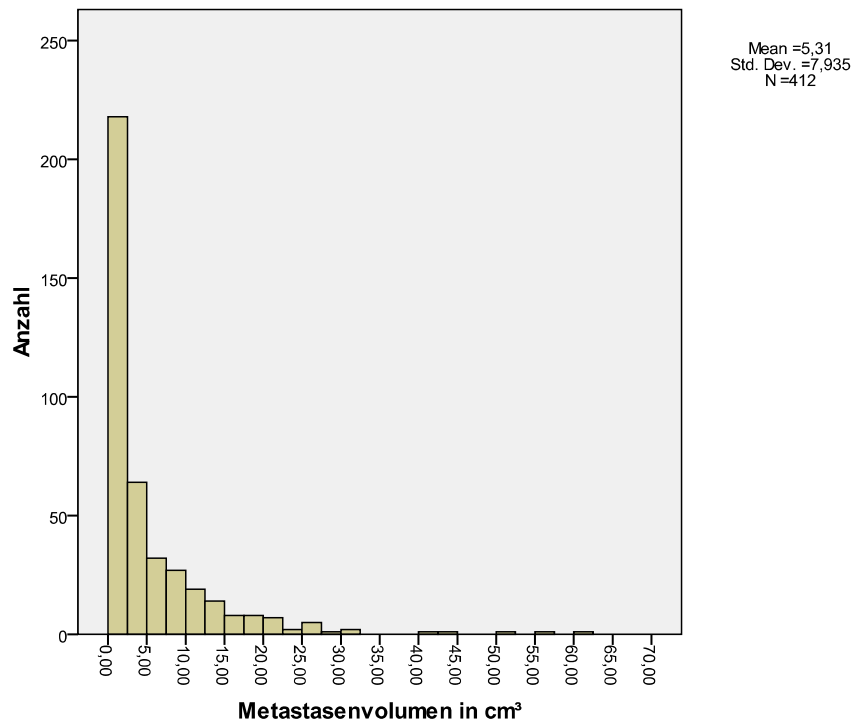


Abbildung 24: Metastasenvolumina

Bei Patienten mit vorangegangener GHB (n=43) waren die stereotaktisch bestrahlten Metastasen signifikant größer (p=0,01). So maßen die nicht vorbestrahlten Metastasen (n=298) im Mittel 4,51 cm³ (median 1,99 cm³, min. 0,05 cm³, max. 41,38 cm³), die vorbestrahlten (n=114) hingegen 7,4 cm³ (median 2,4 cm³, min. 0,04 cm³, max. 61,06 cm³).

3.1.18. Dosis und Fraktionierung

Es wurden insgesamt 410 Metastasen stereotaktisch bestrahlt. 366 Metastasen (88,8%) wurden radiochirurgisch, 44 (10,7%) wurden stereotaktisch fraktioniert bestrahlt.

Bei der Radiochirurgie lag die mediane Dosis bei 20 Gy, im Mittel bei 19,2 Gy. Die kleinste angewandte Dosis der Radiochirurgie war 12 Gy, die höchste 20 Gy (Tabelle 13).

Dosis Radiochirurgie	12 Gy	14 Gy	16 Gy	17 Gy	18 Gy	19 Gy	20 Gy
Anzahl Metastasen	3	3	21	6	67	5	261

Tabelle 13: Dosis der Radiochirurgie und Häufigkeit bei Metastasen

Bei der stereotaktisch fraktionieren Strahlentherapie wurden am häufigsten 6-7x5 Gy verabreicht. Die Einzeldosen reichten aber von 2-8 Gy und die Anzahl der Fraktionen von 2-20. Es wurden daher die Equivalenzdosen für 2 Gy (EQD₂) berechnet mit einem angenommenen α/β -Wert von 10. Die mediane EQD₂ bei 37,5 Gy, im Mittel bei 35,9 Gy. Die kleinste EQD₂ lag bei 12,5 Gy, die größte bei 59,5 Gy (Tabelle 14).

		Einzeldosis (Gy)						Total
		2	3	4	5	7	8	
F R A K T I O N E N	2				1 (12,5)			1
	3					4 (29,8)	3 (36)	7
	4				1 (25)			1
	5				2 (31,3)			2
	6				12 (27,5)	1 (59,5)		13
	7				17 (43,8)			17
	8			1 (37,3)				1
	13		1 (42,3)					1
	20	1 (40)						1
Gesamt		1	1	1	33	5	3	44

Tabelle 14: Dosis (Gy) je Fraktion (Achsen) mit Anzahl der so bestrahlten Metastasen und EQD₂ (in Klammern, Gy) bei der stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie. Eine der 12 Metastasen, die in 6 Sitzungen mit je 5 Gy bestrahlt wurde, erhielt eine Equivalenzdosis von 27,5 Gy.

3.1.19. Lokale Kontrolle

Insgesamt liegen für 308 Metastasen Daten zur lokalen Kontrolle vor. Von diesen wurden 280 radiochirurgisch und 28 stereotaktisch fraktioniert bestrahlt. Als Lokalrezidiv wurde eine Größenzunahme der Metastase in der Bildgebung gewertet. Die mediane Dauer des Follow-ups betrug 8,6 Monate (7 Tage – 98,6 Monate).

Insgesamt kam es bei **61 der 308** bestrahlten Metastasen im Verlauf zu einem Lokalrezidiv (**19,9%**). Die **lokale Kontrolle** aller bestrahlten Metastasen beträgt somit **80,1%**.

Betrachtet man nur **radiochirurgisch** bestrahlte Metastasen, ergibt sich eine lokale Kontrollrate von **82,4%**. Bei der **SFS** liegt die Rate bei **57,1%**. Beide Methoden werden jedoch bei unterschiedlichen Indikationen angewandt.

Im Folgenden werden verschiedene Faktoren auf das Auftreten eines Lokalrezidivs untersucht.

3.1.19.1. Abhängigkeit einer GHB im Vorfeld

86 Metastasen wurden stereotaktisch behandelt, nachdem eine GHB im Vorfeld durchgeführt worden war. Eine GHB im Vorfeld zeigte hier einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs ($p=0,038$). So kam es bei 44 von 221 Metastasen ohne GHB im Vorfeld zu einem Lokalrezidiv (20,1%), wurden die Metastasen vorbestrahlt lag die Rate bei 38,7% (33 von 86). Dies ist jedoch am ehesten indirekt durch das Metastasenvolumen erklärt. Metastasen, welche im Verlauf rezidierten, waren mit im Median $3,2 \text{ cm}^3$ (im Mittel $6,5 \text{ cm}^3$) größer als im Verlauf stabile Filiae (median $1,7 \text{ cm}^3$, im Mittel $4,5 \text{ cm}^3$).

In den folgenden Analysen werden die vorbestrahlten Metastasen ausgeschlossen und die Risikofaktoren getrennt für Radiochirurgie und SFS ausgewertet. Es gehen 221 Metastasen in die Analyse ein.

3.1.19.2. Abhängigkeit vom Metastasenvolumen

Für die Radiochirurgie zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Metastasenvolumens auf die Rate an Lokalrezidiven ($p=0,27$), wobei alle Metastasen unter 32 cm^3 waren (94% unter 18 cm^3). Auch bei der stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie ergab sich kein signifikanter Einfluss des Metastasenvolumens ($p=0,112$).

3.1.19.3. Abhängigkeit von der Histologie

Die Histologie des Primärtumors zeigte für die Radiochirurgie keine signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs ($p=0,469$). Auch für die SFS zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Histologie ($p=0,628$).

3.1.19.4. Abhängigkeit von der Strahlendosis

Die Gesamtdosis der Radiochirurgie zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs ($p=0,742$). Bei Dosen unter 18 Gy kam es in 22,2% der Metastasen zu einem Lokalrezidiv, bei 18 Gy oder mehr lag die Rate bei 18,1%. Der Unterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant.

Auch bei der SFS konnte kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von der Gesamtdosis gefunden werden ($p=1$).

Auch die applizierte Minimal- und Maximaldosis zeigten für beide Methoden keinen signifikanten Einfluss.

3.1.19.5. Abhängigkeit von der Latenzzeit bis zum Auftreten der zerebralen Metastase

Die Latenzzeit zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und Erstdiagnose der Hirnmetastase zeigte weder für die Radiochirurgie ($p=0,922$) noch für die SFS ($p=0,418$) einen signifikanten Einfluss auf die Rate an Lokalrezidiven.

3.1.19.6. Abhängigkeit von einer GHB direkt im Anschluss

Eine GHB im direkten Anschluss an die stereotaktischen Strahlentherapie zeigte für die RC ($p=0,367$) keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs. Insgesamt erhielten 38 radiochirurgische behandelte Metastasen eine additive GHB. Keine mit einer SFS behandelte Metastase erhielt im Anschluss an die stereotaktische Strahlentherapie eine GHB.

4. Diskussion

Diese retrospektive Studie untersucht ein Kollektiv von Patienten mit stereotaktisch bestrahlten Hirnmetastasen unterschiedlicher Primärtumoren (n=275). Ziel der Arbeit war die Untersuchung der stereotaktischen Strahlentherapie von Hirnmetastasen hinsichtlich der zerebralen Kontrolle, der Symptomkontrolle und der Überlebenszeit mit prognostischen Faktoren. Vor allem sollten Einflussgrößen auf eine metachrone Metastasierung analysiert werden.

4.1. Zerebrale Kontrolle/intrazerebraler Progress

Im Verlauf nach der stereotaktischen Strahlentherapie kam es bei 139 von 275 Patienten zu einem intrazerebralen Progress (50,5%). Der Progress trat im Median nach 5,3 Monaten auf (im Mittel 6,5 Monate, 0,6 – 32,5 Monate). Bei 71,2% dieser Patienten traten neue Metastasen auf (metachrone Metastasierung), bei 21,6% ein Lokalrezidiv und bei je 3,6% ein Lokalrezidiv zeitgleich mit einem Auftreten neuer Metastasen.

4.1.1. Metachrone Metastasierung

Unter metachroner Metastasierung versteht man in diesem Zusammenhang das Auftreten neuer Hirnmetastasen nach stereotaktischer Strahlentherapie. Von einem Rezidiv in Form einer metachronen Metastasierung sind in den verschiedenen internationalen Studien zwischen 6 und 50% aller stereotaktisch bestrahlten Patienten betroffen (Tabelle 15). In der vorliegenden Studie wurde eine Kontrollrate von 62,4% erreicht.

Es wird international diskutiert, ob eine sofortige Kombination aus stereotaktischer Strahlentherapie und GHB zur Verhinderung einer metachronen Metastasierung sinnvoll ist. In einer EORTC-Studie von Kocher et al. (2011) mit 359 Patienten wurde eine bessere metachrone Kontrollrate bei zusätzlicher GHB nachgewiesen, ohne jedoch das Überleben zu beeinflussen (48% versus 33%, $p=0,023$). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen die Studien von Rodrigues, Aoyama, Rades, Tsao und Mori (Tabelle 15). In einer retrospektiven Analyse von Chen et al. (2012) fand sich ebenfalls eine geringere Rate an metachronen Metastasen bei der Kombination beider Methoden, auf der anderen Seite konnte die GHB bei alleiniger Radiochirurgie hier 50% der Patienten erspart werden. Die Arbeit von Kihlström et al. (1993) zeigte hingegen keinen Einfluss einer additiven GHB auf eine metachrone Metastasierung. Darüber hinaus geht die Kombination der RC mit einer GHB mit einer deutlich höheren Rate an neurokognitiven Nebenwirkungen einher (Chang et al. 2009). Bei Sun et al. (2011) zeigten sich ein schlechteres neurologisches Outcome und Einschnitte in der Lebensqualität bei Patienten mit PCI von Bronchialkarzinomen ohne Hirnmetastasen. Kihlström et al. empfehlen, ähnlich wie Hasegawa et al. (2003),

Chang et al. (2009) und Chen et al. (2012), ein Zurückhalten der GHB für einen eventuellen Progress.

Anzustreben wäre ein individualisiertes Vorgehen, d.h. jene Patienten zu identifizieren, welche am ehesten von einer additiven GHB profitieren. In den internationalen Studien werden eine schlechtere Kontrolle der Grunderkrankung bei Patienten mit Lungenkarzinom (Han et al. 2012) sowie Primärtumoren wie das maligne Melanom oder das kleinzellige Bronchialkarzinom (Posner & Chernik 1978) als Risikofaktoren für das Auftreten multipler Hirnmetastasen beschrieben. Bei Patientinnen mit Mammakarzinom liegt hierfür ein erhöhtes Risiko bei HER2-positiven und triple-negativen Tumorsubtypen vor (Bartsch et al. 2012). Im untersuchten Patientenkollektiv dieser Arbeit identifizierten wir (bei Patienten mit initial max. 6 Hirnmetastasen, n=202) eine kürzere Spanne zwischen der Erstdiagnose des Primarius und der Hirnmetastase sowie bestimmte Histologien des Primärtumors als Risikofaktoren. Patienten mit einer Latenzzeit zwischen Erstdiagnose des Karzinoms und der zerebralen Metastase von unter 8 Monaten entwickelten in 52,2% eine metachrone Metastasierung. Lag die Zeitspanne darüber, betrug die Rate 30,1% ($p < 0,01$, RR=0,55, KI: 0,49-0,96). Bezüglich der Histologie des Primärtumors zeigte sich eine erhöhte Rate an metachronen Metastasen bei Patienten mit Mammakarzinom (50%), NSCLC (44,6%), und malignem Melanom (43,7%). Kein Einfluss ließ sich für die Anzahl der Hirnmetastasen ($p=0,37$) sowie den Status der extrakraniellen Metastasierung ($p=0,22$) nachweisen. Nur 20% des untersuchten Kollektivs benötigten nach alleiniger RC eine GHB im Verlauf (fast alle auf Grund neuer Metastasen), d.h. 80% konnte eine GHB erspart werden. Ein Zurückhalten der GHB scheint also in den meisten Fällen vertretbar. Voraussetzung hierfür ist eine engmaschige Nachkontrolle inklusive zerebraler Bildgebung. Im Falle eines Rezidivs kann der Patient dann nachbehandelt werden, was bei den untersuchten Patienten zu längeren Überlebenszeiten führte. Bei Risikopatienten, das heißt Patienten mit einer raschen zerebralen Metastasierung, ggf. schlecht kontrollierter Grunderkrankung und riskanten Primärhistologien, sollte eine additive GHB hingegen individuell diskutiert werden.

Autor	Patientenzahl	Primarius	Kontrollrate	Einflussfaktoren auf Rezidiv
Rodrigues et al. 2013	500	Gemischt	75,3-91%	GHB
Chen et al. 2012	98	Gemischt	52,3-75,9%	GHB
Han et al. 2012	47	Lunge	55,3%	Progress des Primarius
Rades et al. 2011b	102	Gemischt	70-90%	Alter, (GHB)
Kocher et al. 2011	199	Gemischt	52-67%	GHB
Tsao et al. 2011 (Metaanalyse)	747 (Metaanalyse)	Gemischt	36,3-73%	GHB
Chang et al. 2009	58	Gemischt	27-73%	GHB
Aoyama et al. 2006	132	Gemischt	36,3-58,1%	GHB
Mori et al. 1998	60	MM	56-77%	(GHB)
Kihlström et al. 1993	160	Gemischt	94%	Kein Faktor identifiziert

Tabelle 15: Auswahl von Studien mit metachroner Metastasierung

4.1.2. Lokale Kontrolle

In der Fachliteratur kommt es bei 4,3-53% aller Patienten im Verlauf nach der stereotaktischen Strahlentherapie zu einem Lokalrezidiv (Kontrollrate 47-95,7%, Tabelle 16). In der hier vorliegenden Arbeit wurde eine lokale Kontrollrate von 80% erreicht.

Es werden in der internationalen Literatur mehrere Faktoren beschrieben, welche das Risiko für ein Lokalrezidiv nach Radiochirurgie erhöhen. So geht ein größeres Metastasenvolumen mit einem erhöhten Risiko für ein Lokalrezidiv einher. Bei Skeie et al. (2012) wurden die besten Ergebnisse bei Metastasen mit einem Volumen unter 5 cm³ erzielt, Molenaar et al. (2009) zeigten ein besseres Outcome bei einem Metastasenvolumen unter 13 cm³. Weitere Autoren kommen zu ähnlichen Ergebnissen (Pan et al. 2005; Hasegawa et al. 2003; Sheehan et al. 2002). Die Histologie des Primärtumors zeigte bei Chang et al. (2005), welche den Focus auf ‚strahlenresistente‘ Primärtumoren legten (malignes Melanom, Sarkome, Nierenzellkarzinome), einen Einfluss auf die Rezidivwahrscheinlichkeit. Hier konnte eine im Vergleich deutlich schlechtere lokale Kontrolle der genannten Histologien im Verlauf nach der Strahlentherapie beobachtet werden. Eine niedrigere applizierte Dosis der Strahlentherapie, z.B. weniger als 14 Gy bei Pan et al. (2005) oder unter 15 Gy bei Molenaar et al. (2009), ging in genannten Studien mit einer schlechteren lokalen Kontrolle einher. Skeie et al. (2012) wiesen bessere lokale Kontrollraten bei tumorumschließenden Dosen von 25 Gy (88,4% vs. 71,4%, p=0,017) mit dem Gamma Knife nach und stellen zur Diskussion, ob evtl. höhere Dosen verwendet werden sollten. Bei Rades et al. (2011) ergab sich eine bessere lokale Kontrolle, wenn das Intervall zwischen Erstdiagnose des Malignoms und der stereotaktischen Strahlentherapie der zerebralen Filia über 15 Monaten lag (RR 1,88, p=0,042). Die vorliegende Studie konnte keinen dieser Faktoren bestätigen. Es ließ sich zwar auch bei den radiochirurgisch behandelten Patienten eine Tendenz zu einer höheren Rate an Lokalrezidiven bei niedrigeren Dosen im gesamten Beobachtungszeitraum feststellen (Rezidivrate 22,2% bei <18 Gy vs. 18,1% bei >18 Gy), statistisch ergab sich jedoch keine Signifikanz (p=0,742). Es fiel allerdings eine höhere Rate von Lokalrezidiven bei Patienten mit einer GHB im Vorfeld der stereotaktischen Strahlentherapie auf (p=0,03). Nach 20 Monaten hatten 38,7% der untersuchten Patienten mit GHB vor der stereotaktischen Strahlentherapie, aber nur 20,1% der Patienten ohne GHB ein Lokalrezidiv entwickelt. Die Metastasen mit GHB im Vorfeld waren jedoch im Vergleich größer.

Der Einfluss einer zusätzlichen GHB auf die lokale Kontrolle wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Molenaar et al. (2009) zum Beispiel fanden keinen Einfluss einer GHB auf die lokale Kontrolle, auch Hasegawa et al. (2003) wiesen gute Kontrollraten mit alleiniger stereotaktischer Strahlentherapie nach. Eine neuere Studie von Rades et al.

(Rades et al. 2011b) ergab jedoch einen Vorteil der Gruppe von Patienten mit GHB im Anschluss an die Radiochirurgie (lokale Kontrolle 77% gegen 49%, $p=0,033$) im Gegensatz zu Patienten mit alleiniger RC. Die Lebenserwartung wurde von einer GHB im Anschluss nicht beeinflusst. Auch Kocher et al. (2011) wiesen eine bessere lokale Kontrolle durch eine additive GHB (81% vs. 69%) bei Patienten mit 1-3 Hirnmetastasen und gut kontrolliertem Grundtumor nach, ohne das Überleben zu beeinflussen. Die Studie von Andrews et al. (2004) hingegen ergab neben einer besseren lokalen Kontrolle auch einen Überlebensvorteil bei Patienten mit singulärer Hirnmetastase, welche kombiniert behandelt wurden. In der hier vorliegenden Arbeit konnte – bei einer jedoch sehr geringen Fallzahl - kein Vorteil einer zusätzlichen GHB nachgewiesen werden ($p=0,367$). Wie von Hasegawa et al. (2003) empfohlen, könnte bei bestimmten Patienten mit vertretbarem Risikoprofil (z.B. kleines Tumolvolumen, strahlensensible Histologie, langes Intervall zwischen ED Karzinom und ED Hirnmetastase) die GHB, um neurokognitive Nebenwirkungen zu vermeiden, zurückgehalten und für den Fall eines eventuellen Progresses als Salvage-Therapie aufgespart werden. Hier ist eine regelmäßige und engmaschige Nachsorge Grundvoraussetzung, um ein eventuelles Rezidiv frühzeitig zu diagnostizieren.

Autor	Anzahl Patienten	Primarius	Medianes Überleben (Monate)	Lokale Kontrolle
Skeie et al. 2012	80	Kolorektal	6	76,9% (Metastasen) 61,8% (Patienten)
Kocher et al. 2011	359	Gemischt	10,9	69-81%
Rades et al. 2011b	102	Gemischt		70-90%
Tsao et al. 2011 (Metaanalyse)	747 (Metaanalyse)	Gemischt	4,9 - 11	0-100%
Molenaar et al. 2009	86	Gemisch	6,2	94,2%
Gaudy-Marqueste et al. 2006	106	Melanom	5,09	84%
Bhatnagar et al. 2006	205	Gemischt	8	71% nach 1a
Pan et al. 2005	191	Lunge	14	91%
Gerosa et al. 2005	504	NSCLC	14,5	95%
Andrews et al. 2004	333	Gemischt	4,9-6,5	71-82%
Lippiz et al. 2004	215	Gemischt	7,8 – 13,7	93,9
Hasegawa et al. 2003	121	Gemischt	8	87%
Nam et al. 2002	130	Gemischt	8,75	63,9%
Serizawa et al. 2002	521	Gemischt	9	95,7%
Petrovich et al. 2002	458	Gemischt	9	87%
Sheehan et al. 2002	273	NSCLC	7	86%
Simonova et al. 2000	237	Gemischt	6 - 12	95%

Tabelle 16: Auswahl von Studien, welche die lokale Kontrolle von Hirnmetastasen nach RC mit oder ohne GHB untersuchen

4.2. Symptomkontrolle

Wegen des verzögerten Wirkungseintritts einer Strahlentherapie im Vergleich mit der Operation ist auch die Symptomkontrolle nach der Strahlentherapie von Interesse. Es existieren einige Studien, in welchen z.B. die Lebensqualität oder Symptomkontrolle von Patienten nach stereotaktischer Strahlentherapie und Ganzhirnbestrahlung untersucht wurden (Chung et al. 2012, Vogelbaum & Suh 2006; Hart et al. 2005; van Oorschot et al. 2011; Wong et al. 2008). Die Ergebnisse dieser Studien deuten deutlich einen positiven symptomatischen Effekt, vor allem auch in palliativen Situationen, an. Chung et al. (2012) zum Beispiel, welche ein kleineres Kollektiv von Patientinnen mit zerebralen Metastasen eines Cervixkarzinoms untersuchten, wiesen eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik bei knapp 70% ihrer Patientinnen nach. Häufig wurde hier allerdings die RC mit einer GHB kombiniert. Die Studie von van Oorschot et al. (2011) betrachtete ein Kollektiv von 603 Patienten, welche eine (nicht nur zerebrale) Strahlentherapie in palliativer Absicht erhielten. Auch hier ergab sich ein deutlicher Nutzen der Strahlentherapie mit einer Verbesserung der neurologischen Symptomatik in 60% der Fälle mit einer geringen Nebenwirkungsrate. Serizawa et al. (2006) kamen in ihrer Arbeit zu dem Ergebnis, dass eine alleinige RC (ohne additive GHB) eine sehr gute Symptomkontrolle bietet. Auf Grund des retrospektiven Charakters dieser Untersuchung wurden keine standardisierten Methoden zur Symptomklassifizierung oder zur Beurteilung der Lebensqualität angewandt. Die Symptomatik der Patienten wurde anhand der Akten und Telefonaten mit Ärzten, Patienten und Angehörigen rekonstruiert. Ein Vergleich mit anderen, meist prospektiven Studien, die z.B. Fragebögen zur Lebensqualität, standardisierte Symptomerhebungsbögen, neurologische Untersuchungen oder psychologische Tests verwenden, ist daher schwer möglich. Dennoch konnten für den klinischen Alltag aussagekräftige Ergebnisse gewonnen werden. Bei den symptomatischen Patienten dieser Studie ohne Progress im Verlauf (n=105) konnten die Beschwerden in 59,2% der Fälle durch die stereotaktische Strahlentherapie verbessert werden, 27,6% benötigten im Anschluss dauerhaft kein Corticosteroid zur Symptomkontrolle mehr. Dahingegen kam es bei nur 10,3% der Patienten ohne anfängliche Symptome im Anschluss an die Strahlentherapie zu Beschwerden, welche auch durch Corticoide nur schwer behandelbar waren. Aus den Daten ist allerdings nicht eindeutig ersichtlich, ob die Symptome in diesen Fällen durch die Strahlentherapie oder die Hirnmetastasen selbst hervorgerufen wurden. Diese Ergebnisse weisen auf einen deutlichen symptomatischen Nutzen der stereotaktischen Strahlentherapie bei akzeptabler Nebenwirkungsrate hin.

4.3. Prognose und Überleben

Mit den Fortschritten in den systemischen Therapien der Grundtumore, z.B. durch neue Chemotherapeutika, konnte das Überleben der Patienten in den letzten Jahren verbessert werden. In diesem Zusammenhang stellt die Diagnose von Hirnmetastasen nach wie vor einen bedeutenden prognostischen Faktor dar (Tabouret et al. 2012). Die Überlebenszeiten von Patienten ab Diagnose der Hirnmetastasierung liegen in den vielen verschiedenen Studien median zwischen 3,6 und 13,7 Monaten (Auswahl der Studien in Tabelle 17). In der hier vorliegenden Studie ergab sich eine mediane Überlebenszeit der zerebral nicht vorbehandelten Patienten (n=183) von 8,6 Monaten mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 36%. Um Patienten einer optimalen Therapie der Hirnmetastasen zuzuführen, gleichzeitig aber eine Übertherapie zu vermeiden, wurden in den letzten Jahren mehrere prognostische Indices entwickelt. Diese teilen die Patienten anhand prognostischer Faktoren in verschiedene Gruppen ein. Patienten mit einer guten Prognose sollen dadurch für eine intensivere und potentiell kurative Therapie identifiziert werden, bei einer schlechten oder sehr schlechten Prognose würde man sich eher für eine rein symptomatische oder palliative Therapie entscheiden. Während nur der Karnofsky-Performance-Status (KPS) in allen Studien als relevanter prognostischer Faktor bestätigt werden konnte (z.B. Sperduto et al. 2012 und 2008, Sheehan et al. 2002, Simonova et al. 2000, Gaspar et al. 1997), werden weitere Faktoren, wie z.B. Alter, Anzahl der Hirnmetastasen, Metastasenvolumen, extrakranieller Metastasenstatus, Kontrolle der Grunderkrankung und Dauer zwischen Erstdiagnose der Primarius und der Hirnmetastase(n) international diskutiert. Im untersuchten Patientenkollektiv dieser Arbeit gingen ein niedrigeres Lebensalter ($p < 0,01$), was sich mit der Studie von z.B. Gaspar et al. 1997 deckt, ein niedrigeres Metastasenvolumen ($p < 0,01$), ähnlich bei z.B. Likacheva et al. (2012a), sowie eine längere Latenzzeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und der zerebralen Metastasierung ($p < 0,01$, z.B. Rades et al. 2011) mit einer besseren Überlebenswahrscheinlichkeit einher. Auch die Histologie des zu Grunde liegenden Karzinoms zeigte hier eine Assoziation mit der Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,019$). Die beste Prognose hatten mit einer medianen Überlebenszeit von 16,3 Monaten Patientinnen mit Mammakarzinom. Die schlechteste Prognose fand sich bei Patienten mit malignem Melanom als Primarius (medianes Überleben 4,8 Monate). In dem über Jahre hinweg etablierten prognostischen Index von Gaspar et al. (1997), der ‚Recursive Partitioning Analysis‘ (RPA) und weiteren prognostischen Indices, hatte die Histologie noch keinen Einzug als relevanter prognostischer Faktor gehalten. Seit 1997 (RPA) wurden aber z.B. in der Therapie des Mammakarzinoms große Fortschritte erzielt. Besonders mit der Einführung von Trastuzumab und Lapatinib wird hier ein prognostischer Einfluss des Rezeptorstatus und der Her-2-neu-Expression auf die Prognose angenommen (Park et al. 2009). Der neueste prognostische Index von Sperduto et al. (2012), das ‚Diagnoses-specific Graded Prognostic Assessment‘ (DS-GPA), basierend auf einer

multiinstitutionellen, retrospektiven Datenbank mit 3940 Patienten, teilt daher die Patienten mit Hirnmetastasen – passend zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit - bereits in verschiedene Gruppen in Abhängigkeit von der Histologie ein: Für Patienten mit Bronchialkarzinomen konnten KPS, Alter, Anzahl der Hirnmetastasen und Status der extrakraniellen Metastasierung identifiziert werden. Beim Melanom und Nierenzellkarzinom zeigten KPS und Anzahl der Hirnmetastasen einen signifikanten Einfluss, beim Mammakarzinom erwiesen sich der Tumorsubtyp, das Alter und der KPS als prognostisch relevant und bei Metastasen von gastrointestinalen Tumoren zeigte lediglich der KPS einen signifikanten Einfluss auf das Überleben (Sperduto et al. 2012). Likhacheva et al. (2012b) verglichen in ihrer Studie die RPA und das DS-GPA miteinander und kamen zu dem Ergebnis, dass das DS-GPA ein valider prognostischer Index ist, welcher auf Grund einer feineren Zuordnung der Patienten der RPA überlegen ist. Möglicherweise gibt das DS-GPA auch Hinweise darauf, bei welchen Patienten eine GHB zurückgehalten werden könnte. Hier empfehlen die Autoren jedoch weitere Studien (Likhacheva et al. 2012b).

Autor	Anzahl Patienten	Medianes Überleben (Monate)
Nieder et al. 2012	412	3,6
Lee et al. 2011	36	9,1
Serizawa 2008	1181/1209	7,7/7
Bhantnagar et al. 2006	205	8
Serisawa et al. 2005	521	9
Nam et al. 2005	130	8,75
Lippiz et al. 2004	215	7,8 – 13,7
Hasegawa et al 2003	121	8
Petrovich et al. 2002	458	9
Simonova et al. 2000	237	6 - 12

Tabelle 17: Auswahl von Studien mit Überlebenszeit nach stereotaktischer Strahlentherapie

4.3. Stereotaktische Strahlentherapie bei älteren Patienten

In den Industrienationen steigt die Lebenserwartung immer weiter an, 2010 lag sie in Deutschland bei 77,5 Jahren für Männer und 82,6 Jahren für Frauen. Menschen im vollendeten 70. Lebensjahr hatten 2010 statistisch eine verbleibende Lebenszeit von 13,9 Jahren (Männer) bzw. 16,5 Jahren (Frauen) (Statistisches Bundesamt Deutschland, Sterbetafeln). Damit steigt auch der Anteil an älteren Patienten in den Kliniken. Das Lebensalter wird als prognostischer Faktor bei der Diagnose von Hirnmetastasen angesehen (z.B. Sperduto et al. 2012), es deutet sich jedoch immer mehr an, dass auch ältere Patienten von einer stereotaktischen Strahlentherapie mit oder ohne einer GHB zur Behandlung der zerebralen Foliae profitieren. Laut Patchell (1997) liegt die mediane Überlebenszeit von unbehandelten Hirnmetastasen bei ein bis zwei Monaten. Die Studie von Kim et al. (2008), welche radiochirurgisch behandelte Patienten über 75 Jahren betrachtete, beschreibt eine mediane Überlebenszeit von 7,3 Monaten. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit der Überlebenszeit auch jüngerer Patienten. Besonders bei Patienten mit einer einzelnen Hirnmetastase konnte hier eine gute Überlebenszeit von median 10,1 Monaten nachgewiesen werden. Prognostisch negativ wirkte sich ein NSCLC als Primärtumor aus. Auch die Arbeit von Minniti et al. (2012) mit 102 radiochirurgisch bestrahlten Patienten über 70 Jahren zeigte ein sehr gutes medianes Überleben von 13,2 Monaten mit guten lokalen und metachronen Kontrollraten sowie geringer Nebenwirkungsrate. In der vorliegenden Studie wurden 58 Patienten über 70 Jahren stereotaktisch, überwiegend radiochirurgisch, bestrahlt. Das mediane Überleben lag bei 5,9 Monaten, die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 25%. Das Überleben ist somit auch bei diesen Patienten besser als bei Zurückhalten einer Behandlung. Über der Hälfte der untersuchten Patienten mit Beschwerden auf Grund der zerebralen Metastasierung konnte durch die Strahlentherapie auch symptomatisch geholfen werden, während 14,3% ohne anfängliche Symptome im Verlauf Beschwerden bekamen. Ob diese jedoch durch die Strahlentherapie oder die Metastase verursacht wurden, konnte aus der Datenbank nicht suffizient eruiert werden. Die stereotaktische Strahlentherapie stellt demnach auch bei Patienten über 70 Jahren eine gute Therapieoption von Hirnmetastasen dar und vermag sowohl das Überleben zu verlängern als auch Symptome zu lindern.

5. Zusammenfassung

Diese retrospektive Studie untersucht 275 Patienten, welche zwischen 2003 und 2008 auf Grund von Hirnmetastasen verschiedener solider Tumore in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie am Klinikum rechts der Isar in München stereotaktisch bestrahlt wurden. Schwerpunkt der Arbeit war dabei die zerebrale Kontrolle mit einem Focus auf der metachronen Metastasierung, die Symptomkontrolle sowie die Überlebenszeit mit prognostischen Faktoren.

Im untersuchten Kollektiv wurde eine metachrone Kontrollrate von 62,4% erreicht, was etwa dem Durchschnitt der publizierten Zahlen entspricht. Als Faktoren, welche das Risiko für ein metachrones Rezidiv nach der stereotaktischen Strahlentherapie erhöhen, konnten eine kürzere Latenzzeit zwischen Erstdiagnose des Karzinoms und der Hirnmetastase (Grenzwert: 8 Monate) sowie ein Mammakarzinom, NSCLC oder malignes Melanom als zu Grunde liegende Histologie identifiziert werden. Eine unkontrollierte Grunderkrankung, welche darüber hinaus in der Literatur als Risikofaktor genannt wird, wurde in dieser Studie nicht erfasst. Hinsichtlich der lokalen Kontrolle wurde eine Kontrollrate von 80% erzielt. International werden ein höheres Metastasenvolumen, strahlenresistente Histologien, niedrigere Dosis der stereotaktischen Strahlentherapie und ein kürzeres Intervall zwischen ED des Karzinoms und der Hirnmetastase(n) als ungünstige prognostische Faktoren für die lokale Kontrolle diskutiert. In der vorliegenden Studie konnte keiner der genannten Faktoren bestätigt werden.

Es ist nach wie vor ungeklärt und wird international intensiv diskutiert, ob die stereotaktische Strahlentherapie bei Diagnose der zerebralen Metastasierung gleich mit einer additiven GHB kombiniert werden sollte, um einem metachronen und/oder lokalen Rezidiv vorzubeugen. Einem möglichen Nutzen stehen hier potentielle, neurokognitive Nebenwirkungen gegenüber. Im untersuchten Patientenkollektiv konnte 80% der Patienten eine GHB erspart werden, darüber hinaus wurden Risikofaktoren für das Auftreten einer metachronen Metastasierung identifiziert. In Zusammenschau der hier gefundenen Ergebnisse mit der internationalen Literatur halten wir ein Zurückhalten der GHB bei Patienten ohne Risikofaktoren für gerechtfertigt unter der Voraussetzung, dass engmaschige Nachkontrollen inklusive Bildgebung (z.B. cMRT) erfolgen. Eine erneute RC oder eine GHB kann im Falle eines Rezidivs als Salvage-Therapie eingesetzt werden.

Die Überlebenszeit der untersuchten Patienten entsprach mit im Median 8,6 Monaten nach stereotaktischer Strahlentherapie etwa dem Durchschnitt der publizierten Zahlen. Als prognostisch ungünstige Faktoren entdeckten wir ein höheres Lebensalter, ein größeres Metastasenvolumen, eine kürzere Latenzzeit zwischen ED des Malignoms und der Hirnmetastase und bestätigen somit in anderen

Studien beschriebene Faktoren. Darüber hinaus wiesen wir deutliche Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängig von der Histologie nach. Dieses Ergebnis untermauert die Einführung des neuen prognostischen Index von Sperduto (DS-GPA), welcher die Histologie ebenfalls berücksichtigt.

Bei symptomatischen Hirnmetastasen konnten in der vorliegenden Arbeit die Beschwerden bei 59,2% der Patienten durch die stereotaktische Strahlentherapie verbessert werden, 27,6% benötigten im Anschluss dauerhaft kein Corticosteroid zur Symptomkontrolle mehr. Dahingegen kam es bei nur 10,3% der Patienten ohne anfängliche Symptome im Anschluss an die Strahlentherapie zu Beschwerden, welche auch durch Corticoide nur schwer behandelbar waren. Die stereotaktische Strahlentherapie von Hirnmetastasen führt also zu einer deutlichen Symptomverbesserung bei akzeptablem Nebenwirkungsrisiko.

Letztlich ging auch bei den hier untersuchten älteren Patienten (über 70 Jahren) die stereotaktische Strahlentherapie mit einer Verbesserung der Überlebenszeit einher und erbrachte diesen Patienten, wie auch dem Gesamtkollektiv, einen deutlichen symptomatischen Nutzen bei niedriger Nebenwirkungsrate. Auch älteren Patienten sollte eine stereotaktische Strahlentherapie nicht vorenthalten werden.

6. Literaturverzeichnis

Amendola B, Wolf A, Coy S, Amendola M, Bloch L (2000) Gamma Knife radiosurgery in the treatment of patients with single and multiple brain metastases from carcinoma of the breast. *Cancer journal* 6(2): 88–92.

Andrews D, Scott C, Sperduto P, Flanders A, Gaspar L, Schell M, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary J, Souhami L, Rotman M, Mehta M, Curran W, Jr. (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(9422): 1665–1672.

Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G (2006) Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 295(21): 2483–2491.

Astner S, Nieder C, Grosu A, Molls M (2008) Strahlentherapie intrazerebraler Metastasen. *Der Onkologe* 14/8: 1–8.

Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PE, Johnson BE, Ueoka H, Wagner H, Aisner J (1999) Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *New England Journal of Medicine*, Aug 1999; 341(7):476-84.

Barnholtz-Sloan J, Sloan A, Davis F, Vigneau F, Lai P, Sawaya R (2004) Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973-2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *Journal of Clinical Oncology* 22(14): 2865–2872.

Bartsch R, Berghoff AS, Preusser M (2012) Optimal Management of Brain Metastases from Breast Cancer : Issues and Considerations. *CNS Drugs* 14.12.2012. Epub ahead of print, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23239265> (11.02.2013)

Bhatnagar A, Flickinger J, Kondziolka K, Lunsford L (2006) Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 64(3): 898–903.

Bhatnagar A, Kondziolka D, Lunsford L, Flickinger J (2007) Recursive partitioning analysis of prognostic factors for patients with four or more intracranial metastases treated with radiosurgery. *Technology in Cancer research and treatment* 6(3): 153–160.

Brown P, Asher A, Farace E (2008) Adjuvant whole brain radiotherapy: strong emotions decide but rational studies are needed. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 70(5): 1305–1309.

Burri S, Asher A, Shaffrey M (2004) Brain metastases treated with radiosurgery alone: an alternative to whole brain radiotherapy? *Neurosurgery*: 1033–1035.

- Chang E, Selek U, Hassenbusch S, Maor M, Allen P, Mahajan A (2005) Outcome variation among "radioresistant" brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 56(5): 936–945.
- Chang E, Wefel J, Hess K (2009) Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole brain irradiation: a randomized controlled trial. *Lancet Oncology* 2009; 10(11): 1037-1044.
- Chen X, Xiao J, Li X, Jiang X, Zhang Y, Xu Y, Dai J (2012) Fifty percent patients avoid whole brain radiotherapy: stereotactic radiotherapy for multiple brain metastases: a retrospective analysis of a single center. *Clinical & Translational Oncology*, 14 (8):599-605
- Chitapanarux I, Goss B, Vongtama R, Frighetto L, De Salles A, Selch M, Duick M, Solberg T, Wallace R, Cabatan-Awang C, Ford J (2003) Prospective study of stereotactic radiosurgery without whole brain radiotherapy in patients with four or less brain metastases: incidence of intracranial progression and salvage radiotherapy. *Journal of Neuro-Oncology*, 61(2): 143–149.
- Chung SB, Jo KI, Seol HJ, Nam DH, Lee JI. (2012) Radiosurgery to palliate symptoms in brain metastases from uterine cervix cancer. *Acta Neurochirurgica (Wien)*. 14.12.2012, epub ahead of print; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23238944>, (11.01.2013).
- DiLuna M, King JJ, Knisely J, Chiang V (2007) Prognostic factors for survival after stereotactic radiosurgery vary with the number of cerebral metastases. *Cancer*, 109(1): 135–145.
- Dörr W (2010) Radiation effect in normal tissue - principles of damage and protection. *Nuklearmedizin*, 49 Suppl. 1: 53–58.
- Fahrig A, Ganslandt O, Lambrecht U, Grabenbauer E, Kleinert G, Sauer R, Hamm K (2007) Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases--results from three different dose concepts. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft*, 183(11): 625–630.
- Fife K, Colman M, Stevens G, Firth I, Moon D, Shannon K, Harman R, Petersen-Schaefer K, Zacest A, Besser M, Milton G, McCarthy W, Thompson J (2004) Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 22(7): 1293–1300.
- Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna W, Byhardt R (1997) Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 37(4): 745–751.
- Gaudy-Marqueste C, Regis J, Muracciole X, Laurans R, Richard M, Bonerandi J (2006) Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 65(3): 809–816.

- Gerosa M, Nicolato A, Foroni R, Tomazzoli L, Bricolo A (2005) Analysis of long-term outcomes and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer brain metastases treated by gamma knife radiosurgery. *Journal of Neurosurgery*, 102 Suppl.: 75–80.
- Gripp S, Moeller S, Bölke E, Schmitt G, Matuschek C, Asgari S, Asgharzadeh F, Roth S, Budach W, Franz M, Willers R (2007) Survival prediction in terminally ill cancer patients by clinical estimates, laboratory tests, and self-rated anxiety and depression. *Journal of Clinical Oncology*, 25(22): 3313–3320.
- Han J, Kim D, Oh C, Kim C, Kim Y, Park J, Kim E, Jung H (2012) Progression of the lung cancer primary correlates with the identification of new brain metastases after initial radiosurgery. *Journal of Neuro-Oncology*, 106(1): 161–167.
- Hart M, Grant R, Walker M, Dickinson H (2005) Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. *Cochrane Database Systematic Review*. 2005 Jan 25;(1):CD003292
- Hasegawa T, Kondziolka D, Flickinger J, Germanwala A, Lunsford L (2003) Brain metastases treated with radiosurgery alone: an alternative to whole brain radiotherapy? *Neurosurgery*, 52(6): 1318–1326.
- Hauser C, Stockler M, Tattersall M (2006) Prognostic factors in patients with recently diagnosed incurable cancer: a systematic review. *Supportive Care in Cancer*, 14(10): 999–1011.
- Kihlström L, Karlsson B, Lindquist C (1993) Gamma knife surgery for cerebral metastases. Implication for survival based on 16 years experience. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 61: 45-50.
- Kim SH, Weil RJ, Chao ST, Toms SA, Angelov L, Vogelbaum MA, Suh JH, Barnett GH (2008) Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases in older patients. *Cancer* 08/2008; 113(4): 834-840
- Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumer BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller RP (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(2): 134–141.
- Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger J, Lunsford L (2005) Radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: the patients' perspective regarding complications. *American Journal of Clinical Oncology*, 28(2): 173–179.
- Kondziolka D, Patel A, Lunsford L, Kassam A, Flickinger J (1999) Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 45(2): 427–434.
- Kruser T, Chao S, Elson P, Barnett G, Vogelbaum M, Angelov L, Weil R, Pelley R, Suh J (2008) Multidisciplinary management of colorectal brain metastases: a retrospective study. *Cancer*, 113(1): 158–165.

Lagerwaard F, Levendag P, Nowak P, Eijkenboom W, Hanssens P, Schmitz P (1999) Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 43(4): 795–803.

Lassman A, DeAngelis L (2003) Brain metastases. *Neurologic clinics*, 21(1): 1–23.

Lee CK, Lee SR, Cho JM, Yang KA, Kim SH (2011) Therapeutic effect of gamma knife radiosurgery for multiple brain metastases. *Journal of Korean Neurosurgical Science*, 50(3):179-84.

Likhacheva A, Pinnix CC, Parikh N, Allen PK, Guha-Thakurta N, McAleer M, Sulman EP, Mahajan A, Shiu A, Luo D, Chiu M, Brown PD, Prabhu SS, Chang EL (2012a) Predictors of Survival in Contemporary Practice After Initial Radiosurgery for Brain Metastases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 14.08.2012, Epub ahead of print, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22898384> (11.01.2013)

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

Lippiz B, Kraepelien T, Hautanen K, Ritzling M, Rah T, Ulfarsson E (2004) Gamma Knife radiosurgery for patients with multiple cerebral metastases. *Acta neurochirurgica*, 91: 79–87.

Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, David P, Ruiz S, Vanderlinden B, Van Houtte P, Brotchi J, Levivier M (2004) Radiosurgery for treatment of brain metastases: Estimation of patient eligibility using three stratification systems. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 60(1): 218–224.

Mamon H, Yeap B, Jänne P, Reblando J, Shrager S, Jaklitsch M, Mentzer S, Lukanich J, Sugarbaker D, Baldini E, Berman S, Skarin A, 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*, 23(7): 1530–1537.

Mehta M, Tsao M, Whelan T, Morris D, Hayman J, Flickinger J, Mills M, Rogers C, Souhami L (2005) The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 63(1): 37–46.

Minniti G, Esposito V, Clarke E, Scaringi C, Bozzao A, Lanzetta G, De Sanctis V, Valeriani M, Osti M, Enrici RM (2012) Stereotactic radiosurgery in elderly patients with brain metastases. *Journal of Neurooncology*, 28.11.2012. Epub ahead of print, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23187817> (11.01.2013).

Molenaar R, Wiggenraad R, Verbeek-de Kanter A, Walchenbach R, Vecht C (2009) Relationship between volume, dose and local control in stereotactic radiosurgery of brain metastasis. *British journal of neurosurgery* 23(2): 170–178.

- Mori Y, Kondziolka D, Flickinger J, Kirkwood JM, Agarwala S, Lunsford L (1998) Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 42(3): 581–589.
- Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA, Schmid-Elsaesser R, Wowra B, Steiger HJ, Reulen HJ (1999) Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *Journal of Neurosurgery*, 91: 35–43
- Murray K, Scott C, Zachariah B, Michalski J, Demas W, Vora N, Whitton A, Movsas B (2000) Importance of the mini-mental status examination in the treatment of patients with brain metastases: a report from the Radiation Oncology Group protocol 91-04. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 48(1): 59–64.
- Nam T, Lee J, Jung Y, Im Y, An H, Nam D (2002) Gamma Knife surgery for brain metastases in patients harboring four or more lesions: survival and prognostic factors. *Journal of Neurosurgery*, 102 Suppl.: 147–150.
- Nieder C, Andratschke NH, Geinitz H, Grosu AL. (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*, 18(7):450-455.
- Nieder C, Mehta M (2009) Prognostic indices for brain metastases--usefulness and challenges. *Radiation Oncology* 3/2009: 10.
- O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ, Pollock BE, Ballman KV, O'Fallon JR (2003) A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 55: 1169–1176
- Pan H, Sheehan J, Stroila M, Steiner M, Steiner L (2005) Gamma knife surgery for brain metastases from lung cancer. *Journal of Neurosurgery*, 102 Suppl.: 128–133.
- Park Y, Park M, Ji S, Yi S, Lim D, Nam D, Lee J, Park W, Choi D, Huh S, Ahn J, Kang W, Park K, Im Y (2009) Trastuzumab. treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in HER2-overexpressing breast cancer patients. *British Journal of Cancer*, 100(6): 894–900.
- Patchell R (1997) Brain metastases. *Handbook of Neurology*, 25: 135–149.
- Petrovich Z, Yu C, Giannotta S, O'Day S, Apuzzo M (2002) Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife surgery. *Journal of Neurosurgery*, 97(5) Suppl.: 499–506.
- Pirzkall A, Debus J, Lohr F, Fuss M, Rhein B, Engenhart-Cabillic R, Wannemacher M (1998) Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 16(11): 3563–3569.
- Posner JB, Chernik NK (1978) Intracranial metastases from systemic cancer. *Advances in neurology*, 19:579-92.
- Postmus P, Smit E (1999) Chemotherapy for brain metastases of lung cancer: a review. *Annals of Oncology*, 10(7): 753–759.

Priestman T, Dunn J, Brada M, Rampling R, Baker P (1996) Final results of the Royal College of Radiologists' trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. *Clinical Oncology: A Journal of the Royal College of Radiologists*, 8(5): 308–315.

Rades D, Evers JN, Veninga T, Stalpers LJ, Lohynska R, Schild SE (2011a) Shorter-course whole-brain radiotherapy for brain metastases in elderly patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 81(4):469-473.

Rades D, Schild S, Lohynska R, Veninga T, Stalpers L, Dunst J (2007) Two radiation regimens and prognostic factors for brain metastases in nonsmall cell lung cancer patients. *Cancer*, 110(5): 1077–1082.

Rades D, Dunst J, Schild S (2008) A new scoring system to predicting the survival of patients treated with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft* 184(5): 251–255.

Rades D, Hornung D, Veninga T, Schild S, Gliemroth J (2011b) Single brain metastasis: Radiosurgery alone compared with radiosurgery plus up-front whole-brain radiotherapy. *Cancer* 118(11): 445-453.

Rodrigues G, Zindler J, Warner A, Baumann G, Senan S, Lagerwaard F (2012) Propensity-score matched pair comparison of whole brain with simultaneous in-field boost radiotherapy and stereotactic radiosurgery. *Radiotherapy and Oncology*, 106: 206-209.

de Roos, Smith JG, Stephens SW (2011) Radiosurgery versus surgery, both with adjuvant whole brain radiotherapy, for solitary brain metastases: a randomised controlled trial. *Clinical Oncology: A Journal of the Royal College of Radiologists*, 23(9): 646–651.

Rush S, Elliott R, Morsi A, Mehta N, Spriet J, Narayana A, Donahue B, Parker E, Golfinos J (2011) Incidence, timing, and treatment of new brain metastases after Gamma Knife surgery for limited brain disease: the case for reducing the use of whole-brain radiation therapy. *Journal of Neurosurgery*, 115: 37–48.

Serizawa T, Higuchi Y, Ono J, Matsuda S, Nagano O, Iwadata Y, Saeki N (2006) Gamma Knife surgery for metastatic brain tumors without prophylactic whole-brain radiotherapy: results in 1000 consecutive cases. *Journal of Neurosurgery*, 105 Suppl.: 86-90.

Serizawa T, Ono J, Ichi T, Matsuda S, Sato M, Odaki M (2002) Gamma Knife radiosurgery for metastatic brain tumors from lung cancer: a comparison between small cell and non-small cell carcinoma. *Journal of Neurosurgery*, 97(5) Suppl.: 484–488.

Serizawa T, Yamamoto M, Nagano O, Higuchi Y, Matsuda S, Ono J, Iwadata Y, Saeki N (2008) Gamma Knife surgery for metastatic brain tumors. *Journal of Neurosurgery*, 109 Suppl.: 118-121.

- Sheehan J, Sun M, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford L (2002) Radiosurgery for non-small cell lung carcinoma metastatic to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing patient survival time and local tumor control. *Journal of Neurosurgery* 97(6): 1276–1281.
- Simonova G, Liscak R, Novotny JJ, Novotny J (2000) Solitary brain metastases treated with the Leksell gamma Knife: prognostic factors for patients. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology*, 57: 207–213.
- Skeie B, Enger P, Ganz J, Skeie G, Parr E, Hatteland S, Ystevik B, Heggdal J, Pedersen P (2012) Gamma Knife Surgery of Colorectal Brain Metastases: A High Prescription Dose of 25 Gy May Improve Growth Control. *World of Neurosurgery*, 16.04.2012, epub ahead of print, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22120263> (11.01.2013).
- Slimane K, Andre F, Delaloge S (2004) Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 15(11): 1640-1644.
- Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, Postmus P, Collette L, Musat E, Senan S (2007) Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 357(7): 664–672.
- Sneed P, Lamborn K, Forstner J, McDermott M, Chang S, Park E, Gutin P, Phillips T, Wara W, Larson D (1999) Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 43(3): 549–558.
- Sneed P, Suh J, Goetsch S, Sanghavi S, Chappell R, Buatti J, Regine W, Weltman E, King V, Breneman J, Sperduto P, Mehta M (2002) A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 53(3): 519–526.
- Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Mueller RP, Tridello G, Collette L, 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 results. *Journal of clinical oncology*, 31(1): 65-72.
- Sperduto P, Berkey B, Gaspar L, Mehta M, Curran W (2008) A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1960 patients in the RTOG database. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 70(2): 510–514.
- Sperduto P, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed P, Chao S, Weil R, Suh J, Bhatt A, Jensen A, Brown P, Shih H, Kirkpatrick J, Gaspar L, Fiveash J, Chaing V, Knisely J, Sperduto C, Lin N, Mehta M (2012) Summary Report on the Graded Prognostic Assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *Journal of clinical oncology*, 30(4): 419-425.

- Statistisches Bundesamt Deutschland Sterbetafel 2007/2009.
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Statistiken/Bevoelkerung/GeburtenSterbefaelle/Tabellen.psml> (18.07.2011).
- Sturm V, Kober B, Höver K, Schlegel W, Boesecke R, Pastyr O, Hartmann G, Schabbert S, zum Winkel K, Kunze S (1987) Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with a linear accelerator. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 13(2): 279–282.
- Sun A, Bae K, Gore EM, Movsas B, Wong SJ, Meyers CA, Bonner JA, Schild SE, Gaspar LE, Bogart JA, Werner-Wasik M, Choy H (2011) Phase III trial of prophylactic cranial irradiation compared with observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: neurocognitive and quality-of-life analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 29:279-286.
- Tabouret E, Bauchet L, Carpentier AF (2013) Brain metastases epidemiology and biology. *Bulletin du Cancer*. 09.01.2013, epub ahead of print, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23303801> (11.01.2013).
- Tallet A, Dhermain F, Taillia H, Ricard D, Mornex F, Métellus P (2013): Cognition and radiation therapy for brain metastases: a new paradigm to define. *Bulletin du cancer*, 100(1): 69-74.
- Tang S, Tseng C, Tsay P, Chen C, Chang J, Pai P, Hong J (2005) Predictors for patterns of brain relapse and overall survival in patients with non-small cell lung cancer. *Journal of Neuro-Oncology*, 73(2): 153–161.
- Tsao M, Xu W, Shagal A (2011) A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer* 2012 May 1; 118(9):2486-2493.
- van Oorschot B, Schulter M, Simon A, Schleicher U, Geinitz H (2011) Patterns of care and course of symptoms in palliative radiotherapy: a multicenter pilot study analysis. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft*, 187(8): 461–466.
- Vogelbaum M, Suh J (2006) Resectable brain metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 24(8): 1289–1294.
- Walker AE, Robins M, Weinfeld FD (1985) Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology*, 35(2):219-226.
- Weller M, Kocher M, Korfel A, Mero A, Payer F, Reifenberger G, Schackert G, Schlegel U, Warmuth-Metz M, Westphal M, Wick W, Wittig A (2012) Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie: 030/060 - Hirnmetastasen und meningeosis neoplastica (Stand 09/2012): publiziert über die Homepage der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), gesehen am 20.05.2013; <http://www.dgn.org/component/content/article/45-leitlinien-der-dgn-2012/2377-II-77-2012-metastasen-und-meningeos-neoplastica.html?q=metastasen>

Weltman E, Salvajoli J, Brandt R, de Moraes Hanriot R, Prisco F, Cruz J, de Oliveira Borges S, Wajsbrot D (2000) Radiosurgery for brain metastases: A score index for predicting prognosis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 46(5): 1155–1161.

Wen PY, Loeffler JS (2009) Brain metastases. In UpToDate: www.uptodateonline.com/online/content/topic.do=3ftopicKey=3dbrain_ca/10875&selectedTitle=3d8~109&source=3dsearch_result (25.05.2009).

Wong J, Hird A, Kirou-Mauro A, Napolskikh J, Chow E (2008) Quality of life in brain metastases radiation trials: a literature review. *Current Oncology*, 15(5): 25–45.

Wroński M, Arbit E, Burt M, Galicich JH (1995) Survival after surgical treatment of brain metastases from lung cancer: a follow-up study of 231 patients treated between 1976 and 1991. *Journal of Neurosurgery*, 83(4): 605-616.

7. Abkürzungsverzeichnis

Asympt.	Asymptomatisch
BC	Bronchialkarzinom
BED	Biologische Effektivdosis
BSBM	Basic score for brain metastases
Ca	Karzinom
cMRT	Cranielle Magnetresonanztomographie
CR	komplette Remission
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
CUP	Cancer of unknown primary
DC	Distant control
DNS	Desoxyribonucleinsäure
DS-GPA	Diagnoses-specific graded prognostic assessment
ED	Erstdiagnose
EQD ₂	Äquivalenzdosis in 2 Gy-Fractionen
GHB	Ganzhirnbestrahlung (=WBRT, GSB)
GPA	Graded prognostic assessment
GSB	Ganzschädelbestrahlung (=WBRT, GHB)
Gy	Gray
H	Stunde
k.A.	Keine Angabe
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance status
Kum.	Kumulativ
Meta	Metastase
MHC	Major histocompatibility complex
MMST	Mini mental status test
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Microsoft
N	Anzahl (number)
NKC	Natürliche Killerzellen
NSCLC	Non small cellular lung cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
OP	Operation
Pat.	Patient(en)
PCI	Prophylactic cranial irradiation
PD	Progressive Disease
PET	Positronenemissionstomographie

PR	partielle Remission
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RC	Radiochirurgie
RPA	Recursive partitioning analysis
RTx	Radiotherapie
SCLC	Small cellular lung cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SD	Stable disease (Status idem)
SFS	Stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie
Sig.	Signifikanz
SIR	Score index for Radiosurgery
Sv	Sievert
THB	Teilhirnbestrahlung
ÜZ	Überlebenszeit
WBRT	Whole brain radiotherapy (=GSB/GHB)
ZNS	Zentrales Nervensystem

8. Danksagung

Eine Doktorarbeit ist der krönende Abschluss des Medizinstudiums und dass ich auch diesen Schritt geschafft habe erfüllt mich mit großer Freude und Zufriedenheit. Mein Dank gilt in besonderer Weise meiner Betreuerin Fr. Dr. Sabrina Astner, die mir immer zur Seite stand, für alle Probleme jederzeit ein offenes Ohr hatte und trotz mancher Schwierigkeiten niemals ihre gute Laune verlor. Ich möchte meinem Doktorvater, Herr Prof. Molls, für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, in seinem Institut zu arbeiten, herzlich danken. Auch allen Angestellten der Klinik für Strahlentherapie, die immer hilfsbereit waren und mit mir einem Lächeln auch bei für sie lästigen Tätigkeiten, wie der Aktensuche oder der Versorgung mit Kaffeenachschub, geholfen haben, gilt meine große Dankbarkeit. Die Klinik für Strahlentherapie kann sich eines wirklich guten Teams rühmen.

Allen voran möchte ich jedoch und von ganzem Herzen meinen Eltern danken. Ohne sie hätte ich nicht nur das Studium kaum so gut geschafft, auch diese Arbeit wäre zu keinem Abschluss gekommen. Sie haben mich immer unterstützt, sowohl finanziell als auch mit aufmunternden Worten und bei Rückschlägen getröstet. Ohne ihre Liebe und Vertrauen hätte ich niemals die Kraft gefunden, meinen Lebensweg in dieser Weise zu beschreiten. Vielen Dank! Ich liebe euch beide!

Das Schreiben einer Doktorarbeit ist bei Leibe nicht immer ohne Mühen, auch die Stimmung leidet darunter manchmal. Besonders haben das meine Freunde und Mitbewohner zu spüren bekommen, welche sich jedoch nie darüber beklagten sondern im Gegenteil mit Verständnis und Nachsicht auch mal eine Ablenkung organisiert haben und schmunzelnd über meine Missmutigkeit hinweggesehen haben. Solche Menschen in seinem Umfeld zu haben, ist unbezahlbar. An dieser Stelle möchte ich auch meinem Freund Josif danken, der es mit viel Empathie geschafft hat, den einen oder anderen Knoten in meinem Gehirn zu lösen.

Ebenfalls möchte ich meiner Tante Gaby und meinem Onkel Hermann danken, welche sich mit viel Elan für mich eingesetzt haben und mich immer wieder motivieren konnten.

Zu guter Letzt danke ich noch Frau Heinrich von Institut für medizinische Informatik der TU München. Meine Kenntnisse in der Statistik waren anfangs doch reichlich begrenzt, mit viel Geduld hat sie mir die immer wiederkehrenden Fragen meiner Seite beantwortet und über so manche Hürde hinweggeholfen. Vor allem auch bei schwierigen und nicht alltäglichen Problemen hat sie sich viel Zeit genommen, um mich zu unterstützen.

Danke!

9. Erklärung über eigenständige Anfertigung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich diese bei der promotionsführenden Einrichtung der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit unter der Anleitung und Betreuung durch Herrn Prof. Molls und Frau Dr. Astner ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 6 und 7 Satz 2 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

Die vollständige Dissertation wurde in veröffentlicht. Die promotionsführende Einrichtung hat der Vorveröffentlichung zugestimmt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Ich habe bereits am bei der Fakultät für der Hochschule unter Vorlage einer Dissertation mit dem Thema die Zulassung zur Promotion beantragt mit dem Ergebnis:

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich

einverstanden

nicht einverstanden.

München, den

10. Lebenslauf

Name: Elmar Till ARNOLD
Geburtsdatum: 05.05.1982
Geburtsort: München

Schulische Laufbahn:

- 1988 – 2001: Grundschule Marzling, Dom-Gymnasium Freising
- Juli 2001: Abitur, Note 1,6

Medizinische Ausbildung:

- 2001 – 2003: Vorklinisches Studium an der LMU, München
- 2003 – 2008: Klinisches Studium an der TU München
- 2005 – 2006: Erasmusaufenthalt am Universitätsklinikum der Universität de Barcelona (UB), Spanien
- 04.12.2008: Bestehen der ärztlichen Prüfung, Note sehr gut
- 02.01.2009: Erteilung der Approbation als Arzt

Arbeitserfahrung:

- Seit 01.07.2009: Assistenzarzt der inneren Medizin am Klinikum Harlaching, München