



Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

Evaluation der Langzeitergebnisse nach stereotaktischer
Strahlentherapie bei Hirnmetastasen

Andrea Simone Deichl

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: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs
2. apl. Prof. Dr. Sandro M. Krieg

Die Dissertation wurde am 18.11.2019 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am
07.04.2020 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	2
TABELLENVERZEICHNIS	3
ABÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	4
1 EINLEITUNG	5
1.1 MOTIVATION	5
1.2 FRAGESTELLUNG DIESER DOKTORARBEIT	5
1.3 GRUNDLAGEN ZEREBRALER METASTASEN	6
1.3.1 Epidemiologie	6
1.3.2 Therapieansätze	6
1.3.3 Prognostische Faktoren.....	10
2 MATERIAL UND METHODEN	13
2.1 PATIENTENKOLLEKTIV	13
2.2 ERFASSUNG DER DATEN UND MEDIZINISCHEN PARAMETER DER UNTERSUCHTEN PATIENTEN	13
2.3 PATIENTENCHARAKTERISTIK.....	13
2.3.1 Geschlechterverteilung	13
2.3.2 Altersverteilung.....	14
2.3.3 Karnofsky Performance Status	14
2.3.4 Primärtumore	15
2.3.5 Anzahl der zerebralen Metastasen und Lokalisation.....	16
2.3.6 Volumina der zerebralen Metastasen.....	16
2.3.7 Extrakranieller Metastasierungsprozess	17
2.3.8 Latenzzeit von Erstdiagnose Primärtumor bis Erstdiagnose Hirnmetastase.....	17
2.3.9 Vorbehandlung	17
2.3.10 Stereotaktische Strahlentherapie (SRT).....	18
2.3.11 Überleben	18

2.4	STATISTISCHE ANALYSE	18
2.4.1	Kaplan-Meier-Methode	18
2.4.2	Logrank-Test, Breslow-Test und Tarone-Ware-Test	19
2.4.3	Cox-Regression	19
3	ERGEBNISSE	20
3.1	GESAMTKOLLEKTIV	20
3.2	PATIENTEN OHNE VORBEHANDLUNG.....	20
3.2.1	Gesamtüberleben.....	20
3.2.2	Progressionsfreies Überleben.....	20
3.2.3	Faktoren mit Einfluss auf das Überleben.....	21
3.3	FOLLOW-UP	22
3.3.1	Lokale Kontrolle	23
3.5	SUBGRUPPENANALYSE: HISTOLOGIE DES PRIMÄRTUMORS	24
3.5.1	Mammakarzinom	24
3.5.2	Bronchialkarzinom	27
3.5.3	Nierenzellkarzinom.....	31
3.5.4	Malignes Melanom.....	34
4	DISKUSSION.....	37
4.1	GESAMTKOHORTE	38
4.2	SUBGRUPPENANALYSE	39
4.2.1	Mammakarzinom	40
4.2.2	Nicht-Kleinzelliges Bronchialkarzinom	41
4.2.3	Nierenzellkarzinom.....	41
4.2.4	Malignes Melanom.....	42
5	ZUSAMMENFASSUNG	44
6	LITERATURVERZEICHNIS	46
7	DANKSAGUNG.....	51

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Kopfstereotaxie	8
Abbildung 2: Therapie einer solitären Metastase	9
Abbildung 3: Übersicht prognostischer Scores.....	10
Abbildung 5: GPA - Score.....	12
Abbildung 6: Altersverteilung (Jahre) bei erster SRT	14
Abbildung 7: Überlebenszeit und Progressionsfreies Überleben bei Patienten ohne Vorbehandlung	20
Abbildung 8: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Karnofsky Performance Status (KPS).....	21
Abbildung 9: Überlebenszeit in Abhängigkeit der Metastasenanzahl	22
Abbildung 10: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Rezidivs	23
Abbildung 11: Überlebenszeit in Abhängigkeit einer Retherapie bei Rezidiv	24
Abbildung 12: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Alters	25
Abbildung 13: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Karnofsky Performance Status..	26
Abbildung 14: Überlebenszeit in Abhängigkeit einer Retherapie bei Rezidiv	27
Abbildung 15: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Alters	28
Abbildung 16 : Überlebenszeit in Abhängigkeit der Metastasenanzahl	29
Abbildung 17: Überlebenszeit in Abhängigkeit einer Retherapie bei Rezidiv	30
Abbildung 18: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Alters	32
Abbildung 19: Überlebenszeit in Abhängigkeit einer Retherapie bei Rezidiv	33
Abbildung 20: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Alters	35

Abbildung 21: Überlebenszeit in Abhängigkeit einer Retherapie bei Rezidiv36

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Geschlechterverteilung des ausgewerteten Patientenkollektivs	14
Tabelle 2: KPS vor erster RT.....	15
Tabelle 3: Übersicht der Primärtumore im Gesamtkollektiv	16
Tabelle 4: Metastasenanzahl pro Patient.....	16
Tabelle 5: Metastasenvolumina	17
Tabelle 6 : Signifikanz verschiedener Faktoren.....	22
Tabelle 7: Signifikanz verschiedener Faktoren.....	26
Tabelle 8: Signifikanz verschiedener Faktoren.....	29
Tabelle 9: Signifikanz verschiedener Faktoren.....	32
Tabelle 10: Signifikanz verschiedener Faktoren.....	35
Tabelle 11: Studienergebnisse mit Überlebenszeiten nach SRT: Studienergebnisse mit Überlebenszeiten nach SRT	39

ABÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
CA	Karzinom
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
EFS	Event Free Survival (Ereignisfreies Überleben)
FSRT	stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie
GPA	Grading Prognostic Assessment
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Status
m	männlich
MM	Malignes Melanom
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
OP	Operation
OS	Overall Survival (Gesamtüberlebenszeit)
PD-1	Programmed cell death protein 1
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
RC	Radiochirurgie
RT	Radiotherapie
RCC	Nierenzellkarzinom
RPA	Recursive Partitioning Analysis
SRT	Stereotaktische Radiotherapie
Tab.	Tabelle
w	weiblich
WBRT	Whole Brain Radiotherapy (Ganzhirnbestrahlung)
WHO	World Health Organisation

1 EINLEITUNG

1.1 Motivation

Präsident Richard Nixon hat in seiner „State of the Union“- Ansprache im Jahr 1971 einen Krieg erklärt, von dem er kaum ahnen konnte, wie langwierig er sein würde: „I will also ask for an appropriation of an extra 100 million dollars to launch an intensive campaign to find a cure for cancer, and I will ask later for whatever additional funds can effectively be used. The time has come in America when the same kind of concentrated effort that split the atom and took man to the moon should be turned toward conquering this dread disease. Let us make a total national commitment to achieve this goal.“ (Thompson, 2011). Die „War on Cancer“-Erklärung des Präsidenten markiert den Beginn der modernen Krebsforschung.

Krebserkrankungen stellen nach den Herz-Kreislauf-Krankheiten die zweithäufigste Todesursache der Welt dar. Nach Schätzungen der World Health Organisation (WHO) sind 9,6 Millionen Menschen an Krebs gestorben (Bray, 2018). Die Behandlung, Nachsorge und Prävention von Krebserkrankungen stellt eine extreme Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Seit Anfang der 1970er Jahre hat sich die absolute Zahl der Neuerkrankungen an Krebs in Deutschland fast verdoppelt. Verbesserte neuroradiologische Diagnostik sowie der demographische Bevölkerungswandel mit Zunahme von Tumorerkrankungen im höheren Lebensalter werden als Ursachen der steigenden Tendenz der bösartigen Neoplasien diskutiert (Wolf et al., 2011). Krebserkrankungen werden daher in Zukunft weiterhin eine essentielle Rolle im Gesundheitssystem spielen. Es werden mit großem Interesse neue Versorgungsformen und Therapieansätze verfolgt ebenso wie die Aspekte der Prävention und Früherkennung.

1.2 Fragestellung dieser Doktorarbeit

Die Betrachtung und Evaluation der Langzeitergebnisse stereotaktischer Bestrahlung (SRT) von zerebralen Metastasen sind Thema der vorliegenden Doktorarbeit. Von 402 Patienten, die am Klinikum rechts der Isar behandelt wurden, waren die dokumentierten Krankheitsverläufe verfügbar und konnten statistisch ausgewertet werden. Im Vordergrund der Patientendaten standen die Überlebenszeit der Patienten, prognostischen Faktoren, die das Überleben der Patienten beeinflussen, sowie die

Rezidivhäufigkeit nach SRT Die Auswertung und der Vergleich der erhaltenen Ergebnisse mit der aktuellen Literatur sollen Anhaltspunkte liefern, inwieweit die Therapie für das jeweilige spezifische Anwendungsgebiet verbessert werden kann.

1.3 Grundlagen zerebraler Metastasen

Hirnmetastasen sind die am häufigsten diagnostizierten, intrazerebralen Tumore. Sie übertreffen zahlenmäßig die primären Hirntumore deutlich (Vajkozy, Wick, & Bamberg, 2014).

1.3.1 Epidemiologie

Hirnmetastasen stellen Absiedlungen von Zellen primärer Tumore in das zentrale Nervensystem dar und werden als sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute bezeichnet. Sie besitzen oft Ähnlichkeit mit dem Ursprungsgewebe ihres Primärtumors. Mithilfe einer Biopsie der zerebralen Metastase kann das Expressionsprofil Rückschlüsse auf den Primärtumor geben. Verschiedene Primärtumore wie beispielsweise Mammakarzinome, Bronchialkarzinome oder Maligne Melanome weisen unterschiedliche immunhistochemische Bilder auf, welche diagnostisch wertvoll sein können (Felsberg & Reifenberger, 2000). Hirnmetastasen entstehen bei ca. 20% aller Karzinompatienten mit systemischer Metastasierung des Primärtumors und treten meist im Endstadium des Metastasierungsprozesses auf (Weller & Schlegel, 2008). Damit ist die Lebenserwartung der Patienten limitiert. Mit über 50% stellen Metastasen die häufigsten intrazerebralen Tumore dar, sind aber nur in 5-10% der Fälle eine primäre Tumormanifestation (Gil-Gil et al., 2014; Posner, 1992). Im Laufe der letzten Jahre wurden verschiedene prognostische Faktoren gesammelt, die eine bedeutende Rolle in der Überlebensprognose wie auch in der Therapieentscheidung erlangt haben, beispielsweise das Alter der Patienten, der Karnofsky Performance Status (KPS), die Anzahl der Metastasen und die extrazerebrale Tumormanifestationen (Gaspar et al., 1997).

1.3.2 Therapieansätze

Hirnmetastasen gehören zu den häufigsten Todesursachen maligner Erkrankungen und mit zu den gefürchtetsten bekannten Krebserkrankungen (Badakhshi, 2017). Deren verschiedenartigen Symptome äußern sich beispielsweise in starken Kopfschmerzen, schwerwiegender Nausea und Emesisbeschwerden. Sie führen im

schlimmsten Fall zu neurologischen Defiziten, die von einer kognitiven Verschlechterung beginnend bis zu irreversiblen emotionalen Störungen, Delirium und in einigen Fällen auch zum „neurologischen Tod“ führen (Badakhshi, 2017). Die unterschiedlichen Symptome und Erscheinungsformen erfordern in der Behandlung einen interdisziplinären Ansatz zusammen mit patientenindividuellen Behandlungsstrategien. Gängige Therapiemethoden von Krebserkrankungen sind die Radiotherapie (RT), die chirurgische Intervention und die medikamentöse Tumortherapie.

1.3.2.1 Radiotherapie (RT)

Die am häufigsten angewandte Therapieoption bei zerebraler Metastasierung ist die Radiotherapie (RT). Über viele Jahre war die Bestrahlung des gesamten Neurokraniums Standard in der Strahlentherapie. Hierbei wurden die betroffenen Areale über zwei seitliche Einstrahlungsfelder mit potenzieller mikroskopischer Invasion behandelt. Durch diese Maßnahme konnte eine deutliche Verbesserung bestehender Symptome bei zerebralen Metastasen erzielt werden. Durch diese inzwischen erfolgreich angewandte Technik verlängerte sich das mediane Überleben der Patienten um drei bis sechs Monate. Eine Weiterentwicklung war die intrakranielle stereotaktische Radiochirurgie (SRS), die in den 1950er Jahren vom schwedischen Neurochirurgen Lars Leksell entwickelt wurde. Mehrere Strahlenbündel, die dreidimensional angeordnet sind schneiden sich genau an der Stelle, an der der radiochirurgische Eingriff durchgeführt werden soll. Die einzelne Strahlendosis ist sehr hoch und kann präzise auf das Ziel ausgerichtet werden. Dadurch ist eine sehr schnelle Reduzierung der hochdosierten Gammastrahlen zum umliegenden Gewebe gegeben. Das Risiko einer Beschädigung von benachbartem Gewebe wird minimiert. Als Strahlentherapiegerät kam hier das sogenannte Leksell Gamma Knife hergestellt von der Firma Elekta zum Einsatz. Es war das erste kommerzielle intrakranielle SRS-System basierend auf Lars Leksells erstem Prototyp (Leksell, 1951). Anschließend wurde die Technik unter Verwendung von modifizierten Linearbeschleunigern repliziert (Winston & Lutz, 1988). Die Entwicklung der Hochpräzisionsstrahlentherapie ermöglichte es hohe präzise Strahlendosen zu applizieren und damit einen steilen Dosisabfall zum gesunden Gewebe zu

ermöglichen (Schmieder, Keilholz, & Combs, 2016). In Abbildung 1 ist die Lagerung und stereotaktische Bestrahlung eines Patienten zu sehen.

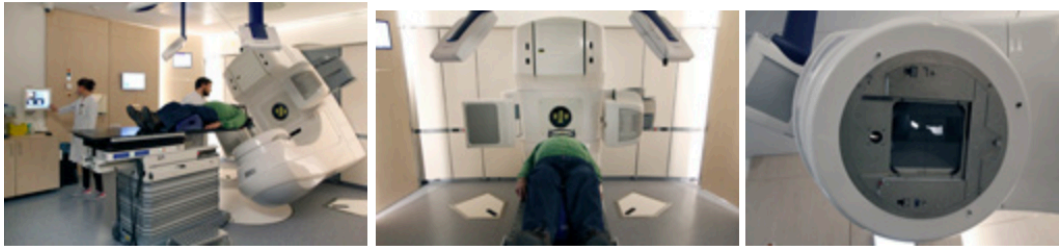


Abbildung 1: Kopfstereotaxie: Lagerung und Bestrahlungsgerät (Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, 2019)

Die stereotaktische Strahlentherapie (SRT) beinhaltet sowohl die Radiochirurgie (RC) als auch die stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie (FSRT). Wird in einer einzelnen Sitzung eine sehr hohe Strahlendosis appliziert, um eine Metastase zu vernichten spricht man von Radiochirurgie. Abbildung 2 zeigt die Bestrahlungsdarstellung einer solitären Metastase. Durch die dabei angewandten sehr hohen Strahlungsdosen erhöht sich mit zunehmendem Behandlungsvolumen das Nebenwirkungsrisiko signifikant. Um die Belastung für das umliegende Gewebe, sowie die sich daraus ergebenden Nebenwirkungen zu reduzieren, sollte die Größe der zu bestrahlenden Metastase einen maximalen Durchmesser von 3-4 cm nicht überschreiten. Bei der FSRT wird die Gesamtdosis auf mehrere, einzelne Sitzungen aufgeteilt. Mithilfe dieser Technik können größere Tumoren bestrahlt werden. Bei multiplen Hirnmetastasen mit mehr als vier Läsionen ist dennoch die Ganzhirnbestrahlung nach wie vor der Goldstandard im Sinne eines palliativen Behandlungskonzepts (Zabel & Debus, 2013).

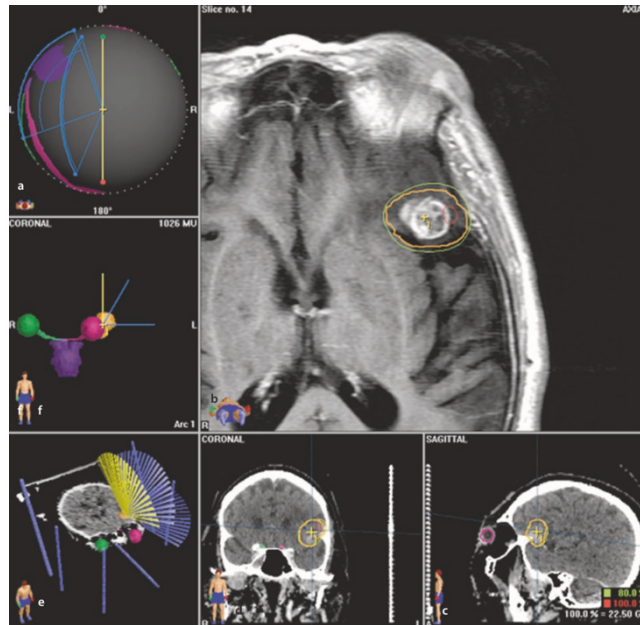


Abbildung 2: Therapie einer solitären Metastase: Dosisverteilung a. Konfiguration b. Darstellung der Volumina c. Bestrahlungsdarstellung. Befundmarkierung im CT (*Linien*) d. koronare e. sagittale und f. transversale Schnittführung (Quelle: Badakhshi, H., 2017, S. 89)

1.3.2.2 Neurochirurgie

Die Lage und die Größe des Tumors im Gehirn gehören zu den Faktoren, die den Erfolg der chirurgischen Entfernung der Metastase wesentlich beeinflussen. Zusätzlich wirkt sich die Symptomatik des Patienten auf die Indikation zur Operation aus. So kann der Patient beispielsweise bei erhöhtem Hirndruck aufgrund einer drohenden Einklemmungsgefahr operativ durch schnelle Dekompression des Hirngewebes symptomatisch behandelt werden. Auch bei Patienten, die eine histologische Diagnose benötigen, wie beispielweise bei zerebralen Metastasen eines noch unbekanntem Primärtumors, oder bei Zweifel an einer Tumordiagnose ist dies eine geeignete Art des Eingriffs. Die Operationen von zerebralen Metastasen gelten generell als komplikationsarm mit einer 30-Tage-Mortalität von unter 5% (Patel et al., 2015). Durch eine Operation oder in Kombination mit einer Radiotherapie wird das Überleben insbesondere bei einer einzelnen Hirnmetastase signifikant verbessert (Patchell et al., 1998). Operationen bei Patienten mit multiplen Läsionen oder aktiven systemischen Erkrankungen (RPA-Klassen II-III) ist diese Verfahrensweise noch unzureichend belegt (Pesce, Hofer, & Hotter, 2012).

1.3.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie

Die Chemotherapie spielt in der Behandlung von zerebralen Metastasen eine untergeordnete Rolle, da viele zerebral metastasierende Tumore oftmals wenig auf ein Chemotherapeutikum ansprechen wie beispielsweise Nierenzellkarzinome oder maligne Melanome (Berlit, 2011). Diese Therapie orientiert sich an der Histologie und am molekularen Profil des Primärtumors und kann sowohl als Primärtherapie allein als auch in Kombination mit der RT eingesetzt werden. In manchen Fällen kann eine Chemotherapie oder eine rein symptomatische Therapie im Sinne eines palliativen Behandlungskonzepts sinnvoll sein (Berlit, 2011).

1.3.3 Prognostische Faktoren

Die Krebssterblichkeit basiert signifikant auf dem Vorhandensein und der Progression von Hirnmetastasen (Badakhshi, 2017). Die Prognose bei Hirnmetastasen ist abhängig von dem Allgemeinzustand des Patienten, seinem Alter, dem diagnostizierten Primärtumor, dem Vorhandensein von extrazerebralen Metastasen sowie der Anzahl, Lage und Größe der Hirnmetastasen (Antoni et al., 2013; Sperduto et al., 2010). Für die sinnvolle Nutzung dieser Prognosefaktoren werden sogenannte Prognosescores erstellt. Diese Scores setzen sich aus definierten Werten zusammen, die anhand verschiedener prognostischer Faktoren vergeben werden. Dadurch können Patienten in Gruppen mit unterschiedlichen Überlebenszeiten und Prognosen zusammengefasst werden. Eine patientengerechte Therapieentscheidung wird im klinischen Alltag in der Regel durch die Prognosescores unterstützt. Einen Überblick der am häufigsten verwendeten Prognosescores zeigt Abbildung 3.

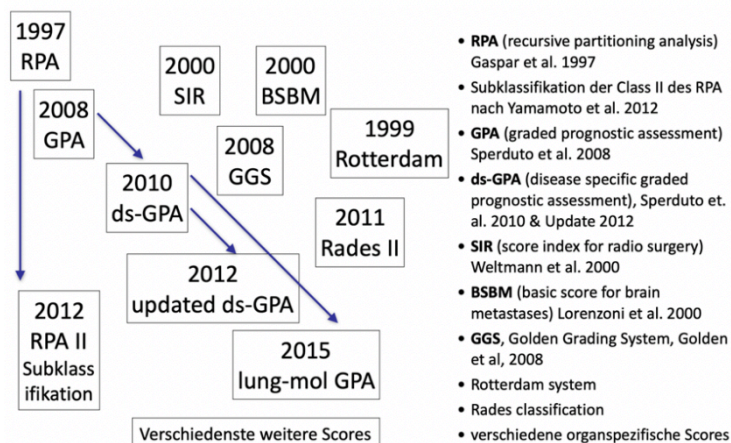


Abbildung 3: Übersicht prognostischer Scores (Huttenlocher, 2017)

1.3.3.1 Karnofsky Performance Status

Entscheidend für die Therapie und Prognose des Patienten ist der Karnofsky Performance Status (KPS). Er wird verwendet zur Einordnung des Allgemeinzustandes des Patienten, zur Abschätzung von dessen Mobilität und zur Objektivierung seines subjektiven Befindens mit dem Ziel Prognosen abzugeben, Therapieziele zu definieren und Therapiepläne zu erstellen. Es können Werte von 0% bis 100% erreicht werden. Die Zahl 100% bedeutet keinerlei Einschränkung; 0% steht hierbei für den Tod (Karnofsky, Graef, & Smith, 1948).

1.3.3.2 Rekursive Partitionsanalyse – Klassen

Mittels einer rekursiven Partitionsanalyse (RPA) der Radiation Therapie Onkology Group wurden verschiedene Publikationen miteinander verglichen. Die Auswertung führte zur Definition von drei prognostischen Klassen unter Berücksichtigung der Faktoren des Alters, KPS, Primärtumorkontrolle sowie der extrakraniellen Metastasierung RPA Classens I-III (Gaspar et al., 1997; Neurologie, 2008). Dabei wurden die diagnostizierten Hirnmetastasen in eine der drei RPA-Klassen, dargestellt in Abbildung 4, eingeordnet. Es stellte sich heraus, dass ein signifikanter Unterschied im Überleben der Patienten bestand, je nachdem in welche Klasse eine Einordnung der Hirnmetastasen erfolgte. Das mediane Gesamtüberleben variierte zwischen 7,1 Monaten für Patienten der RPA Klasse I, 4,2 Monaten für RPA Klasse II und 2,3 Monaten für RPA-Klasse III (Gaspar et al., 1997). Alternativ zum RPA Score wurden weitere Scores, wie der Score Index for Radiosurgery, der Basic Score for Brain Metastases, the Rotterdam System, the Golden Grading System, 2 Rades classification, der Graded Prognostic Assessment mit unterschiedlicher Aussagekraft eingeführt (Venur & Ahluwalia, 2015).

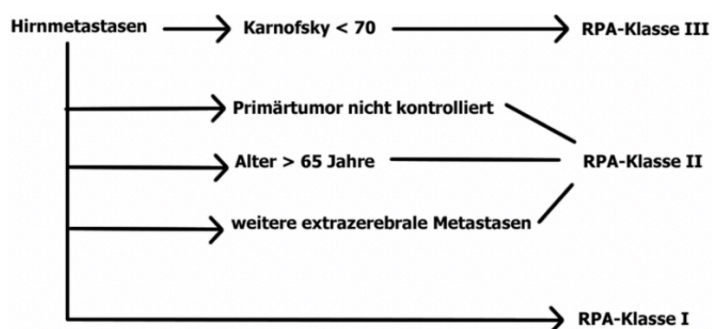


Abbildung 4: RPA – Klassifikation von zerebralen Metastasen (Gaspar et al., 1997)

1.3.3.1 Grading Prognostic Assessment

Sperduto et al. entwickelten 2008 einen neuen Score (0-4), das Grading Prognostic Assessment (GPA), siehe Abbildung 5. Die Einteilung erfolgte anhand des KPS, Alters, Anzahl der Hirnmetastasen sowie extrakraniellen Metastasen. Die medianen Überlebenszeiten lagen für GPA 0-1 bei 2,6 Monaten, für GPA 1,5-2,5 bei 3,8 Monaten, für GPA 3 bei 6,9 Monaten und für GPA 3,5-4 bei 11,0 Monate (Sperduto, Berkey, Gaspar, Mehta, & Curran, 2008). Es erfolgte 2010 die Ergänzung durch den primärtumorspezifischen Score ds-GPA (disease-specific graded prognostic assessment), da sich abhängig von der Primärtumorhistologie deutliche Differenzen bei der prognostischen Bewertung zeigten (Sperduto et al., 2010; Sperduto et al., 2012).

Non-small-cell and small-cell lung cancer		GPA Scoring Criteria			Patient
Prognostic Factor	0	0.5	1.0		Score
Age, years	> 60	50-60	< 50		—
KPS	< 70	70-80	90-100		—
ECM	Present	—	Absent		—
No. of BM	> 3	2-3	1		—
Sum total					—
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.0; 1.5-2.0 = 5.5; 2.5-3.0 = 9.4; 3.5-4.0 = 14.8					

Melanoma		GPA Scoring Criteria			Patient
Prognostic Factor	0	1.0	2.0		Score
KPS	< 70	70-80	90-100		—
No. of BM	> 3	2-3	1		—
Sum total					—
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 4.7; 2.5-3.0 = 8.8; 3.5-4.0 = 13.2					

Breast cancer		GPA Scoring Criteria					Patient
Prognostic Factor	0	0.5	1.0	1.5	2.0		Score
KPS	≤ 50	60	70-80	90-100	n/a		—
Subtype	Basal	n/a	LumA	HER2	LumB		—
Age, years	≥ 60	< 60	n/a	n/a	n/a		—
Sum total							—
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 7.7; 2.5-3.0 = 15.1; 3.5-4.0 = 25.3							

Renal cell carcinoma		GPA Scoring Criteria			Patient
Prognostic Factor	0	1.0	2.0		Score
KPS	< 70	70-80	90-100		—
No. of BM	> 3	2-3	1		—
Sum total					—
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.3; 1.5-2.0 = 7.3; 2.5-3.0 = 11.3; 3.5-4.0 = 14.8					

GI cancers		GPA Scoring Criteria					Patient
Prognostic Factor	0	1	2	3	4		Score
KPS	< 70	70	80	90	100		—
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.1; 2.0 = 4.4; 3.0 = 6.9; 4.0 = 13.5							

Abbildung 5: GPA – Score (Sperduto et al., 2012)

2 MATERIAL UND METHODEN

Es handelt sich bei der Studie um eine retrospektive Analyse.

2.1 Patientenkollektiv

Diese Arbeit basiert auf den Daten von 402 Patienten mit der Diagnose zerebraler Metastasen, die im Zeitraum zwischen 2008 und 2016 im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München in der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie stereotaktisch bestrahlt wurden. Ein Ethikvotum wurde zu Beginn der Studie bei der entsprechenden Institution der Technischen Universität München beantragt und unter der Antragsnummer 257/16 S (01.06.2016) erteilt. Die Daten wurden zum größten Teil anhand der medizinischen Dokumentation erhoben, die in der Klinik zur Verfügung stehen, wie der elektronischen Patientendatei und den Krankenhausakten und mittels Arztbriefen ergänzt. Zusätzlich wurden die Einwohnermeldeämter für Informationen hinsichtlich des Todesdatums angeschrieben. Diese Daten bildeten die Grundlage für die folgende Auswertung.

2.2 Erfassung der Daten und medizinischen Parameter der untersuchten Patienten

Für die statistische Auswertung wurden folgende Patientendaten berücksichtigt: Geburtsdatum, Geschlecht, KPS, Vortherapien, Erstdiagnose, Histologie und systemischer Status des Primärtumors, sowie Erstdiagnose, Anzahl, Volumen und Lokalisation der Hirnmetastasen, Therapiedatum und -zeitraum, Einzel- und Gesamtdosis mit Anzahl der einzelnen Fraktionen, Rezidive mit Anzahl, Größe und Lokalisation der Metastasen, sowie deren Nachbehandlung und das Follow-up.

2.3 Patientencharakteristik

2.3.1 Geschlechterverteilung

Von den 402 Patienten sind 195 (51,0%) Patienten männlich und 207 (48,5%) Patienten weiblich und weisen damit eine sehr gleichmäßige Geschlechterverteilung auf (siehe Tabelle 1).

	Anzahl (gesamt)	Prozent (gesamt)
Weiblich	207	51.5
Männlich	195	48.5
Gesamt	402	100.0

Tabelle 1: Geschlechterverteilung des ausgewerteten Patientenkollektivs

2.3.2 Altersverteilung

Das mittlere Alter bei der ersten stereotaktischen Bestrahlung lag bei 63 Jahren (Median 64 Jahre). Wie die Abbildung 6 zeigt steigt die Häufigkeit einer Erkrankung mit zunehmendem Alter sowohl bei Männer als auch bei Frauen. Der jüngste Patient war 19, der älteste 91 Jahre alt.

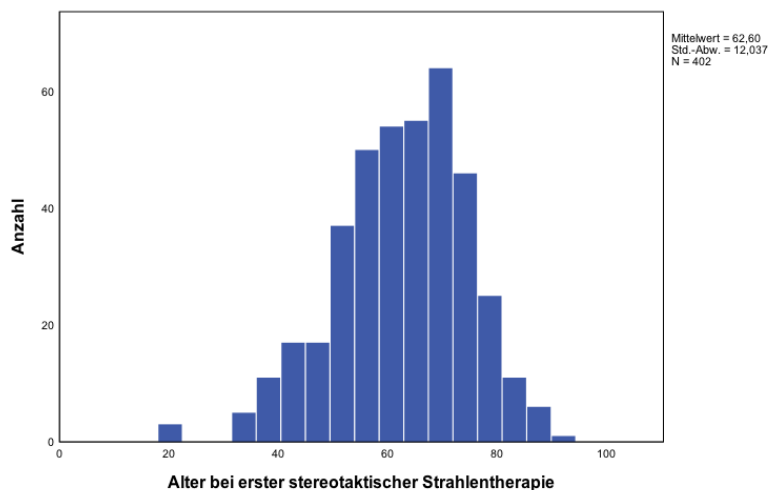


Abbildung 6: Altersverteilung (Jahre) bei erster SRT

2.3.3 Karnofsky Performance Status

Der KPS zur Klassifizierung des Allgemeinzustandes wurde vor Beginn der Ganzhirnbestrahlung bei den jeweiligen Patienten ermittelt. Gut Zweidrittel der behandelten Patienten waren bei Behandlungsbeginn in einem relativ guten Allgemeinzustand mit einem KPS von 80% und mehr.

KPS	Anzahl (gesamt)	Prozent (gesamt)
100%	23	5,7%
90%	143	35,6%
80%	112	27,9%
70%	62	15,4%
60%	25	6,2%
50%	7	1,7%
<50%	2	0,6%
unbekannt	28	7,0%

Tabelle 2: KPS vor erster RT

2.3.4 Primärtumore

Knapp über die Hälfte der Patienten wiesen Primärtumore in der Lunge auf. Hierbei waren das Adenokarzinom und das Nicht-Kleinzellige Bronchialkarzinom am meisten vertreten. Das Mammakarzinom nahm den zweiten Platz ein (siehe Tabelle 3).

Histologie		Fallanzahl	Prozent
Bronchial	Total	158	39,3%
	Adeno	109	
	PE	32	
	NSCLC	119	
	SCLC	116	
	Unknown	5	
Mamma		74	18,4%
Malignes Melanom		44	11,0%
Gastrointestinal		42	10,5%
Nierenzellkarzinom		31	7,7%
Ovarien/Corpus		7	1,7%

Sarkom		5	1,2%
Ösophagus		3	0,8%
Sonstige		37	9,2%
GESAMT		402	100%

Tabelle 3: Übersicht der Primärtumore im Gesamtkollektiv

2.3.5 Anzahl der zerebralen Metastasen und Lokalisation

Bei den analysierten Fällen lag bei der ersten SRT eine unterschiedliche Anzahl und Lokalisationsverteilung der Hirnmetastasen vor, siehe Tabelle 4. Bei 205 Patienten wurden eine zerebrale Metastase, bei 71 zwei, bei 40 drei und bei 22 vier oder mehr diagnostiziert.

Anzahl der Metastasen	Anzahl der Patienten	Prozent
1	205	51,0%
2	71	17,7%
3	40	10,0%
4	22	5,5%
≥5	64	15,8%
Gesamt	402	100,0%

Tabelle 4: Metastasenanzahl pro Patient

Das Großhirn war in 185 Fällen (46,0%) betroffen, hierbei traten am häufigsten frontale Läsionen auf. Das Kleinhirn war in 50 (12,4%) Fällen, der Hirnstamm in 3 (0,7%) Fällen betroffen. 164 (40,8%) der Patienten wiesen Metastasen in mehreren Regionen auf.

2.3.6 Volumina der zerebralen Metastasen

Es konnten die Volumina der zerebralen Metastasen von 388 der behandelten Patienten ausgewertet werden, siehe Tabelle 5.

Volumina der Metastasen (ml)	Anzahl der Patienten	Prozent
0 < 2,5	100	25,8%
≥ 2,5 < 5	63	16,2%
≥ 5 < 10	73	18,8%
≥ 10	152	39,2%
Gesamt	388	100,0%

Tabelle 5: Metastasenvolumina

2.3.7 Extrakranieller Metastasierungsprozess

Der extrakranielle Metastasierungsprozess der Patienten wurde bei der ersten SRT erfasst. In 208 Fällen (51,7%) zeigte sich der extrazerebrale Tumor progredient.

2.3.8 Latenzzeit von Erstdiagnose Primärtumor bis Erstdiagnose Hirnmetastase

Für Patienten mit primär SRT lag die mediane Latenzzeit zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und Erstdiagnose der Hirnmetastasierung (EFS) bei 17,12 Monaten (Mittel 38,65 Monate), Minimum 0 Monate, Maximum 287,43 Monate (23,95 Jahre).

Bei 56 (13,9%) der Patienten wurde die Hirnmetastase bei der Erstdiagnose der Tumorerkrankung diagnostiziert. Nach Diagnose des Primärtumors wurden innerhalb der ersten 3 Monaten 23,4% aller Metastasen diagnostiziert, 40% traten innerhalb von 12 Monaten auf und 55,5% aller Metastasen innerhalb von 24 Monaten.

2.3.9 Vorbehandlung

Therapeutische Möglichkeiten zur Vorbehandlung sind eine Metastasenresektion, eine Chemotherapie, sowie eine Ganzhirnbestrahlung mit oder ohne Boost. Intrazerebral voroperiert wurden 204 Patienten vor der SRT, davon 116 (28,9%) im Bereich der anschließend bestrahlten Hirnmetastase und 88 (21,9%) in einer anderen intrazerebralen Region, nicht im Bereich der RT. Die mediane Zeitspanne zwischen der ersten Operation bis zur ersten stereotaktischen Bestrahlung betrug 29,5 Tage (Mittel 59,9).

2.3.10 Stereotaktische Strahlentherapie (SRT)

Unter den verschiedenen Bestrahlungstechniken erhielten primär 233 (58,0%) aller Patienten eine radiochirurgische, 113 (28,1%) eine stereotaktisch fraktionierte und 56 (13,9%) eine kombinierte RT.

2.3.11 Überleben

Die zu Grunde liegende Zeitspanne der Kaplan-Meier-Analyse ist die Anzahl an Monaten zwischen erster SRT und dem Tod (Ereignis) oder dem letztem Follow-up (Zensur).

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse und Auswertung der in einer Excel-Tabelle (Firma Microsoft) aufgelisteten Patientendaten erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS Version 25 (Statistical Package of the Social Sciences) von IBM.

Das hirnmetastasenfreie Überleben der Patienten errechnete sich vom Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors bis hin zur Erstdiagnose von Hirnmetastasen. Der Überlebenszeitraum der Patienten ergab sich aus dem Zeitpunkt der Erstdiagnose der Hirnmetastase bis zum Todeszeitpunkt bzw. bis zum letzten Follow-up. Patienten, deren Todesdatum nicht bekannt war, wurden in der Analyse zensiert.

2.4.1 Kaplan-Meier-Methode

Die statistischen Berechnungen der Überlebenszeiten der Patienten erfolgte mit der Methode nach Meier und Kaplan inklusive des 95% - Konfidenz - Intervalls und Logrank-Tests. Das Überleben wurde vom Datum der Erstdiagnose des Primärtumors bis zum Sterbedatums bzw. Ende der Datenerfassung bestimmt. Ebenso wurde die in Rede stehende Methode für die univariate Analyse von prognostischen Faktoren eingesetzt, um deren Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit zu ermitteln. Die Grundlage für die statistischen Berechnungen bildeten folgende prognostischen Faktoren: Alter, Geschlecht, KPS, Metastasenanzahl - und volumen, Gesamtdosis der applizierten Strahlendosis und das Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und dem Auftreten der Hirnmetastase.

2.4.2 Logrank-Test, Breslow-Test und Tarone-Ware-Test

Die Auswertung der verschiedenen prognostischen Faktoren auf signifikante Unterschiede erfolgte mit dem Logrank- und Tarone-Ware-Test. Das Niveau der Signifikanz wurde in allen Testen bei $p < 0,05$ und $p < 0,0$ als signifikant festgelegt. Dieser Wert wurde für jedes Kollektiv bestimmt.

2.4.3 Cox-Regression

Mithilfe der Cox-Regression in Form einer multivariaten Analyse kann man untersuchen, wie bestimmte Faktoren die Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflussen (Bühl, 2008). Vorteilhaft ist hierbei, dass auch zeitliche Faktoren-Variablen verwendet werden können (Schumacher & Schulgen-Kristiansen, 2002). In dieser Arbeit wurde sie für die Bestimmung der prognostisch relevanten Faktoren auf die Überlebenszeit verwendet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Gesamtkollektiv

Es liegen bei 389 der 402 Patienten (96,8%) Follow-up-Daten zur Überlebenszeitschätzung vor. Bei der Analyse des Gesamtüberlebens der 402 behandelten Patienten in Abbildung 4 wurden 360 Verstorbene verzeichnet. Für das mediane Gesamtüberleben war 10,55 Monaten mit einem (95%-KI: 8,5 bis 12,6). Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt 45,5%.

3.2 Patienten ohne Vorbehandlung

In den folgenden Analysen wurden Patienten mit einer intrazerebralen Operation und einer Vorbestrahlung vor der ersten SRT nicht miteinbezogen. Somit wurden 213 Patienten in die Analyse miteingeschlossen.

3.2.1 Gesamtüberleben

In Abbildung 7 sichtbar beträgt das mediane Gesamtüberleben der Patienten ohne Vorbehandlung 7,9 Monate (95%-KI: 4,8 bis 11,0 Monate). Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt 42,9%.

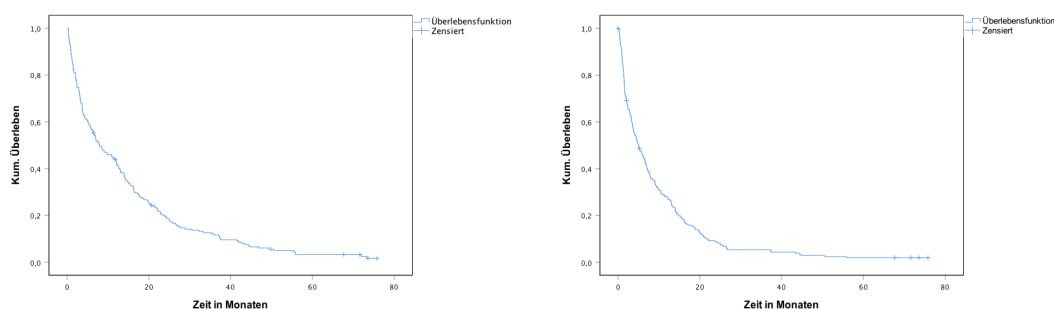


Abbildung 7: Überlebenszeit und Progressionsfreies Überleben bei Patienten ohne Vorbehandlung

3.2.2 Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben bis zum ersten Auftreten eines Lokalrezidivs bzw. weiterer zerebraler Metastasen ist in Abbildung 7 dargestellt und betrug 5,0 Monate (95%-KI: 3,5 - 6,5 Monate).

3.2.3 Faktoren mit Einfluss auf das Überleben

Anhand einer univariaten Analyse wurden zunächst die Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit mithilfe der Kaplan-Meier-Methode untersucht. Hier wurden lediglich die Grafiken, die sich als signifikanten herausgestellten Einflussfaktoren abgebildet. Beim Vergleich des KPS vor Strahlentherapiebeginn zeigte sich ein signifikanter Unterschied, siehe Abbildung 8. Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand mit einem KPS von 90 - 100% hatten ein medianes Überleben von 9,8 Monaten, bei einem KPS von 70 - 89 noch 6,7 Monate. Patienten mit einem KPS von < 70% hatten eine mediane Überlebenszeit von 1,6 Monaten und lebten damit deutlich kürzer. Der Einfluss auf die Überlebenszeit dieses Faktors war signifikant (p-Wert im Logrank < 0,001).

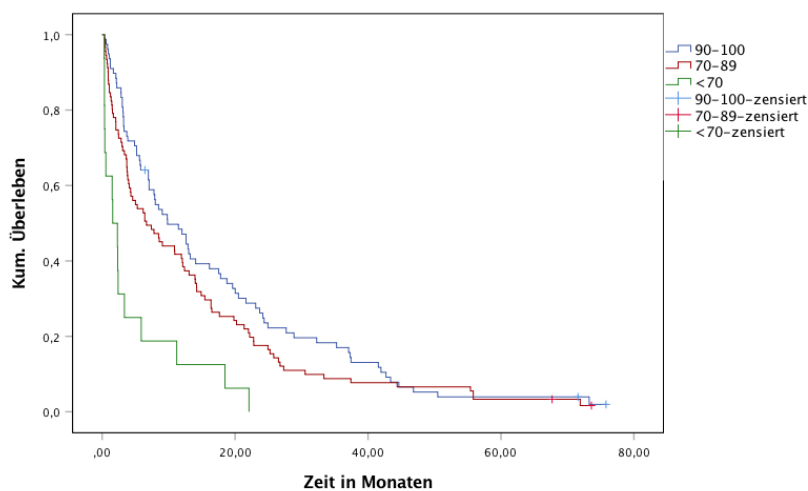


Abbildung 8: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Karnofsky Performance Status (KPS)

Die Anzahl der Hirnmetastasen hatte einen signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit, siehe Abbildung 9. Bei nur einer zerebralen Metastase lag das mediane Überleben bei 11,5 Monaten, bei zwei Metastasen bei 6,6 Monaten, bei drei Metastasen bei 7,1 Monaten und bei vier Metastasen oder mehr bei 4,0 Monaten (p-Wert für Logranktest 0,034).

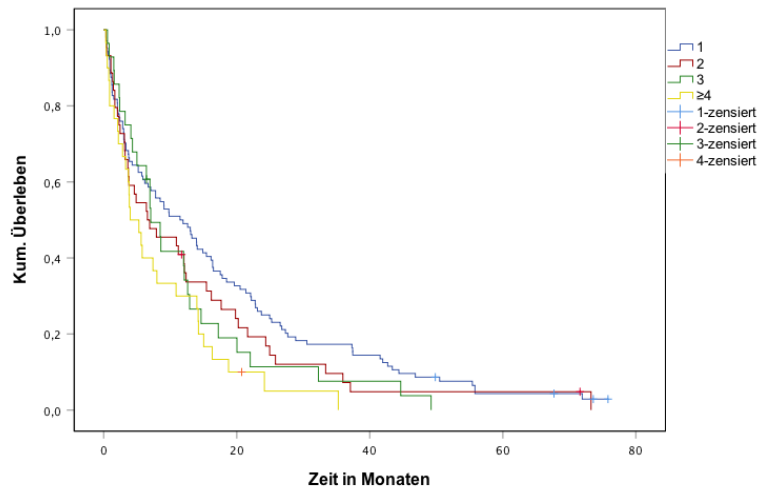


Abbildung 9: Überlebenszeit in Abhängigkeit der Metastasenanzahl

In die multivariate Analyse mit Cox-Regression (siehe Tabelle 6) gingen die zuvor in den univariaten Analysen ausgewertete Parameter ein: Alter, Geschlecht, KPS, Anzahl und Volumen der Hirnmetastasen. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass das Alter, der KPS, die Anzahl sowie das Volumen der Metastasen der Patienten entscheidend waren für die Gesamtüberlebenszeit. Das Geschlecht ergab hier keine Signifikanz.

Faktor	Overall Survival (OS)	
	Univariat	Multivariat
Alter (≥ 70 vs 60-69 vs <60)	p= 0,066	p= 0,024*
Geschlecht (w vs m)	p= 0,828	p= 0,458
KPS (100-90,)	p=0,001*	p= 0,005*
Anzahl der Metastasen	p= 0,034*	p< 0,001*
Volumen der Metastasen	p= 0,001*	p= 0,007*

Tabelle 6 : Signifikanz verschiedener Faktoren

3.3 Follow-up

Es konnten die Follow-up Daten von 162 (76,1%) der 213 Patienten erhoben werden. Die lokale Kontrolle wurde mithilfe von Magnetresonanztomographie-Befunden bei Wiedervorstellung der Patienten erhoben. Eine Größenzunahme der primär stereotaktisch bestrahlten zerebralen Metastase wurde als Lokalrezidiv gewertet,

außerdem wurden weitere zerebrale Metastasen, die nicht im Bereich der bestrahlten Metastase neu diagnostiziert wurden, erfasst. Im Nachbeobachtungszeitraum zeigte sich bei 89 (54,9%) der 162 Patienten ein intrazerebraler Progress. Bei 10 der Patienten konnte zwar ein intrazerebraler Progress festgestellt werden, allerdings konnte aufgrund fehlender Daten nicht erhoben werden, ob es sich um ein Lokalrezidiv oder weitere zerebrale Metastasen handelt.

3.3.1 Lokale Kontrolle

Von den Patienten mit Follow-up kam es bei 45 Patienten (29,6%) im weiteren Verlauf zu einem intrazerebralen Rezidiv. Bei 14 (9,2%) Patienten zeigte sich ein Lokalrezidiv, bei 34 (22,4%) das Auftreten neuer zerebraler Metastasen und bei 31 (20,4%) ein Lokalrezidiv sowie weitere intrazerebrale Metastasen. Die lokale Kontrolle dieses Patientenkollektivs beträgt 90,8%, die lokoregionäre Kontrolle 77,6%. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit Lokalrezidiv lag bei 22,2 Monaten mit einem 95% - KI von 8,2 und 36,2 Monaten, siehe Abbildung 10. Patienten mit weiteren zerebralen Metastasen hatten eine mediane Überlebenszeit von 12,8 Monaten mit einem 95% - KI von 9,6 und 14,5 Monaten. Patienten mit Lokalrezidiv sowie weiteren zerebralen Metastasen hatten eine mediane Überlebenszeit von 16,2 Monaten mit einem 95%-Konfidenzintervall von 11,5 und 18,5 Monaten.

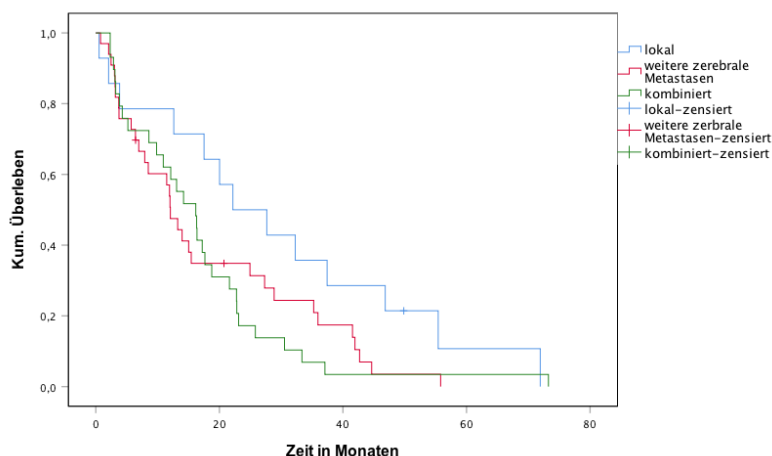


Abbildung 10: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Rezidivs

Eine zweite SRT erhielten 58 (66,7%), 13 der Patienten erhielten eine dritte SRT Bestrahlung. Für das Gesamtüberleben der Patienten ohne Rezidivtherapie ergab sich ein Median von 12,9 Monaten (95%-KI: 10,1 - 15,7 Monaten, Abbildung 11). Patienten

mit Rezidivtherapie lebten im Durchschnitt etwas länger. Der Medianwert für das Gesamtüberleben ist 15,5 Monate mit einem 95% - KI von 12,1 und 17,8.

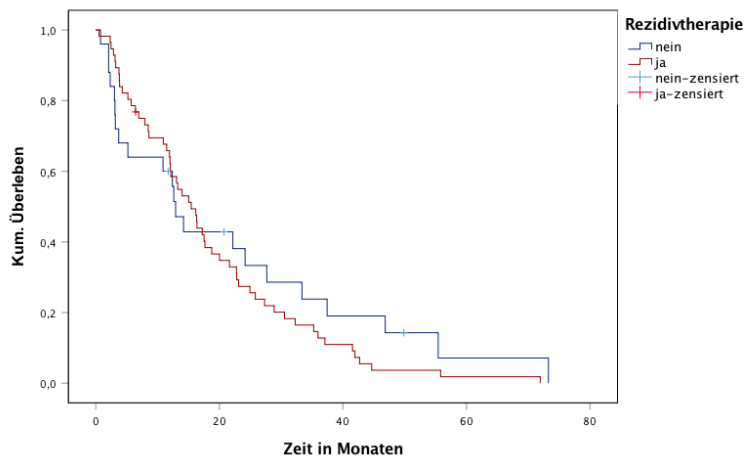


Abbildung 11: Überlebenszeit in Abhängigkeit einer Retherapie bei Rezidiv

3.5 Subgruppenanalyse: Histologie des Primärtumors

Ziel dieser Subgruppenanalyse ist die Beurteilung von Überleben und symptomatischem Nutzen der SRT bei unterschiedlichen Primärtumorhistologien.

3.5.1 Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist der häufigste Tumor bei Frauen und stellt die häufigste Todesursache bei Frauen dar. Insgesamt entwickeln 20 bis 30% aller Patienten mit Mammakarzinomen zerebrale Metastasen im Verlauf ihrer Erkrankung (Schlegel, Weller, & Westphal, 2003).

3.5.1.1 Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben der Patienten mit Mammakarzinom ergab sich ein Mittelwert von 17,7 Monaten mit einem 95% - KI von 11,4 bis 24,0 Monaten und ein Medianwert von 12,6 Monaten mit einem 95% KI von 10,3 bis 15,0 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt 57,6%.

3.5.1.2 Faktoren mit Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit

Anhand einer univariaten Analyse wurden zunächst die Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit mithilfe der Kaplan-Meier-Methode untersucht. Hier wurden einige

die Grafiken, der sich als signifikanten herausgestellten Einflussfaktoren abgebildet. Das mediane Alter der Patienten mit Mammakarzinom lag bei 60,8 Jahren mit einem Minimum von 37,5 Jahren und einem Maximum von 73,3 Jahren. Es ergaben sich beim Faktor Alter mit ansteigendem Alter abnehmende mediane Überlebenszeiten von 14,6 Monaten für < 60 Jahre und 11,9 Monaten für ≥ 60 Jahre, siehe Abbildung 12. Der Logrank-Test $< 0,001$, sowie Breslow-Test $< 0,001$, Tarone-Ware $< 0,001$ waren signifikant.

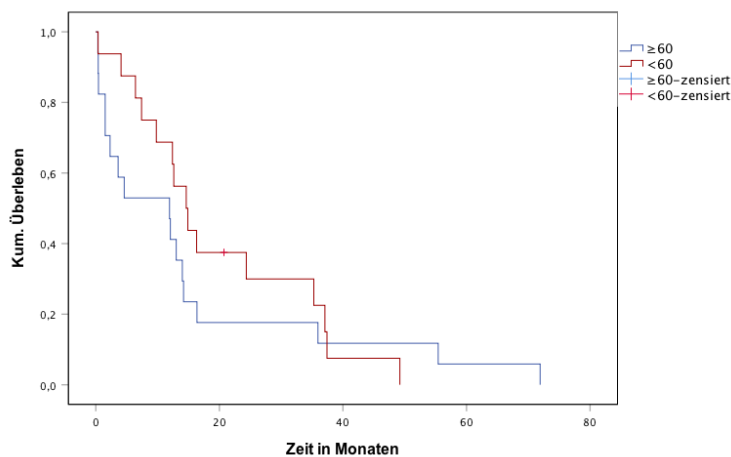


Abbildung 12: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Alters

Der mediane KPS der Patienten mit Mammakarzinom lag bei 80 mit einem Minimum von 30 und Maximum von 100. Beim Vergleich des KPS vor Therapiebeginn zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Der Logrank-Test $< 0,001$, sowie Breslow-Test $< 0,001$ und Tarone-Ware $< 0,001$ waren signifikant. Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand mit einem KPS von 100 - 90 hatten ein medianes Überleben von 13,0 Monaten, bei einem KPS von 70 - 89 noch 11,9 Monate. Patienten mit einem KPS von < 70 hatten eine mediane Überlebenszeit von 0,40 Monaten und lebten damit deutlich kürzer.

In die multivariate Analyse mit Cox-Regression gingen die zuvor in den univariaten Analysen ausgewertete Parameter ein: Alter, Geschlecht, KPS, Anzahl und Volumen der Hirnmetastasen. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass der KPS der Patienten (Abbildung 13) signifikant entscheidend war für die Gesamtüberlebenszeit, nicht jedoch das Alter der Patienten mit Mammakarzinom (Tabelle 7). Die Metastasenanzahl und das Gesamtvolumen der Metastasen hatte in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss.

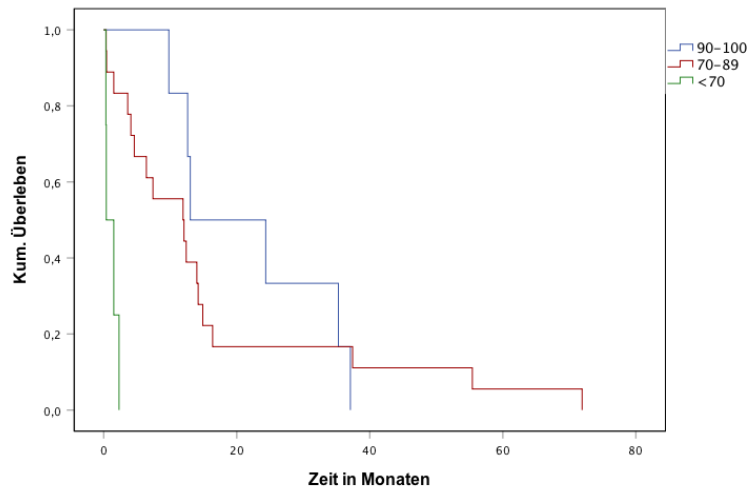


Abbildung 13: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Karnofsky Performance Status

Faktor	Overall Survival (OS)	
	Univariat	Multivariat
Alter (≥ 70 vs 60-69 vs <60)	$p < 0,001^*$	$p = 0,402$
KPS (100-90,)	$p < 0,001^*$	$p = 0,007^*$
Anzahl der Metastasen	$p = 0,779$	$p = 0,212$
Volumen der Metastasen	$p < 0,001^*$	$p = 0,833$

Tabelle 7: Signifikanz verschiedener Faktoren

3.5.1.3 Progressionsfreies Überleben

Der Mittelwert für das ganze Patientenfeld lag bei 8,0 Monaten mit einem 95% -KI von 5,3 bis 10,7 Monaten und einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 6,3 Monaten mit 95% -KI zwischen 2,4 und 10,2 Monaten.

3.5.1.4 Latenzzeit von Erstdiagnose Primärtumor bis Erstdiagnose Hirnmetastase

Für Patienten mit Mammakarzinom lag die mediane Latenzzeit zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und Erstdiagnose der Hirnmetastasierung bei 63,9 Monaten (Mittel 77,6 Monate), Minimum 0 Monate und Maximum 262,4 Monate.

3.5.1.5 Progress der zerebralen Metastasierung

Bei 14 von 35 Patienten (40%) kam es im Verlauf nach der ersten SRT zu einem Auftreten von neuen zerebralen Metastasen. Eine Rezidivtherapie erhielten 8 (22,9%) aller Patienten mit Mammakarzinom. Hinsichtlich der Patienten, bei denen es im Verlauf zu einem Progress der zerebralen Metastasierung kam, zeigt sich der lebensverlängernde Effekt einer Rezidivtherapie. Patienten mit zerebralem Progress, welche eine Rezidivtherapie erhielten, lebten median 16,3 Monate mit einem 95% - KI von 0,0 bis 48,5 Monaten. Patienten mit Progress und keiner Rezidivtherapie lebten median 14,2 Monate mit einem 95% - KI von 10,8 bis 17,6 Monaten, siehe Abbildung 14.

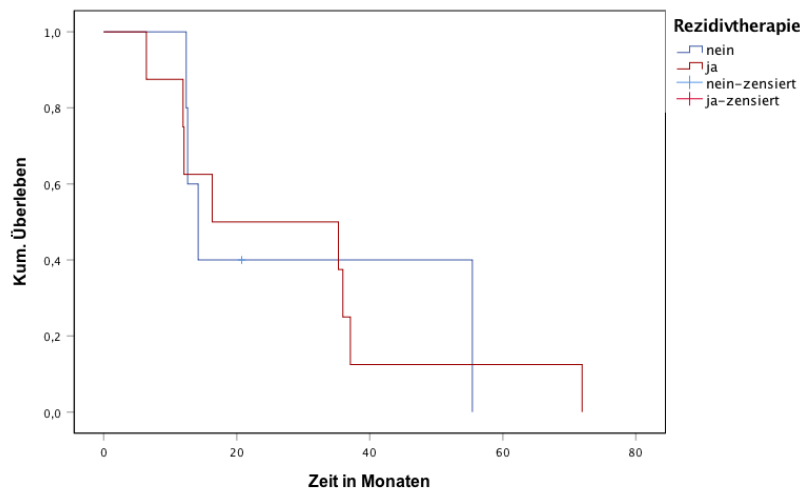


Abbildung 14: Überlebenszeit in Abhängigkeit einer Retherapie bei Rezidiv

3.5.1.6 Lokale Kontrolle der zerebralen Metastasierung

Im weiteren Verlauf kam es bei 3 (8,6%) Patienten zu einem Lokalrezidiv, bei 6 (17,1%) Patienten wurden weitere zerebrale Metastasen diagnostiziert, und bei 3 (8,6%) Patienten lagen sowohl ein Lokalrezidiv als auch weitere zerebrale Metastasen vor. Die lokale Kontrolle der Patienten mit Mammakarzinom beträgt 91,4%. Die lokoregionäre Kontrolle beträgt 82,9%.

3.5.2 Bronchialkarzinom

Bronchialkarzinome sind mit über 25% aller malignen Tumore die häufigsten malignen Tumore bei Männern, die im Vergleich zu Frauen dreimal häufiger betroffen sind. (Schouten, Rutten, Huveneers, & Twijnstra, 2002).

3.5.2.1 Gesamtüberleben

Lediglich das Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) wurde bei den Auswertungen des Bronchialkarzinoms analysiert, da die Fallzahl des kleinzelligen Bronchialkarzinoms zu gering war. Für das Gesamtüberleben der Patienten mit Nicht-Kleinzelligem Bronchialkarzinom ergab sich ein Mittelwert von 13,6 Monaten mit einem 95% - KI von 10,1 bis 17,0 Monaten und ein Medianwert von 7,8 Monaten mit einem 95% - KI von 4,8 bis 10,8 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt 40,7%.

3.5.2.2 Faktoren mit Einfluss auf das Überleben

Anhand einer univariaten Analyse wurden zunächst die Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit mithilfe der Kaplan-Meier-Methode untersucht. Hier wurden einige Grafiken, der sich als signifikanten herausgestellten Einflussfaktoren abgebildet. Das mediane Alter der Patienten mit NSCLC lag bei 66,2 Jahren mit einem Minimum von 20,1 Jahren und einem Maximum von 80,9 Jahren. Es ergaben sich beim Faktor Alter mit ansteigendem Alter abnehmende mediane Überlebenszeiten von 9,8 Monaten für < 60 Jahre und 6,67 Monaten für ≥ 60 Jahre, siehe Abbildung 15. Der Einflussfaktor Alter war signifikant, Logrank-Test < 0,001, Breslow-Test < 0,001 und Tarone-Ware < 0,001.

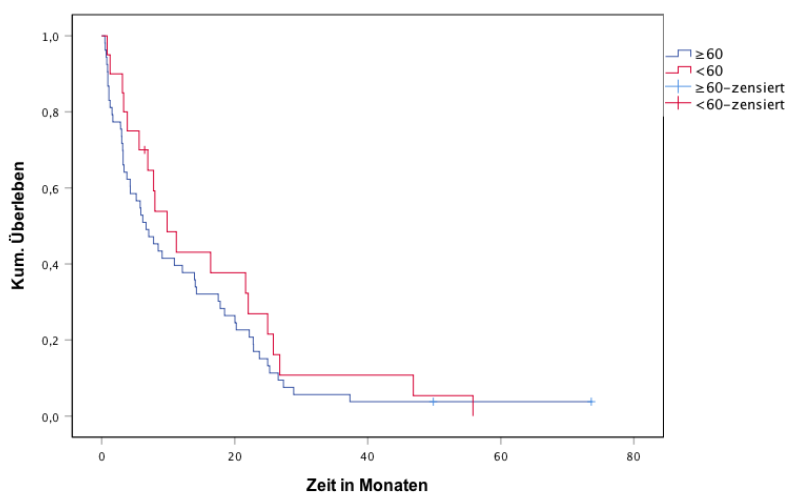


Abbildung 15: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Alters

Die Anzahl der Hirnmetastasen hatte einen signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit. Der Logrank-Test war mit < 0,001 signifikant sowie Breslow-Test < 0,001 und Tarone-Ware < 0,001. Bei nur einer Hirnmetastase lag das mediane Überleben bei 9,8 Monaten, bei zwei Hirnmetastasen bei 10,9 Monaten, bei drei

Hirnmetastasen bei 7,0 Monaten und bei vier Hirnmetastasen oder mehr bei 2,8 Monaten, siehe Abbildung 16.

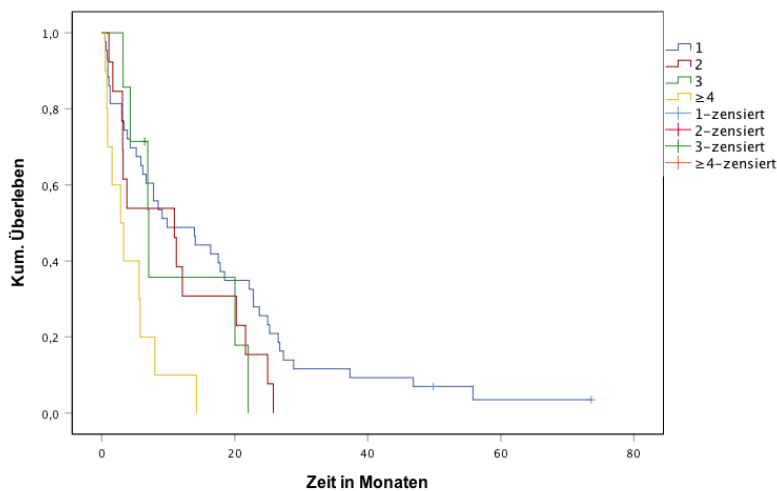


Abbildung 16 : Überlebenszeit in Abhängigkeit der Metastasenanzahl

In die multivariate Analyse mit Cox-Regression gingen die zuvor in den univariaten Analysen ausgewertete Parameter ein: Alter, Geschlecht, KPS, Anzahl und Volumen der Hirnmetastasen. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass kein Faktor der Patienten entscheidend war für die Gesamtüberlebenszeit, siehe Tabelle 8.

Faktor	Overall Survival (OS)	
	Univariat	Multivariat
Alter (≥ 70 vs 60-69 vs <60)	$p < 0,001^*$	$p = 0,182$
KPS (100-90, ...)	$p = 0,501$	$p = 0,620$
Anzahl der Metastasen	$p < 0,001^*$	$p = 0,372$
Volumen der Metastasen	$p < 0,001^*$	$p = 0,328$

Tabelle 8: Signifikanz verschiedener Faktoren

3.5.2.3 Progressionsfreies Überleben

Der Mittelwert für das ganze Patientenfeld lag bei 9,17 Monaten mit einem 95% - KI von 6,9 bis 11,4 Monaten und einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 6,2 Monaten mit 95% - KI zwischen 3,9 und 8,4 Monaten.

3.5.2.4 Latenzzeit von Erstdiagnose Primärtumor bis Erstdiagnose Hirnmetastase

Für Patienten mit NSCLC lag die mediane Latenzzeit zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und Erstdiagnose der Hirnmetastasierung bei 6,4 Monaten (Mittel 13,2 Monate), Minimum 0 Monate und Maximum 97,9 Monate.

3.5.2.5 Progress der zerebralen Metastasierung

Bei 29 von 76 Patienten (38,2%) kam es im Verlauf nach der ersten SRT zu einem Auftreten von neuen zerebralen Metastasen. Eine Rezidivtherapie erhielten 23 (29,1%) aller Patienten mit Nicht-Kleinzelligem Bronchialkarzinom. Patienten mit zerebralem Progress, welche eine Rezidivtherapie erhielten, lebten median 1,5 Monate mit einem 95% - KI von 0,00 bis 3,6 Monaten. Patienten mit Progress und keiner Rezidivtherapie lebten median 13,6 Monate mit einem 95% - KI von 0,00 bis 39,2 Monaten, siehe Abbildung 17.

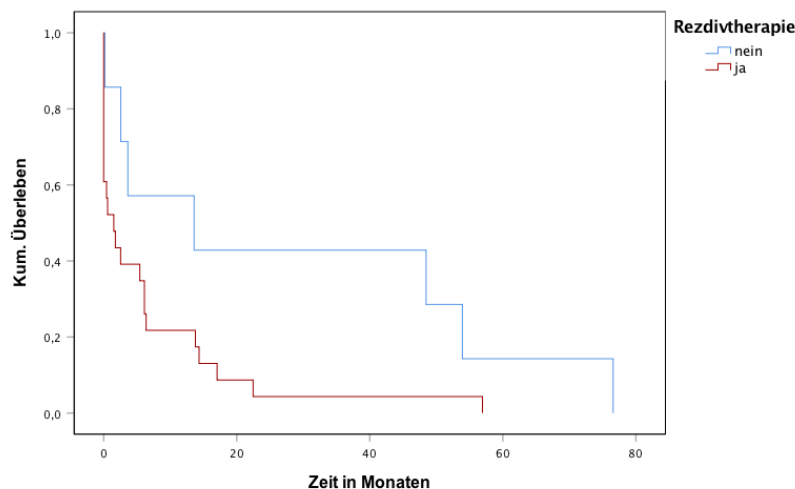


Abbildung 17: Überlebenszeit in Abhängigkeit einer Retherapie bei Rezidiv

3.5.2.6 Lokale Kontrolle der zerebralen Metastasierung

Im weiteren Verlauf kam es bei 6 (7,9%) Patienten zu einem Lokalrezidiv, bei 12 (15,8%) Patienten wurden weitere zerebrale Metastasen diagnostiziert und bei 12 (15,8%) anderen lagen sowohl ein Lokalrezidiv als auch weitere zerebrale Metastasen vor. Die lokale Kontrolle der Patienten mit NSCLC beträgt 92,1%, die lokoregionäre Kontrolle 84,2%.

3.5.3 Nierenzellkarzinom

Das Nierenzellkarzinom (RCC) ist das dritthäufigste urologische Malignom nach dem Prostata- und Harnblasenkarzinom. 20 - 30% weisen bei Diagnosestellung bereits Metastasen auf (Oberneder et al., 2003; Vogelzang & Stadler, 1998).

3.5.3.1 Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben der Patienten mit Nierenzellkarzinom ergab sich ein Mittelwert von 16,4 Monaten mit einem 95% - KI von 9,6 bis 23,2 Monaten und ein Medianwert von 12,9 Monaten mit einem 95% - KI von 7,3 bis 18,6 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt 54,5%.

3.5.3.2 Faktoren mit Einfluss auf das Gesamtüberleben

Anhand einer univariaten Analyse wurden zunächst die Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit mithilfe der Kaplan-Meier-Methode untersucht. Hier wurde eine Grafik, die sich als signifikanten herausgestellten Einflussfaktoren abgebildet. Das mediane Alter der Patienten mit Nierenzellkarzinom lag bei 66,3 Jahren mit einem Minimum von 44,4 Jahren und einem Maximum von 87,1 Jahren. Es ergaben sich beim Faktor Alter mit ansteigendem Alter abnehmende mediane Überlebenszeiten von 15,5 Monaten für < 60 Jahre und 7,9 Monaten für ≥ 60 Jahre (Abbildung 18). Der Einflussfaktor Alter war signifikant, Logrank-Test < 0,001, Breslow-Test < 0,001 und Tarone-Ware < 0,001.

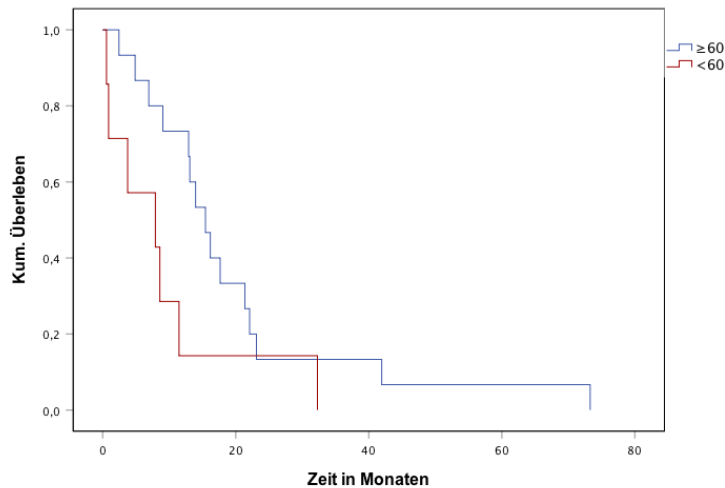


Abbildung 18: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Alters

In die multivariate Analyse mit Cox-Regression gingen die zuvor in den univariaten Analysen ausgewertete Parameter ein: Alter, Geschlecht, KPS, Anzahl und Volumen der Hirnmetastasen. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass kein Faktor signifikant entscheidend war für die Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Nierenzellkarzinom (Tabelle 9).

Faktor	Overall Survival (OS)	
	Univariat	Multivariat
Alter (>= 70 vs 60-69 vs <60)	p<0,001*	p=0,3974
KPS (100-90,)	p=0,572	p=0,751
Anzahl der Metastasen	p= 0,608	p=0,999
Volumen der Metastasen	p<0,001*	p=0,688

Tabelle 9: Signifikanz verschiedener Faktoren

3.5.3.3 Progressionsfreies Überleben

Der Mittelwert für das ganze Patientenfeld lag bei 9,56 Monaten mit einem 95% - KI von 6,0 bis 13,1 Monaten und einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 6,6 Monaten mit 95% - KI zwischen 3,5 und 9,7 Monaten.

3.5.3.4 Latenzzeit von Erstdiagnose Primärtumor bis Erstdiagnose Hirnmetastase

Für Patienten mit Nierenzellkarzinom lag die mediane Latenzzeit zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und Erstdiagnose der Hirnmetastasierung bei 19,7 Monaten (Mittel 35,2 Monate), Minimum 0 Monate und Maximum 97,5 Monate.

3.5.3.5 Progress der zerebralen Metastasierung

Bei 12 von 22 Patienten (54,5%) kam es im Verlauf nach der ersten SRT zu einem Auftreten von neuen zerebralen Metastasen. Eine Rezidivtherapie erhielten 11 (29,1%) aller Patienten mit Nierenzellkarzinom. Patienten mit zerebralem Progress, welche eine Rezidivtherapie erhielten, lebten median 14,0 Monate mit einem 95%-Konfidenzintervall von 8,9 bis 19,3 Monaten. Der Patient mit Progress und keiner Rezidivtherapie lebte median 73,3 Monate (Abbildung 19).

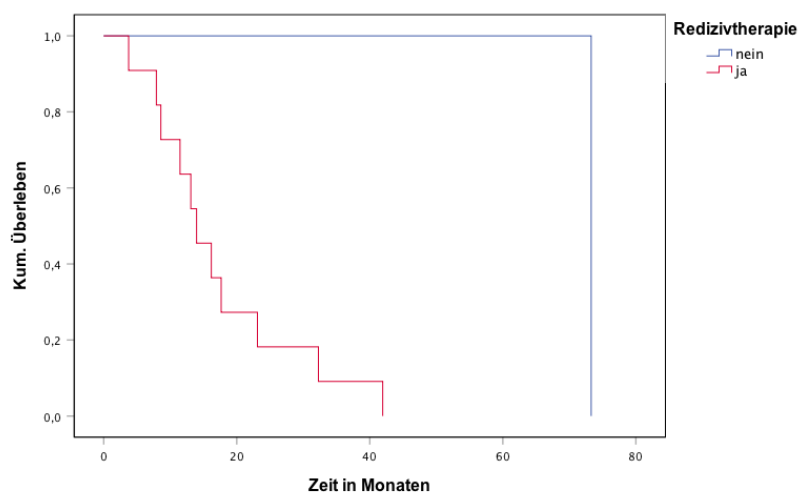


Abbildung 19: Überlebenszeit in Abhängigkeit einer Retherapie bei Rezidiv

3.5.3.6 Lokale Kontrolle der zerebralen Metastasierung

Im weiteren Verlauf kam es bei 1 (4,5%) Patienten zu einem Lokalrezidiv, bei 5 (22,7%) Patienten wurden weitere zerebrale Metastasen diagnostiziert und bei 7 (31,8%) Patienten lagen sowohl ein Lokalrezidiv als auch weitere zerebrale Metastasen vor. Die lokale Kontrolle der Patienten mit Nierenzellkarzinom beträgt 95,5%, die lokoregionäre Kontrolle beträgt 77,3%.

3.5.4 Malignes Melanom

Die Inzidenz an einem malignen Melanom (MM) zu erkranken, steigt in letzter Zeit zunehmend (Skeie et al., 2011). Die Metastasierung eines malignen Melanoms ist häufig und betrifft bis zu 5% bis 21% aller Patienten (Amer, Al-Sarraf, & Vaitkevicius, 1979).

3.5.4.1 Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben der Patienten mit Malignem Melanom ergab sich ein Mittelwert von 25,0 Monaten mit einem 95% - KI von 11,2 bis 38,7 Monaten und ein Medianwert von 5,2 Monaten mit einem 95% - KI von 0,00 bis 27,1 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt 50,0%.

3.5.4.2 Faktoren mit Einfluss auf das Überleben

Anhand einer univariaten Analyse wurden zunächst die Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit mithilfe der Kaplan-Meier-Methode untersucht. Hier wurde lediglich die Grafik, der sich als signifikanten herausgestellten Einflussfaktor abgebildet. Das mediane Alter der Patienten mit Malignem Melanom lag bei 57,3 Jahren mit einem Minimum von 38,5 Jahren und einem Maximum von 79,9 Jahren, Abbildung 20. Es ergaben sich beim Faktor Alter mit ansteigendem Alter abnehmende mediane Überlebenszeiten von 15,02 Monaten für < 60 Jahre und 3,09 Monaten für ≥ 60 Jahre. Der Einflussfaktor Alter war signifikant, Logrank-Test < 0,001, Breslow-Test = 0,003 und Tarone-Ware = 0,001.

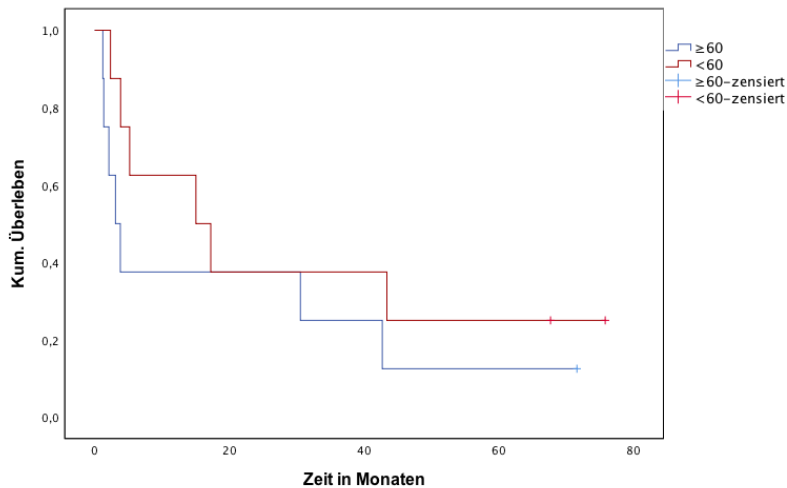


Abbildung 20: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Alters

In die multivariate Analyse mit Cox-Regression gingen die zuvor in den univariaten Analysen ausgewertete Parameter ein: Alter, Geschlecht, KPS, Anzahl und Volumen der Hirnmetastasen. In der multivariaten Analyse zeigte sich (Tabelle 10), dass kein Einflussfaktor signifikant entscheidend war für die Gesamtüberlebenszeit.

Faktor	Overall Survival (OS)	
	Univariat	Multivariat
Alter (≥ 70 vs 60-69 vs <60)	p= 0,001*	p=0,988
KPS (100-90,)	p=0,495	p=0,618
Anzahl der Metastasen	p= 0,300	p=0,628
Volumen der Metastasen	p=0,001*	p=0,440

Tabelle 10: Signifikanz verschiedener Faktoren

3.5.4.3 Progressionsfreies Überleben

Der Mittelwert für das ganze Patientenfeld lag bei 8,01 Monaten mit einem 95% - KI von 1,6 bis 14,5 Monaten und einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 2,40 Monaten mit 95% - KI zwischen 0,2 und 4,64 Monaten.

3.5.4.4 Latenzzeit von Erstdiagnose Primärtumor bis Erstdiagnose Hirnmetastase

Für Patienten mit Nierenzellkarzinom lag die mediane Latenzzeit zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und Erstdiagnose der Hirnmetastasierung bei 52,5 Monaten (Mittel 64,9 Monate), Minimum 0 Monate und Maximum 163,5 Monate.

3.5.4.5 Progress der zerebralen Metastasierung

Bei 9 von 17 Patienten (52,9%) kam es im Verlauf nach der ersten SRT zu einem Auftreten von neuen zerebralen Metastasen. Eine Rezidivtherapie erhielten 6 (35,3%) aller Patienten mit Malignem Melanom. Patienten mit zerebralem Progress, welche eine Rezidivtherapie erhielten, lebten median 18,86 Monate mit einem 95% - KI von 6,6 bis 31,1 Monaten. Die Patienten mit Progress und keiner Rezidivtherapie lebte median 3,09 Monate mit einem 95% - KI von 1,9 bis 4,3 Monaten (Abbildung 21).

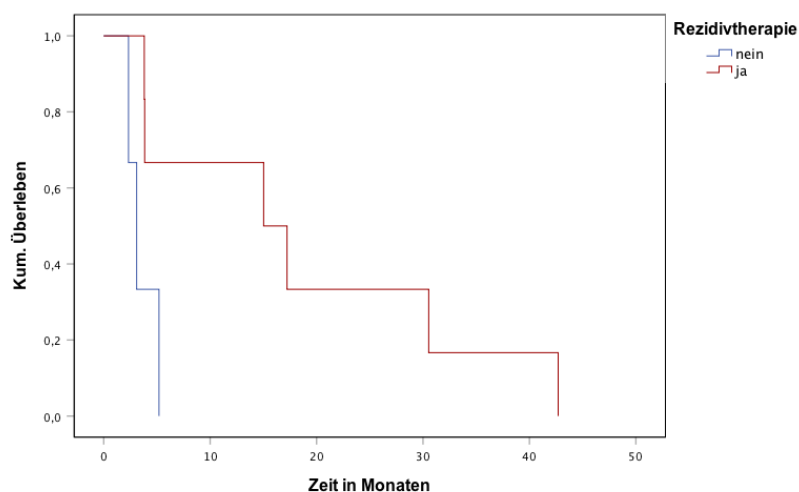


Abbildung 21: Überlebenszeit in Abhängigkeit einer Retherapie bei Rezidiv

3.5.4.6 Lokale Kontrolle der zerebralen Metastasierung

Im weiteren Verlauf kam es bei 2 (11,8%) Patienten zu einem Lokalrezidiv, bei 2 (11,8%) Patienten wurden weitere zerebrale Metastasen diagnostiziert und bei 5 (29,3%) Patienten lagen sowohl ein Lokalrezidiv als auch weitere zerebrale Metastasen vor. Die lokale sowie die lokoregionäre Kontrolle der Patienten mit Malignem Melanom beträgt 88,2%.

4 DISKUSSION

Die zunehmende Bedeutung der FSRT zur Behandlung zerebraler Metastasen hat international zu Diskussionen geführt, inwieweit die FSRT als alleinige Behandlungsmethode für zerebrale Metastasen ausreichend ist oder ob es doch erforderlich ist sie mit einer Ganzhirnbestrahlung zu kombinieren. Pirzkall et al. behandelten in einer Studie 236 Patienten mit 1 bis 3 Hirnmetastasen teilweise mit RC alleine oder kombiniert mit WBRT (Pirzkall et al., 1998). Die Studie erbrachte keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit bei den beiden Behandlungsverfahren. In einer Studie von Aoyama et al. von 2006 wurden 132 Patienten verglichen, welche mit RC alleine oder mit RC in Kombination mit einer WBRT behandelt wurden (Aoyama et al., 2006). Aoyama et al konnten damit den Nachweis führen, dass eine Kombination der beiden Behandlungsmethoden WBRT und RC nicht die Überlebenszeit gegenüber alleiniger Radiochirurgie verlängern konnte. Jedoch führte die Kombination der Ganzhirnbestrahlung und Radiochirurgie zu einer stark reduzierten lokalen Rezidivrate der zerebralen Metastasen. In einer retrospektiven Arbeit von Kocher et al. wurden die Ergebnisse von 117 Patienten eingeteilt in die RPA-Klassen verglichen, welche zum einen mit RC oder zum anderen mit WBRT behandelt wurden (Kocher et al., 2004). Patienten der RPA-Klasse 1, die mit RC alleine behandelt wurden, lebten signifikant länger, als Patienten, welche allein mit der Ganzhirnbestrahlung behandelt wurden. Ein ähnliches Ergebnis ergab sich bei der Auswertung der Patientendaten aus der RPA-Klasse 2. Bei Patienten der RPA-Klasse 3 konnte jedoch kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen der alleinigen Behandlung mit RC bzw. WBRT ermittelt werden. Die Kombination der Radiochirurgie mit einer WBRT führt zu einer deutlich höheren Rate an neurokognitiven Nebenwirkungen als die alleinige Radiochirurgie (E. L. Chang et al., 2009). Das klinikeigene Konzept behandelt daher 1 bis 3 zerebrale Metastasen, in Ausnahmefällen auch mehrere, mit alleiniger SRT oder RC ohne WBRT mit einem Follow-up nach 3 Monaten, um bei zerebralen Progressen weitere Interventionen ermöglichen zu können. Bei mehr als 3 Metastasen wird ein palliatives Therapieschemata verfolgt und die zerebralen Metastasen werden zusätzlich zur RC mit einer WBRT bestrahlt.

4.1 Gesamtkohorte

In der vorliegenden Arbeit lag die mediane Überlebenszeit der Patienten ohne Vorbehandlung nach SRT bei 7,9 Monaten und ist damit mit den publizierten Zahlen anderer Studien vergleichbar (siehe Tabelle 10). Ein wesentlicher Faktor, der die Überlebenszeit in hohem Maße beeinflusst ist das Lebensalter, dieser wird als prognostischer Faktor angesehen (Sperduto et al., 2012). Nach der American Cancer Society liegt das höchste Risiko, eine onkologische Erkrankung zu entwickeln, bei einem Alter zwischen 60 und 79 Jahren (Raizer & Abrey, 2007). Dies spiegelt sich ebenfalls in den von uns erhobenen Daten (siehe Abbildung 1) wider. Mit steigendem Alter nahm die mediane Überlebenszeit bei Patienten unter 60 Jahre auf 11,2 Monaten auf 4,7 Monate bei Patienten älter als 70 Jahre auf 4,7 Monate ab.

In der Studie von Sawaya et al. wurde das männliche Geschlecht als negativer Prognose Score identifiziert (Sawaya, Ligon, Bindal, Bindal, & Hess, 1996). Die vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit bestätigten das nicht. Es konnte kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben ermittelt werden.

Muacevic et al. und Gaspar et al. kamen in ihren Untersuchungen in Übereinstimmung mit vielen vergleichbaren Studien ebenfalls wie die vorliegende Studie zu dem Ergebnis, dass ein KPS von ≥ 70 mit einem signifikant längeren Überleben assoziiert war (Gaspar et al., 1997; Muacevic et al., 1999). Das Gesamtkollektiv bei Gaspar et al. von 1997 hatte eine mediane Überlebenszeit von 4,4 Monaten, wobei die Mehrheit der Patienten mit einem KPS > 70 4,9 Monate überlebten und Patienten mit KPS < 70 nur 2,3 Monate. Dies konnte auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Patienten mit einem KPS von > 70 lebten signifikant länger (KPS $>70-89$: 6,7 Monate; KPS ≥ 90 : 9,8 Monate), als die Patienten, welche einen KPS < 70 hatten. Deren mediane Überlebenszeit betrug nur 1,6 Monate. Der Einfluss dieses Faktors war signifikant.

Übereinstimmend mit den vergleichbaren Ergebnissen von Chang et al. und Kocher et al. konnte deutlich gemacht werden, dass die Anzahl der zerebralen Metastasen sowie das Metastasenvolumen einen wesentlichen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten haben. Ein signifikanter Zusammenhang hinsichtlich der medianen Überlebenszeit nach RC war somit wie bei Chang et al. und Kocher et al. gegeben (S. D. Chang, Lee, Sakamoto, Brown, & Adler, 2000; Kocher et al., 2004). Patienten mit einer zerebralen Metastase zeigten eine mediane Überlebenszeit von 11,5 Monaten, bei

mehr als 4 Metastasen verkürzte sich die mediane Überlebenszeit auf 4,0 Monate (Kocher et al., 2011). In der Fachliteratur liegt die lokale Kontrollrate zwischen 63,9 und 95,7% und ist damit mit der lokalen Kontrollrate des hier untersuchten Patientenkollektivs von 90,8% vergleichbar (Molenaar, Wiggenraad, Verbeek-de Kanter, Walchenbach, & Vecht, 2009; Tsao, Xu, & Sahgal, 2012).

Autor	Anzahl der Patienten	Medianes Überleben (Monate)	Primärtumor	Lokale Kontrolle
Serizawa et al. 2005	521	9	70% Lunge	95,7%
Nam et al. 2002	130	9	45% Lunge	63,9%
Petrovic et al. 2002	458	9	50% Melanom	87%
Lippitz et al. 2004	215	Single 13,7 Multi 7,8	gemischt	93,9%
Sheehan et al. 2002	273	7	NSCLC	86%
Molenaar et al. 2009	86	6,2	gemischt	94,2%
Gaudy-Marqueste et al. 2006	106	5,09	Melanom	84%
Gerosa et al. 2005	504	14,5	NSCLC	95%

Tabelle 11: Studienergebnisse mit Überlebenszeiten nach SRT: Studienergebnisse mit Überlebenszeiten nach SRT

4.2 Subgruppenanalyse

In der Subgruppenanalyse wurden Patienten nach ihren unterschiedlichen Primärtumorhistologien analysiert. Berghoff et al. berichten, dass abhängig von den unterschiedlichen Arten der Primärtumore die hirnmetastasenfreie Intervalle von Erstdiagnose des Primärtumors bis zum Auftreten zerebraler Metastasen zwischen 19

und 36 Monaten variieren können mit entsprechend verschiedenen medianen Überlebenszeiten (Berghoff et al., 2012).

4.2.1 Mammakarzinom

Die Subgruppenanalyse mit der Primärtumorhistologie des Mammakarzinoms umfasst in der vorliegenden Studie 35 Patienten. Mit einem medianen Alter von 61 Jahren nach erster SRT liegt der Durchschnitt im Vergleich zu anderen Analysen eher im oberen Bereich. Bei vergleichbaren Studien schwankt das mediane Alter bei Erstdiagnose der Hirnmetastasen bei Mammakarzinom zwischen 43 (Arslan et al., 2011) und 55 Jahren (Braccini et al., 2013). Die Patienten lebten im Median 12,6 Monate nach erster SRT und haben damit im Vergleich zum Gesamtkollektiv eine deutlich höhere mediane Überlebenszeit. Die Ergebnisse stimmen mit der Studie von Niwinski et al. mit einer medianen Überlebenszeit von 13 Monaten überein (Niwinska, Pogoda, Murawska, & Niwinski, 2011). Die Latenzzeit von der Erstdiagnose des Primärtumors bis zum Auftreten von zerebralen Metastasen lag bei 63,8 Monaten und ist damit deutlich erhöht verglichen mit dem Gesamtkollektiv. Lee et al. weist ein kürzeres hirnmetastasenfreies Intervall auf, dies ist womöglich dem jüngeren Erkrankungsalter des Patientenkollektivs geschuldet (Lee et al., 2008). Im Hinblick auf das Mammakarzinom sind in der Literatur viele erhöhte Risikofaktoren für zerebrale Metastasen durch ein Mammakarzinom bekannt, ein junges Alter, prämenopausaler Hormonstatus bei der Erstdiagnose des Mammakarzinoms, Östrogenrezeptor negative Tumoren, positive Lymphknoten, eine Tumorgröße > 2cm, aggressiv und undifferenziert wachsende Tumore, Lungenmetastasen und ein kurzer Abstand zwischen der Erstdiagnose und der Metastasierung des Mammakarzinoms (Lin, Bellon, & Winer, 2004). Diese Parameter blieben in der vorliegenden Arbeit unberücksichtigt. In der univariaten Analyse konnte hier der KPS, das Alter und das Volumen der zerebralen Metastasen als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben angesehen werden, nicht jedoch die Metastasenanzahl. In der multivariaten Analyse bestätigte sich der KPS als wesentlich signifikanter Faktor. Bei 40% aller Patienten kam es zu einem zerebralen Progress nach der ersten SRT. Hier zeigte sich nach Rezidivtherapie eine längere Überlebenszeit der Patienten als bei denen die keine Rezidivtherapie erhielten. In der Fachliteratur liegt die lokale Kontrollrate des Mammakarzinoms zwischen 73 und 93% und ist damit mit der Kontrollrate von 91,4% dieser Studie vergleichbar (Amendola, Wolf, Coy, Amendola, & Bloch, 2000; Firlik, Kondziolka, Flickinger, & Lunsford, 2000; Kondziolka et al., 2011).

4.2.2 Nicht-Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Die Fallzahlen der Patienten mit Kleinzelligem Bronchialkarzinom war zu gering, sodass lediglich das Kollektiv des Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms mit 76 Patienten ausgewertet wurde. Die Inzidenz für Patienten mit bekanntem Bronchialkarzinom zerebrale Metastasen zu entwickeln, liegt den Literaturangaben zufolge bei 20% (Barnholtz-Sloan et al., 2004). Das hier berechnete mediane Alter liegt bei 66,2 Jahren und ist im Vergleich zu anderen ausgewerteten Studien eher hoch. Die Patienten dieser Studie lebten im Median 7,8 Monate und haben damit im Vergleich zum Gesamtkollektiv eine leicht höhere mediane Überlebenszeit. Anderen Studien zufolge schwankt die mediane Überlebenszeit zwischen 7 (Sheehan, Sun, Kondziolka, Flickinger, & Lunsford, 2002) und 14,5 (Gerosa, Nicolato, Foroni, Tomazzoli, & Bricolo, 2005) Monaten bei Patienten mit NSCLC. Die Latenzzeit von der Erstdiagnose des Primärtumors bis zum Auftreten von zerebralen Metastasen lag hier bei 6,38 Monaten und ist damit deutlich niedriger verglichen mit dem Gesamtkollektiv dieser Studie. Eine weitere Auswertung der vorhandenen Patientendaten auf prognostische Faktoren erfolgte mit der univariaten Analyse. In der hier durchgeführten univariaten Analyse konnte das Alter, die Anzahl und das Volumen der zerebralen Metastasen als prognostischer Faktor auf das Gesamtüberleben angesehen werden. In der multivariaten Analyse war kein Einflussfaktor signifikant. Bei 38,2% aller Patienten mit NSCLC kam es zu einem zerebralen Progress nach der ersten SRT. Hier zeigte sich, dass mit einer Rezidivtherapie die Überlebenszeit der Patienten im Vergleich zu keiner erhaltenen Rezidivtherapie verkürzt wurde. In der Fachliteratur beträgt die lokale Kontrollrate der Patienten mit NSCLC zwischen 86 und 95% und ist damit verglichen mit der Kontrollrate dieser Arbeit von 92,1% etwas höher. Die Ursache könnte darin zu sehen sein, dass die Patienten mit NSCLC erst im recht fortgeschrittenen Stadium therapiert wurden (Gerosa et al., 2005; Serizawa et al., 2002; Sheehan et al., 2002).

4.2.3 Nierenzellkarzinom

Die Subgruppenanalyse mit der Primärtumorhistologie des Nierenzellkarzinom umfasst 22 Patienten. Die Patientengruppen für RCC ist relativ klein, sodass es sich hier nicht um repräsentative Ergebnisse handelt. Das Erkrankungsalter von Patienten mit RCC liegt durchschnittlich zwischen der 5. und 7. Lebensdekade und ist mit einem medianen Alter von 66,3 Jahren im vorliegenden Kollektiv vergleichbar (Taccoen et al., 2007). Die Patienten lebten im Median 12,92 Monate und haben damit im Vergleich

zum Gesamtkollektiv eine etwas höhere mediane Überlebenszeit. In anderen Studien werden Überlebenszeiten von 7 (Gerosa et al., 2005) bis 14,5 (Sheehan et al., 2002) Monaten angegeben (siehe Tabelle 10). Die Latenzzeit von der Erstdiagnose des Primärtumors bis zum Auftreten von zerebralen Metastasen lag bei 6,38 Monaten und ist damit deutlich niedriger verglichen mit dem Gesamtkollektiv. In der hier durchgeführten univariaten Analyse konnte das Alter und das Volumen der zerebralen Metastasen als prognostischer Faktor auf das Gesamtüberleben angesehen werden. In der multivariaten Analyse war kein Einflussfaktor signifikant. Bei 54,5% aller Patienten kam es zu einem zerebralen Progress nach der ersten SRT. Nierenzellkarzinome zeigen zumeist eine bessere lokale Kontrollrate als das Maligne Melanom (Mori, Kondziolka, Flickinger, Kirkwood, et al., 1998; Mori, Kondziolka, Flickinger, Logan, & Lunsford, 1998). Chang et al. untersuchte 2005 264 Patienten mit sogenannten „strahlenresistenten Tumoren“, davon 9 Patienten mit Sarkom, 77 Patienten mit Nierenzellkarzinom und 103 Patienten mit Malignem Melanom (E. L. Chang et al., 2005). Die lokale Kontrollrate dieser Studie betrug 64% für das RCC und 47% für das MM und zeigt durch diese stark erniedrigte Kontrollrate damit einen deutlichen Einfluss der Histologie. In dieser Studie beträgt die lokale Kontrollrate der Patienten mit Nierenzellkarzinom 95,5% ist damit deutlich höher.

4.2.4 Malignes Melanom

Die Subgruppenanalyse mit der Primärtumorhistologie des Malignen Melanoms umfasst 17 Patienten. Die Patientengruppen für das Maligne Melanom ist relativ klein, sodass es sich hier ebenfalls wie beim Nierenzellkarzinom nicht um ein repräsentatives Ergebnis handelt. Das Erkrankungsalter von Patienten mit Malignem Melanom liegt durchschnittlich bei 57,3 Jahren und ist mit einem medianen Alter von 63 Jahren im vorliegenden Kollektiv vergleichbar. Die Patienten lebten im Median 5,2 Monate und haben damit im Vergleich zum Gesamtkollektiv eine niedrigere mediane Überlebenszeit. Diese mediane Überlebenszeit ist mit der Studie von Gaudy-Marqueste et al. mit 5,1 Monaten vergleichbar (Gaudy-Marqueste et al., 2006). Die Latenzzeit von der Erstdiagnose des Primärtumors bis zum Auftreten von zerebralen Metastasen lag bei 52,5 Monaten und ist damit deutlich erhöht verglichen mit dem Gesamtkollektiv. In der hier durchgeführten univariaten Analyse konnte wiederum das Alter und das Volumen der zerebralen Metastasen als signifikanter Faktor auf das Gesamtüberleben angesehen werden. In der multivariaten Analyse war keiner der Einflussfaktoren signifikant. Bei 52,9% aller Patienten kam es zu einem zerebralen

Progress nach der ersten SRT. Hier zeigte sich nach Rezidivtherapie eine längere Überlebenszeit der Patienten als ohne. In einer Studie von Powell et al. wurde eine lokale Kontrollrate der 50 untersuchten Patienten mit Malignem Melanom von 63,0% erzielt sowie von 57% bei Gieger et al. (Gieger et al., 1997; Powell et al., 2008). Einige Autoren wie beispielsweise Gaudy-Marqueste et al. und Mori et al. erzielten allerdings sehr gute Kontrollraten mit Malignem Melanom von 84,0% und 90,0% und sind mit der lokale Kontrollrate der Patienten dieser Studie von 88,2% vergleichbar (Gaudy-Marqueste et al., 2006; Mori, Kondziolka, Flickinger, Kirkwood, et al., 1998). Allerdings ist die Fallzahl der Patienten mit Malignem Melanom recht gering und ist daher nicht repräsentativ.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Diese retrospektive Studie untersucht 402 Patienten, die im Zeitraum zwischen 2008 und 2016 aufgrund von zerebralen Metastasen verschiedener Primärtumoren in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie am Klinikum rechts der Isar in München stereotaktisch bestrahlt wurden. Ziel der Arbeit liegt auf der Analyse der SRT von zerebralen Metastasen hinsichtlich der Überlebenszeit mit Einflussfaktoren, progressionsfreiem Überleben und der zerebralen Kontrolle.

Die mediane Überlebenszeit des gesamten untersuchten Patientenkollektivs entsprach mit 7,9 Monaten nach SRT ohne Vorbehandlung den Ergebnissen vergleichbarer Studien. Als prognostisch ungünstige Faktoren zeigten sich ein höheres Lebensalter, ein niedriger KPS, eine größere Metastasenanzahl sowie ein hohes Metastasenvolumen. Dies deckt sich mit den veröffentlichten Studien und wurde mit den hier durchgeführten Auswertungen bestätigt. Deutliche Unterschiede waren in Abhängigkeit der Histologie der Primärtumore bezüglich der medianen Überlebenszeit erkennbar. Patienten mit einem Mammakarzinom, sowie Nierenzellkarzinom hatten in dieser Studie die längste mediane Überlebenszeit mit 13 Monaten. Die kürzeste mediane Überlebenszeit hatten Patienten mit einem malignen Melanom von 5,2 Monaten. Allerdings waren die Fallzahlen der Patienten mit Malignem Melanom und Nierenzellkarzinom gering, sodass diese nicht als repräsentativ betrachtet werden können. Die lokale Kontrollrate des gesamten Patientenkollektivs betrug 70,4%. Hierbei erzielten die Patienten mit Mammakarzinom die beste lokale Kontrollrate von 82,9% verglichen mit dem Gesamtkollektiv dieser Studie.

Fast 50 Jahre nach Nixons fortschrittsgläubiger Kampfansage und trotz vieler kleiner Erfolge hat kein Land der Welt den Krebs besiegen können (Bartens, 2010). Ein weiterer erfolgversprechender Therapieansatz ist auf dem Gebiet der Immunchemie zu erwarten. Die Krebsforscher James P. Allison und Tasuku Honjo wurden hierfür mit dem Medizin-Nobelpreis ausgezeichnet. Die Beiden befassten sich vor allem mit den Proteinen CTLA-4 und PD-1, die das Immunsystem hindern, Krebszellen zu bekämpfen. Mit sogenannten Checkpointhemmern gelingt es diese Bremsen zu lösen und das patienteneigene Immunsystem für die krebstherapeutischen Zwecke zu nutzen, um Tumorzellen anzugreifen.

Trotz aller Fortschritte bleiben die Herausforderungen nicht nur für die onkologisch involvierten Disziplinen, sondern für die gesamte Medizin bestehen. Bedenkt man die Konsequenzen, die Perspektiven sowie ethischen Implikationen der Gesellschaft gegenüber den Betroffenen und nicht zuletzt die Aufgabe des Erhalts einer würdigen Lebensqualität der Patienten, sollte die Forschung stetig vorangetrieben werden, um eines Tages den Kampf gegen den Krebs zu gewinnen (Badakhshi, 2017).

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Amendola, B. E., A. L. Wolf, S. R. Coy, M. Amendola, and L. Bloch (2000). "Gamma Knife Radiosurgery in the Treatment of Patients with Single and Multiple Brain Metastases from Carcinoma of the Breast." *Cancer J* 6(2): 88-92.
- Antoni, D., J. B. Clavier, M. Pop, C. Schumacher, F. Lefebvre, and G. Noel (2013). "Institutional, Retrospective Analysis of 777 Patients with Brain Metastases: Treatment Outcomes and Diagnosis-Specific Prognostic Factors." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86(4): 630-637.
- Arslan, U. Y., B. Oksuzoglu, S. Aksoy, H. Harputluoglu, I. Turker, Y. Ozisik, O. Dizdar, *et al.* (2011). "Breast Cancer Subtypes and Outcomes of Central Nervous System Metastases." *Breast* 20 (6) 562-7.
- Badakhshi, H. (2017). "Bildgeführte stereotaktische Radiochirurgie: Hochpräzise, nicht-invasive Tumortherapie." Berlin, Heidelberg: Springer (pp 73-95)
- Barnholtz-Sloan, J. S., A. E. Sloan, F. G. Davis, F. D. Vigneau, P. Lai, and R. E. Sawaya (2004). "Incidence Proportions of Brain Metastases in Patients Diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System." *J Clin Oncol* 22(14): 2865-2872.
- Bartens, W. (2010, 17.05.2010). "Im Krebsgang." *Süddeutsche Zeitung*. Retrieved (20.07.2019) from <https://www.sueddeutsche.de/wissen/weltkrebskongress-im-krebsgang-1.708759>
- Berghoff, A., Z. Bago-Horvath, C. De Vries, P. Dubsy, U. Pluschnig, M. Rudas, A. Rottenfusser, *et al.* (2012). "Brain Metastases Free Survival Differs between Breast Cancer Subtypes." *Br J Cancer* 106(3): 440-446.
- Berlit, P. (2011). "Klinische Neurologie." Berlin, Heidelberg,: Springer, (pp 717-719)
- Braccini, A. L., D. Azria, S. Thezenas, G. Romieu, J. M. Ferreri, and W. Jacot (2013). "Comparative Performances of Prognostic Indexes for Breast Cancer Patients Presenting with Brain Metastases." *BMC Cancer* 13: 70.
- Bray F., Ferlay J., I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, A. Jemal (2018). Latest global cancer statistics: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018, 68(6), 394-424.
- Bühl, A. (2008). "SPSS Version 16: Einführung in die moderne Datenanalyse (Pearson Studium - Scientific Tools)." München: Pearson Studium (pp 415-448)
- Chang, E. L., U. Selek, S. J. Hassenbusch, M. H. Maor, P. K. Allen, A. Mahajan, R. Sawaya, and S. Y. Woo (2005). "Outcome Variation among "Radioresistant" Brain Metastases Treated with Stereotactic Radiosurgery." *Neurosurgery* 56(5): 936-45.
- Chang, E. L., J. S. Wefel, K. R. Hess, P. K. Allen, F. F. Lang, D. G. Kornguth, R. B. Arbuckle, *et al.* (2009) "Neurocognition in Patients with Brain Metastases Treated with

- Radiosurgery or Radiosurgery Plus Whole-Brain Irradiation: A Randomised Controlled Trial." *Lancet Oncol* 10(11): 1037-1044.
- Chang, S. D., E. Lee, G. T. Sakamoto, N. P. Brown, and J. R. Adler, Jr. (2000). "Stereotactic Radiosurgery in Patients with Multiple Brain Metastases." *Neurosurg Focus* 9(2): e3.
- Felsberg, J., and G. Reifenberger (2000). "Neuropathologie Und Molekulare Grundlagen Von Metastasen Im Zentralen Nervensystem." *Der Onkologe* 6(10): 919-929.
- Firlik, K. S., D. Kondziolka, J. C. Flickinger, and L. D. Lunsford (2000). "Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases from Breast Cancer." *Ann Surg Oncol* 7(5): 333-338.
- Gaspar, L., C. Scott, M. Rotman, S. Asbell, T. Phillips, T. Wasserman, W. G. McKenna, and R. Byhardt (1997). "Recursive Partitioning Analysis (Rpa) of Prognostic Factors in Three Radiation Therapy Oncology Group (Rtog) Brain Metastases Trials." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37(4): 745-51.
- Gaudy-Marqueste, C., J. M. Regis, X. Muracciole, R. Laurans, M. A. Richard, J. J. Bonerandi, and J. J. Grob (2006). "Gamma-Knife Radiosurgery in the Management of Melanoma Patients with Brain Metastases: A Series of 106 Patients without Whole-Brain Radiotherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65(3): 809-816.
- Gerosa, M., A. Nicolato, R. Foroni, L. Tomazzoli, and A. Bricolo (2005). "Analysis of Long-Term Outcomes and Prognostic Factors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases Treated by Gamma Knife Radiosurgery." *J Neurosurg* 102: 75-80.
- Gieger, M., J. K. Wu, M. N. Ling, D. Wazer, J. S. Tsai, and M. J. Engler (1997) "Response of Intracranial Melanoma Metastases to Stereotactic Radiosurgery." *Radiat Oncol Investig* 5(2): 72-80.
- Gil-Gil, M. J., M. Martinez-Garcia, A. Sierra, G. Conesa, S. Del Barco, S. Gonzalez-Jimenez, and S. Villa (2014). "Breast Cancer Brain Metastases: A Review of the Literature and a Current Multidisciplinary Management Guideline." *Clin Transl Oncol* 16(5): 436-446.
- Huttenlocher, S. (2017). "Aktuelle Behandlung Zerebraler Metastasen: Einflussfaktoren Auf Die Prognose Von Hirnmetastasen Bei Patienten." Frankfurt: DGNC/DEGRO: 21
- Karnofsky, D. A., I. Graef, and H. W. Smith (1948). "Studies on the Mechanism of Action of the Nitrogen and Sulfur Mustards in Vivo." *Am J Pathol* 24(2): 275-291.
- Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie (17.05.2019). "Stereotaxie - moderne Hochpräzisions-Strahlentherapie." Retrieved (08.08.2019) from <https://www.radonc.med.tum.de/stereotaxie>.
- Kocher, M., M. Maarouf, M. Bendel, J. Voges, R. P. Muller, and V. Sturm (2004). "Linac Radiosurgery Versus Whole Brain Radiotherapy for Brain Metastases. A Survival

- Comparison Based on the Rtog Recursive Partitioning Analysis." *Strahlenther Onkol* 180(5): 263-267.
- Kocher, M., R. Soffiatti, U. Abacioglu, S. Villa, F. Fauchon, B. G. Baumert, L. Fariselli, *et al.* (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." *J Clin Oncol* 29(2): 134-141.
- Kondziolka, D., H. Kano, G. L. Harrison, H. C. Yang, D. N. Liew, A. Niranjana, A. M. Brufsky, J. C. Flickinger, and L. D. Lunsford (2011). "Stereotactic Radiosurgery as Primary and Salvage Treatment for Brain Metastases from Breast Cancer. Clinical Article." *J Neurosurg* 114(3): 792-800.
- Lee, S. S., J. H. Ahn, M. K. Kim, S. J. Sym, G. Gong, S. D. Ahn, S. B. Kim, and W. K. Kim (2008). "Brain Metastases in Breast Cancer: Prognostic Factors and Management." *Breast Cancer Res Treat* 111(3): 523-530.
- Leksell, L. (1951). "The Stereotaxic Method and Radiosurgery of the Brain." *Acta Chir Scand* 102(4): 316-319.
- Lin, N. U., J. R. Bellon, and E. P. Winer (2004). "Cns Metastases in Breast Cancer." *J Clin Oncol* 22(17): 3608-3617.
- Molenaar, R., R. Wiggendaad, A. Verbeek-de Kanter, R. Walchenbach, and C. Vecht (2009). "Relationship between Volume, Dose and Local Control in Stereotactic Radiosurgery of Brain Metastasis." *Br J Neurosurg* 23(2): 170-178.
- Mori, Y., D. Kondziolka, J. C. Flickinger, J. M. Kirkwood, S. Agarwala, and L. D. Lunsford "Stereotactic Radiosurgery for Cerebral Metastatic Melanoma: Factors Affecting Local Disease Control and Survival." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42(3): 581-589.
- Mori, Y., D. Kondziolka, J. C. Flickinger, T. Logan, and L. D. Lunsford (1998). "Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastasis from Renal Cell Carcinoma." *Cancer* 83(2): 344-353.
- Muacevic, A., F. W. Kreth, G. A. Horstmann, R. Schmid-Elsaesser, B. Wowra, H. J. Steiger, and H. J. Reulen (1999). "Surgery and Radiotherapy Compared with Gamma Knife Radiosurgery in the Treatment of Solitary Cerebral Metastases of Small Diameter." *J Neurosurg* 91(1): 35-43.
- Niwinska, A., K. Pogoda, M. Murawska, and P. Niwinski (2011). "Factors Influencing Survival in Patients with Breast Cancer and Single or Solitary Brain Metastasis." *Eur J Surg Oncol* 37(7): 635-642.
- Oberneder R, H. Wagner, M. Siebels, P. Stieber, M. Busch and M. Weiss (2003) "Nierenzellkarzinom - Manual Urogenitale Tumoren" München: Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag (p 79-97)
- Patchell, R. A., P. A. Tibbs, W. F. Regine, R. J. Dempsey, M. Mohiuddin, R. J. Kryscio, W. R. Markesbery, K. A. Foon, and B. Young (1998). "Postoperative Radiotherapy in the Treatment of Single Metastases to the Brain: A Randomized Trial." *JAMA* 280(17): 1485-1489.

- Patel, A. J., D. Suki, M. A. Hatiboglu, V. Y. Rao, B. D. Fox, and R. Sawaya (2015). "Impact of Surgical Methodology on the Complication Rate and Functional Outcome of Patients with a Single Brain Metastasis." *J Neurosurg* 122(5): 1132-1143.
- Pesce, G., S. Hofer and F. Hottinger (2012). "Prognoseeinschätzung und Behandlung von Hirnmetastasen - ein Update." Erlenbach: MedInfo Verlag (p 7)
- Pirzkall, A., J. Debus, F. Lohr, M. Fuss, B. Rhein, R. Engenhart-Cabillic, and M. Wannenmacher (1998). "Radiosurgery Alone or in Combination with Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases." *J Clin Oncol* 16(11): 3563-3569.
- Posner, J. B. (1997). "Management of Brain Metastases." *Rev Neurol (Paris)* 148(6-7): 477-487.
- Powell, J. W., C. T. Chung, H. R. Shah, G. W. Canute, C. J. Hodge, D. A. Bassano, L. Liu, L. Mitchell, and S. S. Hahn (2008) "Gamma Knife Surgery in the Management of Radioresistant Brain Metastases in High-Risk Patients with Melanoma, Renal Cell Carcinoma, and Sarcoma." *J Neurosurg* 109 Suppl: 122-128.
- Raizer, J., and L.E. Abrey (2007). "Brain Metastases." In: Rosen, S. (ed). "Cancer Treatment and Research", New York, NY: Springer.
- Sawaya, R., B. L. Ligon, A. K. Bindal, R. K. Bindal, and K. R. Hess (1996). "Surgical Treatment of Metastatic Brain Tumors." *J Neurooncol* 27(3): 269-277.
- Schlegel, U., M. Weller, and M. Westphal (2003). "Neuroonkologie." Stuttgart: Thieme (p 336)
- Schmieder, K., U. Keilholz, and S. Combs (2016). "The Interdisciplinary Management of Brain Metastases." *Dtsch Arztebl Int* 113(24): 415-421.
- Schumacher, M., and G. Schulgen-Kristiansen (2002). "Methodik Klinischer Studien: Methodische Grundlagen Der Planung, Durchführung Und Auswertung." Berlin, Heidelberg: Springer (pp. 95-112)
- Serizawa, T., J. Ono, T. Ichi, S. Matsuda, M. Sato, M. Odaki, S. Hirai, *et al.* (2002). "Gamma Knife Radiosurgery for Metastatic Brain Tumors from Lung Cancer: A Comparison between Small Cell and Non-Small Cell Carcinoma." *J Neurosurg* 97 (5): 484-488.
- Sheehan, J. P., M. H. Sun, D. Kondziolka, J. Flickinger, and L. D. Lunsford (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." *J Neurosurg* 97(6): 1276-81.
- Sperduto, P. W., B. Berkey, L. E. Gaspar, M. Mehta, and W. Curran (2008). "A New Prognostic Index and Comparison to Three Other Indices for Patients with Brain Metastases: An Analysis of 1,960 Patients in the Rtog Database." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70(2): 510-4.
- Sperduto, P. W., S. T. Chao, P. K. Sneed, X. Luo, J. Suh, D. Roberge, A. Bhatt, *et al.* (2010). "Diagnosis-Specific Prognostic Factors, Indexes, and Treatment Outcomes for

- Patients with Newly Diagnosed Brain Metastases: A Multi-Institutional Analysis of 4,259 Patients." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77(3): 655-61.
- Sperduto, P. W., N. Kased, D. Roberge, Z. Xu, R. Shanley, X. Luo, P. K. Sneed, *et al.* (2012). "Summary Report on the Graded Prognostic Assessment: An Accurate and Facile Diagnosis-Specific Tool to Estimate Survival for Patients with Brain Metastases." *J Clin Oncol* 30(4): 419-25.
- Taccoen, X., A. Valeri, J. L. Descotes, V. Morin, E. Stindel, L. Doucet, V. Joulin, *et al.* (2007). "Renal Cell Carcinoma in Adults 40 Years Old or Less: Young Age Is an Independent Prognostic Factor for Cancer-Specific Survival." *Eur Urol* 51(4): 980-987.
- Thompson, T. (2011). "New Strategy for the War on Cancer: A New Force Is Entering the Fight and Its Success Depends on Us." New York: Morgan James Publishing, (p18).
- Tsao, M., W. Xu, and A. Sahgal (2012). "A Meta-Analysis Evaluating Stereotactic Radiosurgery, Whole-Brain Radiotherapy, or Both for Patients Presenting with a Limited Number of Brain Metastases." *Cancer* 118(9): 2486-93.
- Vajkozy, P., W. Wick, and M. Bamberg (2014). "Zerebrale Metastasen." *Der Onkologe* 20(1): 6-8.
- Venur, V. A., and M. S. Ahluwalia (2015). "Prognostic Scores for Brain Metastasis Patients: Use in Clinical Practice and Trial Design." *Chin Clin Oncol* 4(2): 18.
- Vogelzang, N. J., and W. M. Stadler (1998). "Kidney Cancer." *Lancet* 352(9141): 1691-1696.
- Weller, M., and U. Schlegel (2008). "Hirntumoren" In: Schwab, S., Schellinger P., Werner C., Unterberg A., and Hacke W. (eds) *Neuointensiv*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Winston, K. R., and W. Lutz (1988). "Linear Accelerator as a Neurosurgical Tool for Stereotactic Radiosurgery." *Neurosurgery* 22(3): 454-64.
- Wolf, U., B. Barnes, J. Bertz, J. Haberland, A. Laudi, M. Stocker, I. Schonfeld, K. Kraywinkel, and B. M. Kurth (2011). "The (German) Center for Cancer Registry Data (Zfkd) at the Robert Koch Institute (Rki) in Berlin." *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 54(11): 1229-34.
- Zabel-du Bois A. and Debus J. (2013). "Methodik und Technik der stereotaktischen Radiochirurgie." In: Wannemacher M., Wenz F., Debus J. (eds) *Strahlentherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer.

7 DANKSAGUNG

Ganz herzlich danke ich meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Stephanie Combs, für die Überlassung des Themas, das Interesse und die Unterstützung, die sie mir und meiner Arbeit zuteil werden ließ.

Mein Dank gilt in besonderer Weise meiner Betreuerin Dr. Kerstin Kessel für die tatkräftige Unterstützung, die Verbesserungsvorschläge und den Ansporn zu dieser Arbeit.

Von ganzem Herzen möchte ich auch meinen Eltern danken, die mir dies alles ermöglicht haben und meiner Schwester, die in jeder Situation in meinem Leben eine Unterstützung war.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Dr. Himanshu Rohela für seine wertvollen Anregungen und die stetige Hilfsbereitschaft.