

Einflussfaktoren für das Überleben von operativ behandelten Patienten mit Hirnmetastasen

Mario Antonio Eller

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.

Vorsitz: Prof. Dr. Susanne Kossatz

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Jens Gempt
2. Prof. Dr. Franz Schilling

Die Dissertation wurde am 01.06.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.11.2022 angenommen.

Für meinen Vater.

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis	
II. Abbildungsverzeichnis	
III. Tabellenverzeichnis	
IV. Abkürzungsverzeichnis	
1.0 Einleitung.....	1
2.0 Grundlagen.....	2
2.1 Epidemiologie von Hirnmetastasen.....	2
2.2 Klinische Manifestation	3
2.2.1 Symptome	3
2.2.2 Diagnostik.....	4
2.3 Therapieoptionen	5
2.3.1 Allgemeine Einflussfaktoren	5
2.3.2 Symptomatische Therapie.....	7
2.3.3 Mikrochirurgische Resektion.....	8
2.3.4 Radiochirurgie	9
2.3.5 Fraktionierte Ganzhirnbestrahlung	10
2.3.6 Chemotherapie.....	11
2.4 Prognose.....	12
3.0 Material und Methoden.....	15
3.1 Patienten.....	15
3.1.1 Einschlusskriterien.....	15
3.1.2 Ausschlusskriterien.....	15
3.1.3 Untersuchungskriterien.....	16
3.2 Bildgebung	17
3.2.1 MRT.....	17
3.2.1.1 T1/T2-Sequenz	17

3.2.1.2 Flair-Sequenz.....	18
3.2.2 FET-PET	18
3.3 Datenanalyse	19
3.3.1 MRT-Volumen	19
3.3.1.1 T1/T2-Volumen	19
3.3.1.2 Flair-Volumen.....	20
3.3.2 FET-PET-Volumen	21
3.4 Statistische Methoden.....	22
3.5 Ethik.....	23
4.0 Ergebnisse.....	24
4.1 Patientencharakteristika	24
4.1.1 Alter, Geschlecht und Überlebensstatus der Patienten	24
4.1.2 KPS, RPA und GPA der Patienten	24
4.1.3 Epilepsie und Vorbehandlung der Patienten.....	25
4.1.4 Überlebensintervalle der Patienten.....	26
4.2 Krankheitscharakteristika	27
4.2.1 Zugrundeliegender Primärtumor und Lokalisation der Hirnmetastasen....	27
4.2.2 Anzahl der Hirnmetastasen und systemische Metastasierung	28
4.2.3 Volumina der Hirnmetastasen.....	28
4.2.3.1 MRT-Volumen.....	28
4.2.3.2 FET-PET-Volumen.....	28
4.3 Einflussfaktoren auf die Überlebensintervalle	29
4.3.1 Einfluss der postoperativen KPS	29
4.3.2 Einfluss des GPA-Scores	30
4.3.3 Einfluss des Primärtumors.....	32
4.3.4 Einfluss der Anzahl der Hirnmetastasen.....	34
4.3.5 Einfluss der Hirnmetastasenvolumina	34

4.4 Korrelierende und nicht korrelierende Faktoren von RPA und GPA	36
5.0 Diskussion	38
5.1 Bezug zur Fragestellung.....	38
5.2 Diskussion der Ergebnisse.....	38
5.2.1 Klinische Einflussfaktoren auf die Überlebensintervalle.....	38
5.2.2 Tumorzellen als Einflussfaktor auf das Überleben.....	42
5.3 Korrelierende und nicht korrelierende Faktoren von RPA und GPA.....	43
5.4 Ausblick.....	44
6.0 Zusammenfassung	46
V. Literaturverzeichnis	

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Flair-Volumen (gelb) und KM-Volumen (rot) einer Metastase im 3D-Modell in axialer, sagittaler und coronarer T1-Sequenz in iPlanNet.....	20
Abbildung 2 – ROI (grün), Flair-Volumen (blau), KM-Volumen (rot) sowie physiologische und pathologische FET-Anreicherung (weiß) vor Festlegung der TBR > 1,6 in axialer FET-PET-Bildgebung fusioniert mit MRT-Bildgebung in iPlanNet.....	21
Abbildung 3 – Kaplan-Meier-Analyse der postoperativen KPS im Überlebensintervall 3.....	29
Abbildung 4 – Kaplan-Meier-Analyse der postoperativen KPS im Überlebensintervall 4.....	29
Abbildung 5 – Kaplan-Meier-Analyse der postoperativen KPS im Überlebensintervall 5.....	30
Abbildung 6 – Kaplan-Meier-Analyse des GPA-Scores im Überlebensintervall 1.....	31
Abbildung 7 – Kaplan-Meier-Analyse des GPA-Scores im Überlebensintervall 2.....	31
Abbildung 8 – Kaplan-Meier-Analyse des GPA-Scores im Überlebensintervall 3.....	31
Abbildung 9 – Kaplan-Meier-Analyse des GPA-Scores im Überlebensintervall 4.....	31
Abbildung 10 – Kaplan-Meier-Analyse des GPA-Scores im Überlebensintervall 5.....	32
Abbildung 11 – Kaplan-Meier-Analyse des Primärtumors im Überlebensintervall 3.....	33
Abbildung 12 – Kaplan-Meier-Analyse des Primärtumors im Überlebensintervall 4	33
Abbildung 13 – Kaplan-Meier-Analyse des Primärtumors im Überlebensintervall 5.....	33

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Auftreten von Hirnmetastasen in Abhängigkeit vom Primärtumor [1].....	2
Tabelle 2 – Radiologisch-klinische Differentialdiagnose des zerebralen Rundherdes [1].....	4
Tabelle 3 – Karnofsky-Index [13].....	6
Tabelle 4 – RPA Einteilung [6].....	13
Tabelle 5 – GPA Einteilung [6].....	13
Tabelle 6 – Diagnosespezifische prognostische Faktoren für neu diagnostizierte Hirnmetastasen und medianes Überleben in Monaten [4].....	14
Tabelle 7 – Geschlecht und Überlebensstatus der Patienten.....	24
Tabelle 8 – RPA-Klasse der Patienten.....	25
Tabelle 9 – GPA-Score der Patienten.....	25
Tabelle 10 – Epilepsie und Vorbehandlung der Patienten.....	25
Tabelle 11 – Zugrundeliegender Primärtumor der Patienten.....	27
Tabelle 12 – Volumina der Hirnmetastasen in den unterschiedlichen Sequenzen.....	29
Tabelle 13 – Multivariate Cox-Modelle des GPA-Scores in den Überlebensintervallen 1-5.....	30
Tabelle 14 – Multivariate Cox-Modelle des Primärtumors in den Überlebensintervallen 1-5.....	32
Tabelle 15 – Multivariate Cox-Modelle der Anzahl der Hirnmetastasen in den Überlebensintervallen 1-5.....	34
Tabelle 16 – Multivariate Cox-Modelle der Hirnmetastasenvolumina in den Überlebensintervallen 1-5.....	35
Tabelle 17 – Optimale Cutoffs für KM-Volumen und univariate Cox-Modelle in den Überlebensintervallen 1-5.....	35
Tabelle 18 – Optimale Cutoffs für Flair-Volumen und univariate Cox-Modelle in den Überlebensintervallen 1-5.....	36
Tabelle 19 – Korrelierende und nicht korrelierende Faktoren von RPA und GPA durch Spearman, Mann-Whitney-U-Test und Kruskal-Wallis-Test.....	37

IV. Abkürzungsverzeichnis

ADC – Apparent diffusion coefficient

cm – Zentimeter

cm³ – Kubikzentimeter

CRP – C-reaktives Protein

CT – Computertomographie

CTLA-4 – Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

CUP – Cancer of unknown primary

DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie

DS-GPA – Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment

DWI – Diffusion weighted imaging

EGFR – Epidermal growth factor receptor

FET – ¹⁸F-Fluorethylthyrosin

Flair – Fluid-attenuated inversion recovery

GPA – Graded Prognostic Assessment

Gy – Gray

kg – Kilogramm

KPS – Karnofsky performance status scale, Karnofsky-Index

LDH – Laktatdehydrogenase

MBq – Megabecquerel

ml – Milliliter

MRT – Magnetresonanztomographie

NSCLC – Non-small cell lung cancer

PET – Positronenemissionstomographie

ROI – Region of interest

RPA – Recursive Partitioning Analysis

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

SCLC – Small cell lung cancer

SD – Standard deviation

SUV – Standard uptake value

SUVmax – Maximum standard uptake value

SUVmin – Minimum standard uptake value

SUVav – Average standard uptake value

T – Tesla

TBR – Tumor to background ratio

TNM – Tumor, Nodus, Metastase

VOI – Volume of interest

WBRT – Whole brain radiotherapy

1.0 Einleitung

Hirnmetastasen sind eine heterogene Erkrankung. Viele Studien haben sich bereits mit den verschiedenen Therapiemöglichkeiten, Einflussfaktoren und der Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen beschäftigt. Allerdings gibt es bisher nur wenige Erkenntnisse über den Einfluss des Tumorzvolumens, der Anzahl, Entität und Infiltrationsmuster von Hirnmetastasen auf das progressionsfreie Überleben. Interessant ist auch, wie sich die Volumenverhältnisse in den verschiedenen bildgebenden Modalitäten präoperativ verhalten und welche Aussagen daraus entstehen. Studien, die sich mit diesen Fragestellungen bisher auseinandergesetzt haben, bezogen sich entweder auf hirneigene Tumore oder wiesen nur eine geringe Fallzahl von Patienten auf. Anhand der präoperativen Bildgebung und mit Hilfe von klinischen Parametern wurden in dieser Studie Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben sowie Prognosemöglichkeiten an einem größeren homogenen Kollektiv untersucht [1, 2, 3, 4].

2.0 Grundlagen

2.1 Epidemiologie von Hirnmetastasen

Etwa 20-40 % aller Patienten mit systemischen Malignomen entwickeln zerebrale Metastasen, welche in 60-75 % symptomatisch werden [1, 2, 3, 4]. Die Inzidenz von Hirnmetastasen ist allerdings aufgrund verbesserter Therapiemöglichkeiten der Grunderkrankung in Zusammenhang mit einer gestiegenen Überlebenszeit sowie aufgrund von optimierten bildgebenden Verfahren über die letzten Jahre angestiegen [2, 3, 5]. Dabei können verschiedene nachfolgend aufgeführte Primärtumore ursächlich für eine Hirnmetastasierung sein [1, 2, 6, 7]:

- Bronchialkarzinome (50 %)
- Mammakarzinome (10-25 %)
- maligne Melanome (5-20 %)
- gastrointestinale und urogenitale Tumore (4 %)
- *cancer of unknown primary* (CUP) (10-28 %)

Die nachfolgende Tabelle zeigt das Auftreten von Hirnmetastasen in den USA pro Jahr in Abhängigkeit vom jeweiligen Primärtumor.

Art des Primärtumors	Mortalitätsinzidenz in %	Hirnmetastasierung in %	% je Jahr
Bronchial	27	32	46
Mamma	8	21	10
Melanom	2	48	4
Kolon	10	6	3
Leber, Pankreas	7	5	2
Prostata	6	6	2
Leukämie	3	8	1
Niere	2	11	1
Lymphom	4	5	1
Sarkom	1	15	1
Weibliche Genitale	4	2	1
Andere/unbekannt	27	19	28
Summe	100	100	100
Tote je Primärtumor. 100 % = 535825 mit Tumoren verstorbene Patienten (USA)			
% je Primärtumor = Wahrscheinlichkeit für Hirnmetastasierung der Tumore			
% je Jahr = Wahrscheinlichkeit bei Hirnmetastasen einen Primärtumor zu finden			

Tabelle 1 – Auftreten von Hirnmetastasen pro Jahr in Abhängigkeit vom Primärtumor [1]

Das Bronchialkarzinom erweist sich anzahlmäßig als der häufigste zugrundeliegende Primärtumor mit Hirnmetastasierung. Je nach Erkrankungsdauer können bei den

Patienten zwischen 20-50 % während der Erstdiagnose und bei bis zu 75 % anhand von Autopsien Hirnmetastasen nachgewiesen werden [1, 2, 6]. In bis zu 28 % der Fälle kann beim Vorliegen einer Hirnmetastasierung trotz ausgiebiger Diagnostik allerdings kein Primarius gefunden werden. Darüber hinaus kann in vielen Fällen erst durch die chirurgische Exstirpation einer Hirnmetastase die histopathologische und immunhistochemische Diagnosesicherung erfolgen [1, 8, 9]. Hierbei kann der zugrundeliegende Primärtumor mit dem Alter der Patienten korrelieren. In den jeweiligen Altersklassen treten folgende Primärtumore am häufigsten auf [10]: Bei Patienten im Alter von 20-39 Jahren liegen der Hirnmetastasierung vermehrt Mammakarzinome zugrunde, bei Patienten im Alter von 40-49 Jahren vermehrt maligne Bronchialkarzinome und bei Patienten im Alter von 50-59 Jahren vermehrt Nierenzellkarzinome, Melanome oder kolorektale Karzinome.

2.2 Klinische Manifestation

2.2.1 Symptome

Das klinische Erscheinungsbild der Hirnmetastasen zeigt sich sehr heterogen. Sobald neurologische Ausfälle bei einem Patienten mit bekanntem systemischem Primärtumor entstehen, muss eine Hirnmetastasierung ausgeschlossen werden. Die häufigsten neurologischen Symptome von Hirnmetastasen sind [2, 6]:

- Kopfschmerzen (50 %)
- Hemiparese (50 %)
- Hirnorganisches Psychosyndrom (HOPS, 30 %)
- zerebrale Krampfanfälle (15-20 %)

Außerdem können Hirnmetastasen diverse Hirnnervenausfälle oder Hirndruckzeichen, wie beispielsweise Nausea, Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen sowie Vigilanzstörungen verursachen [6]. Hirnmetastasen treten am häufigsten im Bereich der Großhirnhemisphären (80 %), des Kleinhirns (15 %), des Hirnstamms (5 %) sowie seltener in den Basalganglien und in der Sellaregion auf [7]. Durch Hirnmetastasierung können verschiedene Komplikationen auftreten. Eine akute Hirnschädigung kann durch eine Obstruktion der Liquorwege mit konsekutivem Hirnwasseraufstau oder aber einer intra- oder peritumoraler Blutung zustande kommen. Die Hirndruckerhöhung

entsteht meist aus dem raumfordernden Effekt der Metastase sowie durch ein peritumorales Ödem [1]. Weitere wichtige Symptome bei einer Hirndruckerhöhung sind unter anderem Bewusstseinstörung, Müdigkeit und Erbrechen. Fokal neurologische Ausfälle hängen dagegen von der Lage und Größe bzw. der Wachstumsgeschwindigkeit der Metastase ab. Bei einer Lokalisation im Bereich des Kleinhirns oder Hirnstamms treten häufig Ataxie und Schwindel auf. Hirnmetastasen im Bereich des Großhirns lösen hingegen häufig epileptische Anfälle, sensomotorische Ausfälle, Gesichtsfeldausfälle, Wesensveränderungen oder Sprachstörungen aus.

2.2.2 Diagnostik

Die *Magnetresonanztomographie* (MRT) erweist sich als die Methode der Wahl zum Nachweis von intrazerebralen Pathologien. Sie ist der *Computertomographie* (CT) vor allem bei kleinen Läsionen, die sich auf eine Größe von 3-5mm belaufen, überlegen [1, 2, 6, 4, 11]. Morphologisch zeigen sich Hirnmetastasen in der MRT häufig rund, solide und scharf begrenzt. Sie sind in der T1-Sequenz nicht selten von einem hypointensen peritumoralen Ödem umgeben und erscheinen selbst meist homogen hyperintens. Gelegentlich stellen sich diese auch ringförmig oder inhomogen dar [1, 2]. Durch eine stereotaktische Biopsie oder eine offene Operation können differentialdiagnostisch andere Pathologien wie ein Meningeom, ein Gliom oder eine Entzündung ausgeschlossen werden.

	Metastase	Meningeom	Abszess	Gliom
Form	rund	rund	rund	selten rund
Grenze	scharf	scharf	scharf	meist unscharf
MRT-Kontrast	homogen (Ring)	homogen	ring	homogen (Ring)
Ringkapsel	dick	-	fein	fein bis dick
Zahl	>/= 1	meist 1	>/= 1	meist 1
Ödem	+++	+++	+++	+++
Lage	oberflächlich bis tief	oberflächlich	oberflächlich bis tief	Oberflächlich bis tief
Infiltration	meist keine	nur Dura	meist keine	Hirn/Ependym
Neurologische Symptome	rasch	langsam	rasch	meist langsam
Labor	(Tumormarker)	keine	Infektzeichen	keine

Tabelle 2 – Radiologisch-klinische Differentialdiagnose des zerebralen Rundherdes [1]

Dies spielt eine entscheidende Rolle, da es sich auch bei bekannter Tumorerkrankung bei einzelnen zerebralen Raumforderungen in bis zu 10 % der Fälle nicht um Metastasen handelt, was aus Tabelle 2 ersichtlich wird. Bei multipler Hirnmetastasierung oder schlechtem Allgemeinzustand des Patienten ist dies nicht zwangsläufig notwendig [1, 6].

Meningeome treten häufig duraständig auf und entwickeln aufgrund des meist sehr langsamen Tumorwachstums schleichend progredient eine neurologische Symptomatik.

Abszesse gehen oft mit generalisierten Entzündungen sowie schlechtem Allgemeinzustand einher und sind insgesamt viel seltener als Hirnmetastasen. Abszesse und Tumore können durch *diffusion weighted imaging* (DWI)-Sequenzen, welche die Diffusion von Wassermolekülen messen, dargestellt werden. Mithilfe von *apparent diffusion coefficient* (ADC)-Maps, welche ein Negativbild von den DWI-Sequenzen erstellen, können Tumore von Abszessen unterschieden werden. Glioblastome sind in der Bildgebung häufig infiltrativ und inhomogen wachsend sowie teilweise schwer von Metastasen zu unterscheiden und werden deswegen in vielen verschiedenen Studien dahingehend untersucht [1, 4, 6, 12].

2.3 Therapieoptionen

2.3.1 Allgemeine Einflussfaktoren

Die am häufigsten angewandten Therapieverfahren bei symptomatischen Hirnmetastasen sind die mikrochirurgische Resektion, die Radiochirurgie sowie die fraktionierte Strahlentherapie in Kombination mit systemischer Therapie in Form von Chemotherapie bzw. Hormon- oder Immuntherapie. Die primäre mikrochirurgische Resektion kommt vor allem bei gut zugänglichen singulären oder solitären symptomatischen Metastasen bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand zum Einsatz.

Bei der fraktionierten Strahlentherapie kann zwischen einer *whole brain radiation therapy* (WBRT) oder einer lokalen Bestrahlung der Metastase bzw. der Resektionshöhle unterschieden werden. Im Falle einer palliativen Situation des Patienten, wenn also keine kurative Therapie mehr möglich ist, kann eine rein

symptomatische Therapie (Steroide, Antiepileptika) erfolgen. Meistens werden verschiedene Therapieverfahren miteinander kombiniert [6].

Hirnmetastasen mit weit fortgeschrittener Grunderkrankung sind lebenslimitierend und ziehen bis dato keine kurative Therapie nach sich. Das vorrangige Ziel an dieser Stelle sollte eine Verlängerung der Überlebenszeit bzw. Verbesserung des klinischen Zustands mit Berücksichtigung der Funktionalität und Eloquenz sein. Um die für den Patienten beste Therapie wählen zu können, müssen mehrere Einflussfaktoren beachtet werden [1, 6, 7]. Die in Tabelle 3 dargestellte *Karnofsky performance status scale* (KPS) ist ein anerkanntes Instrument zur Angabe des Allgemeinzustandes eines Patienten, welcher bei der Therapiewahl eine wichtige Rolle spielt [1, 2, 6, 13].

100	Normal, keine Beschwerden, keine Krankheitszeichen
90	Fähig zu normaler Aktivität, geringe Symptome oder Krankheitszeichen
80	Normale Aktivität mit einiger Anstrengung möglich, deutliche Symptome
70	Sorgt für sich selbst, normale Aktivität nicht möglich, nicht arbeitsfähig
60	Benötigt gelegentlich fremde Hilfe, selbstständig in den meisten Bereichen
50	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40	Behindert, braucht qualifizierte Betreuung und Hilfe
30	Schwerbehindert, stationäre Behandlung erforderlich
20	Schwerkrank, intensive medizinische Behandlung erforderlich
10	Moribund, unaufhaltsamer körperlicher Zerfall
0	Tod

Tabelle 3 – Karnofsky-Index (= Karnofsky performance status scale) [13]

Bei einem schlechten präoperativen Allgemeinzustand und einem niedrigen KPS-Wert des Patienten ist eine Operation als invasive Therapie oft nicht sinnvoll. Grund dafür ist, dass diese Patienten aufgrund des schlechten klinischen Zustands nicht von einer Operation profitieren, nicht narkosefähig sind oder eine entsprechende Lagerung über einen Zeitraum von 20 Minuten oder länger für die Bestrahlung nicht tolerieren würden [1, 7]. Größe, Lage und Anzahl der Metastasen sowie die betroffenen Organsysteme spielen bei der Therapieentscheidung ebenso eine wichtige Rolle. Bei multipler Metastasierung oder schlecht zugänglichen Metastasen in eloquenten Hirnregionen werden vorwiegend strahlentherapeutische Therapieverfahren angewandt [2, 7]. Beispielsweise ist beim *small cell lung cancer* (SCLC) eine Ganzhirnbestrahlung mit Chemotherapie und keine Hirnoperation indiziert [2, 7]. Die endgültige Therapiewahl erweist sich also als sehr individuell und erfolgt immer in Zusammenschau der onkologischen Gesamtsituation.

2.3.2 Symptomatische Therapie

Die symptomatische Therapie gilt als Zusatzbehandlung zu einer Strahlen- oder chirurgischen Therapie oder wird als palliative Therapie angewandt. Es wird hierbei versucht durch Medikamentengabe die Prognose sowie die Lebensqualität der betroffenen Patienten zu verbessern.

Infolge eines Hirndruckanstiegs durch die Metastase und das sekundär induzierte Ödem kann es zur Massenverschiebung und Einklemmung von Teilen des Gehirns kommen. Kortikosteroide können den intrakraniellen Druck und damit das Risiko, an einer Einklemmung zu versterben, senken. Wegen der langen Halbwertszeit und des kleinen mineralkortikoiden Nebeneffekts bekommen die Patienten im Bedarfsfall Dexamethason [2, 7]. Dabei werden anfangs 4–8 mg Dexamethason per os verabreicht.

Jedoch werden Kortikosteroide immer zurückhaltender gegeben, da sie vor allem bei langanhaltender und hochdosierter Gabe auch nicht zu unterschätzende Nebenwirkungen nach sich ziehen. Es kann folglich bei Langzeiteinnahme ein Cushing-Syndrom, ein steroidinduzierter Diabetes oder eine hormonelle Störung wie Zyklusanomalien, Hirsutismus und Gynäkomastie auftreten. Aus diesem Grund sollten Kortikosteroide langsam gesteigert und bei erfolgreicher Behandlung ausschleichend wieder abgesetzt werden [2, 14]. Bei Patienten mit einer kleinen Hirnmetastase und ohne jegliche neurologische Symptomatik ist die Steroidtherapie nicht zielführend [7].

Epileptische Anfälle sind eine häufige und gefürchtete Komplikation bei Hirnmetastasen [2, 15, 16]. Bei ca. 20 bis 35 % aller Patienten mit Hirnmetastasen treten in Zusammenhang mit der Erkrankung Krampfanfälle auf [17]. Die Häufigkeit ist von vielen unterschiedlichen Faktoren wie Tumorart, Größe und Lokalisation abhängig [18]. Eine generelle Gabe von Antikonvulsiva zur Anfallsprophylaxe bei Patienten mit Hirnmetastasen wird jedoch nicht standardmäßig empfohlen [2, 18]. Antikonvulsiva reduzieren die Anfallshäufigkeit bei Patienten mit Hirnmetastasen nachgewiesenermaßen nicht signifikant [2, 15, 16, 18]. Sie besitzen darüber hinaus zahlreiche Nebenwirkungen, vor allem bei Patienten mit zerebralen Läsionen. Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital stimulieren den Metabolismus der Cytochrom-P450-Enzyme. Sie beschleunigen dadurch den Abbau von Kortikosteroiden und Chemotherapeutika wie Paclitaxel oder Cyclophosphamid und

reduzieren damit deren systemische Wirkung [2]. Auch postoperativ wurde keine prophylaktische Wirkung von Antiepileptika nachgewiesen [19]. Lamotrigin und Levetiracetam sind Mittel der ersten Wahl und können durch Gabapentin ergänzt werden [17]. Die Nebenwirkungen von Antikonvulsiva reichen von dermatologischen Veränderungen über Sedierung sowie Leberdysfunktionen bis hin zu Knochenmarksdepression.

2.3.3 Mikrochirurgische Resektion

Grundsätzlich zielt die mikrochirurgische Resektion darauf ab, die symptomatische Metastase im Ganzen und ohne Verletzung wichtiger neurologischer Strukturen zu entfernen. Folgende Einflussfaktoren stellen eine Indikation zur mikrochirurgischen Resektion dar:

Singuläre oder solitäre Metastasen, ein guter Allgemeinzustand, geringe neurologische Defizite, keine oder stabile (> 3 Monate) extrakranielle Tumormanifestationen, Metastasen strahlenresistenter Tumoren oder ein unbekannter Primärtumor. Weitere Faktoren sind eine neuroradiologisch nicht sicher als Metastase einzuordnende Läsion oder eine operativ gut zugängliche Läsion, eine raumfordernde (Durchmesser > 3 cm) oder eine symptomatische Metastase. Vor allem bei Hirndrucksymptomatik (auch bei multiplen Metastasen) und fehlendem hohem Risiko schwerer neurologischer Defizite durch die Operation sowie bei infratentoriellen Metastasen mit drohendem Verschlusshydrozephalus oder Hirnstammkompression ist die mikrochirurgische Resektion indiziert [20, 21, 22].

Vorteile einer Resektion sind hauptsächlich die histologische Diagnosesicherung und die schnelle Besserung der klinischen Symptomatik, die auf einem Masseneffekt beruht [2].

Zur Behandlung von radiologisch noch nicht manifesten Hirnmetastasen wird postoperativ hauptsächlich beim SCLC als zugrundeliegender Primärtumor eine adjuvante fraktionierte Ganzhirnbestrahlung durchgeführt. Dadurch erhofft man sich die Überlebenszeit der Patienten zu verlängern, was jedoch nicht immer gelingt [25]. Trotzdem werden durch die postoperative Ganzhirnbestrahlung häufig neurologische Symptome besser unter Kontrolle gehalten und das Risiko, an einem intrakraniellen

Rezidiv zu erkranken, reduziert [1, 25]. Komplikationen der chirurgischen Intervention werden unterteilt in allgemeine und spezielle Komplikationen. Allgemeine Komplikationen sind, wie bei allen Operationen, beispielsweise Infektionen, Blutungen, Thrombosen oder Wundheilungsstörungen. Spezielle Komplikationen bei der Resektion von Hirnmetastasen können, neben der Schädigung von Hirngewebe und neurologischen Symptomen, eine iatrogene Dissemination oder eine inkomplette Resektion sein [1].

2.4.4 Radiochirurgie

Die Radiochirurgie versucht durch einzelne, hohe, elektromagnetische Strahlendosen von 15-20 Gy mittels Linearbeschleuniger oder Gamma-Knife Methode das maligne Gewebe zu zerstören [1, 26, 27]. Dazu muss sich der Patient in einer immobil Position befinden und klinisch angefertigte MRT- und CT-Bilder müssen exakt auf den Patienten reproduziert werden, um möglichst das umliegende, nicht maligne Gewebe zu schonen. Anschließend kann durch ein spezielles Computersystem die Navigation der Strahlengeräte und dadurch die Destruktion des Tumors erfolgen [28]. Mittlerweile ist es möglich, das umliegende, nicht betroffene Gewebe gut zu schonen und durch eine nach außen steil abfallende Ionendosenkurve den Tumor mit einer Präzision von unter einem Millimeter genau zu bestrahlen [1, 7]. Bei folgenden klinischen Voraussetzungen soll laut Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Neurologie* (DGN) eine radiochirurgische Behandlung in Erwägung gezogen werden [6]:

- Singuläre oder solitäre zerebrale Metastase
- Oligometastasierung (2-4 Hirnmetastasen < 2,5 cm), auch zum Beispiel nach Resektion einer raumfordernden Metastase
- Keine oder stabile (> 3 Monate) extrakranielle Tumormanifestationen
- Kleine, tief gelegene Läsionen
- Operativ nicht gut zugängliche Läsionen, zum Beispiel Hirnstamm
- Geringer raumfordernder Effekt der Metastase (Durchmesser < 3 cm)
- Rezidiv einer Metastase nach Ganzhirnbestrahlung oder nach Operation
- Guter Allgemeinzustand
- Internistische Komorbidität

Die stereotaktische Radiotherapie hat sich vor allem bei einer Anzahl von drei bis fünf Metastasen sowie einem Volumen jeweils unter 3 cm^3 als sinnvoll erwiesen. Sie sollten ein Gesamtvolumen von 15 cm^3 nicht überschreiten [1, 26, 28]. Durch die hohe Strahlendosis entstehen inflammatorische und nekrotische Effekte sowie häufig ein Ödem, welches den Hirndruck erhöhen kann [26]. Deswegen sollten größere Läsionen und Schädigungen in eloquenten Arealen vor allem mit hypofraktionierter, stereotaktischer Radiochirurgie behandelt werden [1]. Dadurch kann bei 80-90 % der Patienten mit Hirnmetastasen eine lokale Tumorkontrolle sowie eine Abnahme der neurologischen Symptomatik erreicht und das Gesamtüberleben der Betroffenen verlängert werden [26, 28]. Auch Metastasen von radioresistenten Tumoren wie Melanomen, Nierenzellkarzinomen und Darmkarzinomen sprechen auf die stereotaktische Strahlentherapie an [23, 28]. Die Vorteile der stereotaktischen Radiochirurgie liegen in der minimalinvasiven Behandlungsmöglichkeit, in der kurzen Behandlungsdauer sowie in einer kurzen Verweildauer im Krankenhaus [27, 28].

2.4.5 Fraktionierte Ganzhirnbestrahlung

Die WBRT oder fraktionierte Ganzhirnbestrahlung ist ein Therapieverfahren, bei dem eine mehrfache, niedrigdosierte Bestrahlung des gesamten Gehirns erfolgt. Dadurch wird versucht, vor allem bei multipler Hirnmetastasierung und nicht operablen bzw. weit fortgeschrittenen Tumorstadien die Lebensqualität der Patienten zu erhalten. Die Bestrahlung erfolgt üblicherweise mit 30-36 Gy in 3-Gy-Einzelfraktionen bei fünf Fraktionen pro Woche. Sie umfasst das gesamte Gehirn, einschließlich der Schädelbasis sowie der basalen Zisternen. Bei höheren Einzelfraktionen steigt das Risiko der Neurotoxizität [6].

Kriterien für die primäre Strahlentherapie in Form der Ganzhirnbestrahlung sind zum einen multiple Hirnmetastasen, insbesondere bei hinsichtlich Chemotherapie weniger sensitiven Tumoren. Vier oder mehr Hirnmetastasen, die nicht für Operation oder Radiochirurgie oder deren Kombination in Frage kommen, indizieren ebenfalls den Einsatz der primären Strahlentherapie. Des Weiteren sind solitäre und singuläre Metastasen bei inoperabler Lokalisation bzw. allgemeiner Inoperabilität oder progredienten extrazerebralen Metastasen, gegebenenfalls in Kombination mit der Radiochirurgie, eine Indikation zur primären Strahlentherapie. Ein weiteres Kriterium

ist eine Lebenserwartung von unter drei Monaten, gegebenenfalls in Kombination mit Chemotherapie bei kleinzelligem Bronchialkarzinom oder Keimzelltumoren [6].

Der Einsatzbereich der fraktionierten Ganzhirnbestrahlung wird nochmals in primäre, adjuvante und prophylaktische Ganzhirnbestrahlung unterteilt [2]. Die primäre Ganzhirnbestrahlung wird hauptsächlich bei multipler Metastasierung durchgeführt. Man versucht durch die Bestrahlung die Progression von multiplen Hirnmetastasen aufzuhalten. Eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung erfolgt nach erfolgreicher operativer Entfernung oder stereotaktischer Radiochirurgie von solitären oder singulären Hirnmetastasen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die adjuvante Ganzhirnbestrahlung nicht zur Verbesserung des Gesamtüberlebens führt, sondern lediglich der lokalen Tumorkontrolle dient [1, 6, 28]. Die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung kann bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom in Kombination mit Chemotherapie das Auftreten von symptomatischen Hirnmetastasen verringern und die Überlebenszeit verlängern. Folgen einer Ganzhirnbestrahlung können Komplikationen wie Ödembildung, Müdigkeit oder später auch Neurotoxizität sein. Als Nebenwirkungen bei Langzeitüberlebenden der WBRT werden häufig kortikale Atrophien und Ventrikulomegalien, begleitet von Gedächtnisverlusten und Urininkontinenz beschrieben [2].

2.4.6 Chemotherapie

Die Chemotherapie wird bei Hirnmetastasierung als adjuvante Therapieform verwendet. Die Chemotherapie ist bei stark proliferierenden Primärtumoren, wie den Keimzelltumoren, dem Non-Hodgkin-Lymphom, dem malignen Melanom, dem SCLC oder dem Mammakarzinom gut mit der Strahlentherapie kombinierbar [1]. Dafür macht man sich die schnelle Tumorzellteilung zu Nutze, welche empfindlich auf die Zellzyklusveränderungen durch die Zytostatika reagiert. Die Ansprechrate von Hirnmetastasen auf Chemotherapie, ausgehend von einem kleinzelligen Bronchialkarzinom, liegt zwischen 21 % und 75 % [29]. Beim Brustkrebs sprechen zwischen 35 % und 60 % der Patienten mit Hirnmetastasen auf die Zytostatika an [30].

In zahlreichen Studien wurden die verschiedenen Zytostatika mit ihren jeweiligen Angriffspunkten, den sogenannten *targets*, im Zellzyklus getestet. Aktuell wird die *targeted Immuntherapie* beim SCLC durch *epidermal growth factor receptor* (EGFR)-

Inhibitoren wie Gefitinib und Erlotinib eingesetzt. Ein Primärtumor und zerebrale Metastasen sprechen meist auf die EGFR-Inhibitoren gut an. Zusätzlich lassen sich SCLC und Mammakarzinome mit Chemotherapie oder Rezeptortherapie behandeln [31]. Zur Behandlung von Melanomen wird der immunstimulierende *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4) Antikörper Ipilimumab eingesetzt. Dieser wirkt als Verstärker der T-Zellfunktion und erzeugt Tumorzelldestruktion durch Hemmung des inhibitorischen T-Zell-Oberflächenrezeptors CTLA-4. Dabei wurde auch eine Wirkung auf Hirnmetastasen beobachtet [32].

2.5 Prognose

Die Abschätzung des Gesamtüberlebens für Patienten mit Hirnmetastasen im klinischen Alltag ist sehr schwierig und hängt von vielen individuellen Einflussfaktoren ab. Oftmals sind die Prognosen nur Mittelwerte aus erfahrungsbasierten Studien und dienen somit nicht als individuelle Angabe für den jeweiligen Patienten. Das Überlebenszeitintervall von Patienten mit Hirnmetastasen ab Diagnosestellung beträgt im Durchschnitt einen bis sechs Monate [4, 6, 33]. Folgende klinische Parameter der Patienten gelten als Prädiktoren für ein längeres Überleben [4, 6, 33]:

- Fehlen extrakranieller Tumormanifestationen
- Kontrolle der Grunderkrankung
- Langes Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und Hirnmetastasierung
- Singuläre Hirnmetastase
- Hoher Wert auf der KPS
- Niedriges Alter
- Günstige Histologie des Primärtumors, zum Beispiel Keimzelltumor und Mammakarzinom

Die Wahl der Therapie wird stark von der erwarteten Prognose beeinflusst, weshalb eine Prognoseabschätzung mittels Scores vorgenommen wird [4, 6, 33]. Basierend auf den prädiktiven Faktoren wurden 1997 von der *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* Prognoseklassen von Patienten mit Hirnmetastasen gebildet. Gemäß der *Recursive Partitioning Analysis (RPA)* werden die Patienten in die RPA-Klassen I, II, und III eingeteilt. Dadurch konnte man die mediane Überlebenszeit der Patienten nach Ganzhirnbestrahlung angeben, was aus Tabelle 4 zu entnehmen ist [4, 6, 33].

RPA-Klasse	Prognostische Faktoren	Medianes Überleben
I	KPS \geq 70 Primärtumor kontrolliert Alter < 65 Nur Hirnmetastasen	7,1 Monate
II	Weder I noch III	4,2 Monate
III	KPS < 70	2,3 Monate

Tabelle 4 – RPA Einteilung [6]

In die RPA Klassifikation spielen der KPS-Wert des Patienten, die Kontrolle des Primärtumors, Hirnmetastasen als einzige Lokalisation von Metastasen sowie das Alter der Patienten ein.

Laut diesen Angaben betrug die mediane Überlebenszeit für die RPA-Klasse I 7,1 Monate, für die RPA-Klasse II 4,2 Monate und für die RPA-Klasse III 2,3 Monate [4, 6, 33]. Der RPA-Index ist einer der ersten und am einfachsten strukturierten Scores, welcher das Überleben von Patienten mit kürzlich neudiagnostizierter Hirnmetastasierung zusammenfasst.

Im Jahre 2008 wurde ein weiterer Score namens *Graded Prognostic Assessment* (GPA) eingeführt (Tabelle 5) [6, 34]. Dieser wurde anhand neuerer Studien angefertigt und beruht ebenfalls auf der Basis von Ganzhirnbestrahlung als Therapiemaßnahme. In die GPA-Scores spielen die Anzahl der Metastasen und nicht mehr die kontrollierte systemische Erkrankung als Parameter ein, da es zu schwierig ist, einen Standard für eine kontrollierte systemische Erkrankung festzulegen [6, 34, 35].

	Score		
	0	0,5	1
Alter	> 60	50 - 59	< 50
KPS	< 70	70 - 80	90-100
Zahl der Metastasen	> 3	2 - 3	1
Extrakranielle Metastasen	Ja		Nein

Tabelle 5 – GPA Einteilung [6]

Die medianen Überlebenszeiten betragen für einen GPA-Score bis eins 2,6 Monate, für einen GPA-Score von eineinhalb bis zweieinhalb 3,8 Monate, für einen GPA-Score von drei 6,9 Monate sowie für einen GPA-Score von dreieinhalb bis vier 11,0 Monate.

Im Jahre 2010 wurde zudem der GPA-Score durch *Primär-tumor-spezifische Indices* ergänzt und als *Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment* (DS-GPA) definiert [36, 37]. Der GPA wurde hierbei um den histologisch zugrundeliegenden Primärtumor erweitert. Zudem wurden signifikante tumorspezifische klinische Faktoren der

individuellen Diagnose zugeteilt. Demnach ist auch der histologische Ursprung der Hirnmetastasen prognostisch bedeutend und die klinischen Faktoren variieren je nach Primarius. Die Einteilung konnte in mehreren Studien validiert werden und wird aus Tabelle 6 ersichtlich [36, 37, 38, 39].

Punkte	0	0,5	1	2	3	4	Maximal
NSCLC/SCLC							4
Alter	> 60	50-60	< 50				
KPS	< 70	70-80	90-100				
Extrakranielle Metastasen	ja		nein				
Zahl der Hirnmetastasen	> 3	2-3	1				
Melanom/Nierenzellkarzinom							4
KPS	< 70		70-80	90-100			
Zahl der Hirnmetastasen	> 3		2-3	1			
Mamma/Gastrointestinaltumor							4
KPS	< 70		70	80	90	100	
Gesamtzahl der Punkte	0-1		1,5-2,5		3		3,5-4
Medianes Überleben (Monate)							
NSCLC	3,0		6,5		11,3		14,8
SCLC	2,8		5,3		9,6		17,0
Melanom	3,4		4,7		8,8		13,2
Nierenzellkarzinom	3,3		7,3		11,3		14,8
Mammakarzinom	6,1		9,4		16,9		18,7
Gastrointestinaler Tumor	3,1		4,4		6,9		13,5

Tabelle 6 – Diagnosespezifische prognostische Faktoren für neu diagnostizierte Hirnmetastasen und medianes Überleben in Monaten [4]

Der DS-GPA ermöglicht einen exakteren prädiktiven Wert und erlaubt eine genauere Prognoseabschätzung [38, 39]. Durch die unterschiedlichen Behandlungsoptionen in Bezug auf die individuellen klinischen Faktoren können ebenfalls immer genauere Überlebenszeittabellen erstellt werden [4]. Demnach hat das Mammakarzinom als Primärtumor eine bessere Prognose als vergleichsweise das maligne Melanom. Ein Grund dafür ist die bessere Differenzierbarkeit des Mammakarzinoms in verschiedene Subtypen und dadurch spezifischere Therapiemöglichkeiten im Sinne einer Rezeptor-Therapie.

3.0 Material und Methoden

Grundlage der Stichprobenerhebung waren Patienten der Klinik für Neurochirurgie am Klinikum rechts der Isar, Neuro-Kopf-Zentrum, die dort während eines Zeitraumes von acht Jahren und sieben Monaten, nämlich von April 2007 bis November des Jahres 2015 operativ behandelt wurden.

3.1 Patienten

Genauer erfasst die vorliegende Studie retrospektiv 419 Patienten, die aufgrund von zerebraler Hirnmetastasierung in der Klinik für Neurochirurgie im oben genannten Zeitraum reseziert wurden.

Die für die Studie relevanten klinischen Daten der Patienten wurden aus unserer elektronischen Datenbank (SAP-Suchanfrage) ermittelt. Fehlende Daten wurden entweder aus den archivierten Arztbriefen eruiert, aus dem Tumorregister ermittelt oder durch direkte telefonische Anfrage bei den behandelnden Onkologen oder Hausärzten ermittelt. Für den Überlebensstatus der Patienten wurde als Stichtag der 22.03.2019 festgelegt.

3.1.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien dieser Studie sind sowohl ein prä- als auch ein postoperatives MRT mit Kontrastmittel und *fluid-attenuated inversion recovery* (Flair)-Sequenzen. Darüber hinaus muss der Patient mindestens eine zerebrale Metastase vorweisen sowie sich einer Resektion der Metastase(n) unterzogen haben, welche einen histologischen Tumornachweis mit sich zog. In manchen Fällen (N = 29) wurde bei den Patienten zusätzlich zum MRT eine FET-PET-Bildgebung als Teil des klinischen Alltags angefertigt, welche ebenfalls analysiert wurde. Eingeschlossen in die Studie wurden alle Patienten mit diagnostizierter Hirnmetastasierung unabhängig vom Primärtumor sowie der Größe und Anzahl der Metastasen.

3.1.2 Ausschlusskriterien

93 der gescreenten Patienten wurden aufgrund bestimmter Ausschlusskriterien in der Studie nicht berücksichtigt und waren daher kein Teil der Gesamtstichprobe (N = 419).

Als Ausschlusskriterien galten der Nachweis eines hirneigenen Primärtumors oder ein fehlender Nachweis einer Hirnmetastase, eine unzureichende Bildgebung (fehlende MRT-Befunde), Patienten mit Herzschrittmachern oder anderen ferromagnetischen Implantaten im Kopf-Hals-Bereich sowie Patienten mit Klaustrophobie. Im Falle eines Tumorrezidivs mit erneuter Operation im Zeitraum der Datenerhebung wurde die Bildgebung separat analysiert und in der Auswertung als eigene Gruppe dargestellt.

3.1.3 Untersuchungskriterien

Zusätzlich wurden folgende klinische Daten der Patienten erhoben und in der Arbeit berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- KPS prä- und postoperativ
- Zeitpunkt der Erstdiagnose
- TNM-Klassifikation
- Anzahl und Lokalisation der Metastasen, insbesondere eloquente Lage
- Volumen der Metastasen in Flair, T1-Sequenzen mit Kontrastmittelgabe und FET-PET-Bildgebung
- Neoadjuvante Therapien
- Epileptische Anfälle prä- und postoperativ
- Zeitintervall zwischen Beginn der Therapie und lokalem Tumorprogress (progressionsfreies Intervall)
- Endpunkt: Stichtag der Erhebung oder Todeszeitpunkt

Es existierten keine Altersbegrenzung zur Studienteilnahme sowie keine Einschränkungen hinsichtlich Komorbiditäten oder Zweittumornachweis. Durch eine frühe postoperative MRT innerhalb der ersten 48 Stunden wurde eine Verlaufskontrolle zum Ausschluss eines Tumorrestes durchgeführt. Dabei wurde zwischen einer Komplet- und einer subtotalen Resektion unterschieden. Die Kompletresektion bedeutete hierbei, dass bildmorphologisch kein Tumorrest diagnostiziert wurde, wohingegen bei der subtotalen Resektion noch an der Resektionshöhle unmittelbar angrenzendes Tumorgewebe nachgewiesen werden konnte.

3.2 Bildgebung

3.2.1 MRT

Die MRT-Bildgebung wurde bei den Patienten immer vor und nach dem geplanten neurochirurgischen Eingriff durchgeführt. Alle Patienten (N = 419) wurden mittels MRT untersucht. Es wurde ein 3T-MR-Scanner der Marke Philips (Modell: Achieva 3T, Philips Medical Systems, Amsterdam, Niederlande) oder Siemens (Verio/Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) verwendet. Zur Kontrastverstärkung der T1-gewichteten Bilder wurde das Kontrastmittel Magnograf (MaRoTrast, Jena, Deutschland) verwendet, das intravenös in einer Dosis von 0,2 ml/kg, 1 ml/kg Körpergewicht verabreicht wurde. Dafür wurde ein für MRT-Untersuchungen gängiges Kontrastmittelinjektionssystem (Spectris Solaris EP, Siemens Medical, Erlangen, Deutschland) verwendet.

Im Rahmen der MRT kann man grundsätzlich zwischen T1- und T2-gewichteten Aufnahmen unterscheiden. Jede MRT-Untersuchung umfasste T1- und T2-gewichtete Bilder, welche in drei Schichtebenen erstellt wurden.

3.2.1.1 T1/T2-Sequenz

Die T1-gewichteten Aufnahmen zeigen eine gute Ortsauflösung, aber einen geringeren Gewebekontrast. Fett und Gadolinium (MRT-Kontrastmittel) haben dabei eine hohe Signalintensität und erscheinen hell. Luft, Blut und flüssigkeitsgefüllte Strukturen dagegen haben eine niedrige Signalintensität und lassen sich eher dunkel darstellen [40].

Die T2-gewichteten Aufnahmen verdeutlichen einen sehr guten Gewebekontrast. In der T2-Gewichtung stellen sich Flüssigkeiten hell dar. Dadurch dient sie vor allem zur Diagnostik von Ödemen und Ergussbildungen, aber auch zur Unterscheidung von Zysten und soliden Tumoren. Das Muskelgewebe stellt sich mit einer geringen Signalintensität dar [40]. Eine Kontrastmittelaufnahme durch Gadolinium zeigt sich hauptsächlich im T1-gewichteten Bild und führt zu einer Kontrastverstärkung eines verdächtigen Befundes gegenüber dem Signal von Muskeln, Knochen oder Hirngewebe. Hirnmetastasen verursachen häufig eine Blut-Hirn-Schrankenstörung aufgrund von pathologischen Gefäßproliferaten. Angrenzend an der zentralen Nekrosezone lassen sie sich am besten im T1-gewichteten MRT mittels

Kontrastmittelaufnahme darstellen. In der T2-Bildgebung zeigt sich bei cerebraler Metastasierung meistens ein ausgedehntes perifokales Hirnödem.

3.2.1.2 Flair-Sequenz

Die Flair-Sequenz ist eine Spinecho-Sequenz, welche durch lange Inversionszeiten absichtlich spezielle Gewebesignale unterdrückt. Das MRT-Signal freier Flüssigkeit stellt sich in der Flair-Sequenz schwarz im Bild dar und ermöglicht so das Abgrenzen von paraventrikulären Läsionen, die sonst aufgrund homogener heller MRT-Signale nicht klar abgrenzbar wären. Für den Flair-Datensatz wurden ebenfalls die oben genannten Geräte verwendet und diese später ausgewertet [40].

3.2.2 FET-PET

Die PET erfasst Gewebearten auf funktionelle Weise und ist ein weiteres diagnostisches Verfahren zur Darstellung von Hirnmetastasen. Das Wirkprinzip beruht auf dem erhöhten Metabolismus bestimmter chemischer Stoffe. Beispielsweise werden Aminosäuren oder Glukosen vermehrt von malignen Zellen aufgenommen und verstoffwechselt. Bei ^{18}F -Fluorethyltyrosin (FET) handelt es sich um eine schwach radioaktiv markierte Aminosäure. Beim FET-PET wird die radioaktiv markierte Aminosäure FET vermehrt in stoffwechselaktiven bzw. malignen Arealen im Gehirn sichtbar und ermöglicht eine bessere Darstellung und Abgrenzung der malignen Läsionen. Dies kann besonders in der Nachsorge zur Unterscheidung von Progression oder Pseudoprogression bzw. Strahlennekrose von entscheidender Bedeutung sein [23].

In der vorliegenden Studie erhielten 29 Patienten zusätzlich eine FET-PET im Rahmen der klinischen Diagnostik. Es wurde ein Biograph 64 PET/CT-Scanner der Firma Siemens verwendet. Die Untersuchungen wurden immer vor dem neurochirurgischen Eingriff durchgeführt. Vor dem Scan mussten alle Patienten mindestens vier Stunden nüchtern bleiben, um ein metabolisches Gleichgewicht bestmöglich zu standardisieren und die physiologische FET-Anreicherung im restlichen Körper zu reduzieren. Diabetiker mussten sich im Zustand der Euglykämie vor der Bildgebung befinden. Die Schnittbilder wurden vom gesamten Schädel durchgeführt. Die intravenöse Applikation der Targetdosis von 185 MBq FET wurde nach einem 15-minütigen Transmissionsscan verabreicht. Der PET-Scan wurde 30 Minuten nach der Injektion

des Kontrastmittels (128 x 128 Matrix) durchgeführt. Der PET-Scanner generierte 63 zusammenhängende transaxiale Bilder, von denen jedes 15,5 cm des axialen Feldes beinhaltet. Für die Korrektur von Streuung, radioaktivem Zerfall und Abschwächung wurde ein Hann-Filter (Hann 4.9) verwendet. Die PET-Bilder wurden durch gefilterte Rückprojektion rekonstruiert.

3.3 Datenanalyse

Vor der Ausmessung des Volumens wurden die präoperativen und postoperativen MRT-Bilder von den Kollegen aus der Radiologie ausgewertet. Dabei wurden zerebrale Metastasen, deren Anzahl und Lage identifiziert sowie Tumorreste in der postoperativen MRT-Bildgebung gesondert ausgemessen. Die histologische Sicherung erfolgte direkt durch die neurochirurgische Resektion oder durch eine Biopsie. Metastasen wurden präoperativ in der Bildgebung definiert als Raumforderungen mit tumorverdächtiger Form, mit auffälliger Signalabschwächung sowie mit pathologischer Anreicherung nach intravenöser Kontrastmittelgabe.

3.3.1 MRT-Volumen

Ziel dieser Studie war es, eine exakte Ausmessung aller intrazerebralen Metastasenvolumina vorzunehmen, wofür die MRT-Bilder und Flair-Daten in BrainLab iPlanNet 3.0 cranial planning software (BrainLAB AG, Feldkirchen, Deutschland) kombiniert wurden, vorzunehmen. Dabei wurde ein Segmentierungsverfahren gewählt, bei dem jede Schicht der MRT-Bildgebung separat bearbeitet wurde. Die Grenzen der Metastasen wurden mit einem Instrument manuell schichtweise selektiert. Nach manueller Segmentierung aller Schichten konnte das Metastasenvolumen mithilfe von BrainLab iPlanNet 3.0 cranial planning software bestimmt werden. Im Falle von multipler Metastasierung wurden die Metastasen unterteilt in Kategorie *operiert* und *nicht operiert*. Anschließend wurden auch die Volumina der nicht operierten Metastasen bestimmt.

3.3.1.1 T1/T2-Volumen

Das T1/T2-Volumen beinhaltet das kontrastmittelaufnehmende hyperintense Areal und das nicht anreichernde Areal der Metastase (nekrotisches Gewebe). Dieses

Volumen wurde bei allen Metastasen der 419 Patienten bestimmt, sowohl präoperativ als auch postoperativ, falls ein Resttumor vorhanden war. Bei subtotalen Resektionen wurde der resezierte Tumoranteil ausgewertet.

3.3.1.2 Flair-Volumen

Im Flair-Datensatz bestimmte man das Volumen der Metastasen samt perifokalem Ödem mit der gleichen Methode und sparte dabei das kontrastmittelaufnehmende Areal der Metastase nicht aus. Abbildung 1 zeigt, wie das Flair-Volumen (gelb) und das KM-Volumen (rot) einer Metastase in axialer, sagittaler und coronarer T1-Sequenz in iPlanNet manuell schichtweise selektiert wurde.

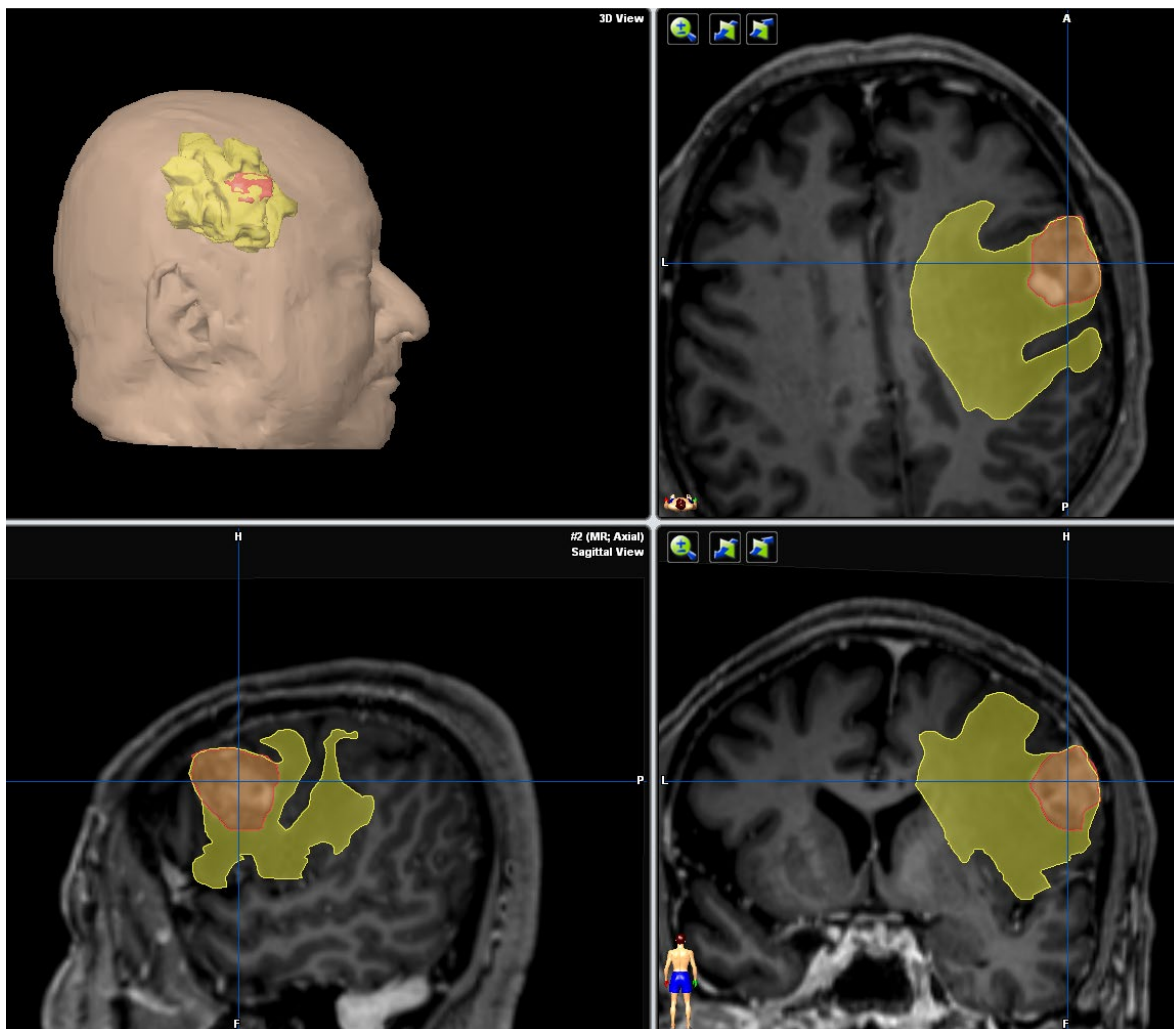


Abbildung 1 – Flair-Volumen (gelb) und KM-Volumen (rot) einer Metastase im 3D-Modell in axialer, sagittaler und coronarer T1-Sequenz in iPlanNet

Die postoperative Flair-Bildgebung wurde nicht gezielt ausgewertet, da durch die Operation das Ödem- und Blutvolumen im Hirn artifiziiell verändert sein kann. Somit ließ sich das Flair-Volumen mit dem T1/T2-Volumen präoperativ vergleichen und als

weiterer prognostischer Faktor hinsichtlich des Überlebens der Probanden analysieren.

3.3.2 FET-PET-Volumen

In 29 Fällen wurde neben den T1-Sequenzen mit Kontrastmittel und dem Flair-Datensatz auch eine FET-PET-Bildgebung durchgeführt. Diese wurde analog in BrainLAB 3.0 iPlanNet mit den MRT-Aufnahmen hochgeladen und anschließend das FET-PET-Volumen definiert. Zunächst wurde eine *region of interest* (ROI) in einer tumorfreien Region auf der kontralateralen Hemisphäre markiert. Dadurch kann die physiologische FET-Anreicherung im normalen Marklager gemessen werden. Um lediglich die Anreicherung der Metastase und nicht fälschlicherweise physiologisch FET-anreichernde Gehirnareale (ROI) zu erhalten, muss eine Mindestanreicherung für das Tumorgewebe festgelegt werden. Diese Mindestanreicherung nennt sich *tumor to background ratio* (TBR).

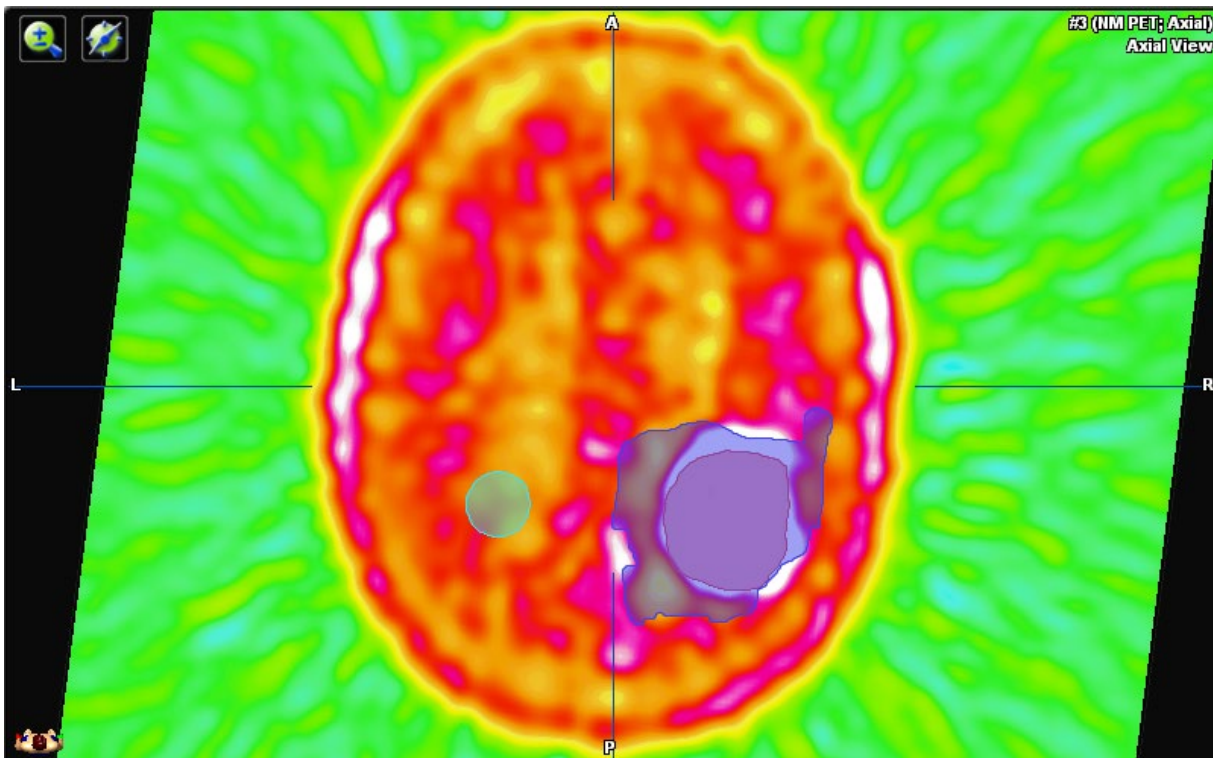


Abbildung 2 – ROI (grün), Flair-Volumen (blau), KM-Volumen (rot) sowie physiologische und pathologische FET-Anreicherung (weiß) vor Festlegung der $TBR > 1,6$ in axialer FET-PET-Bildgebung fusioniert mit MRT-Bildgebung in iPlanNet

Wählt man keine oder eine zu geringe TBR, werden versehentlich physiologisch anreichernde Hirnareale im Metastasenvolumen miteingerechnet, was in Abbildung 2 veranschaulicht wird. Wählt man die TBR dagegen zu hoch, werden bereits weniger

stark anreichernde Teile der Metastase nicht mehr in der Volumetrie erfasst. In vorherigen Studien konnte gezeigt werden, dass bei einer TBR > 1,6 das Metastasenvolumen am treffendsten dargestellt wird [23, 41].

Es gilt: **Tumor : Background (ROI) > 1,6.**

Zum besseren Verständnis kann man sich nun einen Filter über dem PET-Bild vorstellen, wodurch nur noch Areale mit einem FET-Anreicherungs Wert > 1,6 zu sehen sind. Um nun ausschließlich Metastasenvolumen zu erhalten, werden die physiologisch mehranreichernden Areale durch eine räumliche Begrenzung der Messung ausgeschlossen. Schließlich errechnet das Programm die Anreicherung und somit das FET-PET-Volumen der Metastase bei einer TBR > 1,6. Anschließend konnte dieses PET-Volumen mit den präoperativen Volumina in Flair und den T1-Sequenzen mit Kontrastmittel verglichen werden.

Zudem wurde das *standard uptake value* (SUV) der Metastasen mit Hilfe von BrainLab 3.0 iPlanNet ermittelt. Der SUV ist ein relativer Wert und bezieht die in einem Gewebevolumen der *volume of interest* (VOI) der jeweiligen Metastase erhaltenen minimalen, mittleren und maximalen Aktivitätswerte des Tracers auf die injizierte Aktivitätsmenge sowie auf das Körpergewicht des Patienten. Es gilt die Formel:

SUV = Mittlere Aktivität in der ROI : (Injizierte Dosis : Körpergewicht)

Die *Maximum SUV* (SUVmax), *Minimum SUV* (SUVmin) und *Average SUV* (SUVav) Aufnahme der Metastase bei einer TBR > 1,6 wurden automatisch berechnet und dokumentiert. Im Falle von multiplen zerebralen Metastasen wurden nur die Volumina der anreichernden Metastasen verglichen.

3.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS Statistics 25 (IBM, SPSS Inc.). Der Rangkorrelationskoeffizient zwischen dem RPA/GPA und den unterschiedlichen Hirnmetastasenvolumina wurde nach Spearman berechnet. Die Homogenität zwischen RPA/GPA und Ganzhirnbestrahlung sowie KPS prä-/postoperativ > 80 wurde mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test bestimmt. Die Korrelation zwischen RPA/GPA und der Anzahl der Metastasen sowie dem Primärtumor erfolgte mit dem Kruskal-Wallis-Test.

Mit Hilfe von Kaplan-Meier-Analysen wurde der Einfluss der KPS, des Primärtumors, des GPA sowie der präoperativen Epilepsie auf das Überleben der Patienten

untersucht. Mittels multivarianter Cox-Modelle wurden die Einflussfaktoren auf das Überleben der Patienten ermittelt. In diese Analyse mit einbezogen wurden die KPS, der RPA, der GPA, das Vorhandensein von epileptischen Anfällen, die Primärtumorart, die Anzahl der Hirnmetastasen sowie die Metastasenvolumina in T1-Sequenzen mit Kontrastmittel, Flair- und PET-Bildgebung.

In allen Analysen wurde das Signifikanzniveau mit einem p-Wert von $< 0,05$ als statistisch signifikant definiert.

3.5 Ethik

Diese retrospektive Studie wurde vom Ethikkomitee Klinikum rechts der Isar München zugelassen und nach den zugehörigen Standards der Deklaration von Helsinki von 1964 und deren späteren Änderungen durchgeführt. Eine Zustimmung (mündlich oder schriftlich) der Patienten zur Verwendung ihrer zugehörigen Bildgebung für die vorliegende Studie war laut des Ethikkomitees nicht nötig. Alle Daten wurden während der gesamten Durchführung anonym gehandhabt und ausgewertet. Es wurden nur Daten verwendet, die im klinischen Alltag erhoben wurden.

4.0 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Alter, Geschlecht und Überlebensstatus der Patienten

Es wurden 419 Patienten, 195 Männer (46,54 %) und 224 Frauen (53,46 %), welche aufgrund von Hirnmetastasen am Neuro-Kopf-Zentrum München im Zeitraum von 2007 bis 2015 operiert wurden, eingeschlossen. Das Erkrankungsalter lag zwischen 21 und 96 Jahren bei einem medianen Alter von 66 Jahren.

Zum Überlebensstatus der Patienten ließen sich zum Endzeitpunkt der Studie folgenden Daten ermitteln: 19,71 % (N = 89) der Patienten lebten noch und 80,29 % (N = 330) der Patienten waren bis zum Stichtag am 22.03.2019 verstorben. Tabelle 7 stellt die Charakteristika der Patienten in Abhängigkeit von Geschlecht und Überlebensstatus dar.

Patienten	Anzahl (N)	Prozent (%)
Männer	195	46,54
Frauen	224	53,46
Lebend (am 22.03.2019)	89	19,71
Tot (am 22.03.2019)	330	80,29
Total	419	100,00

Tabelle 7 – Geschlecht und Überlebensstatus der Patienten

4.1.2 KPS, RPA und GPA der Patienten

Der präoperative KPS-Wert der Patienten betrug durchschnittlich 76 %, die postoperative KPS der Patienten lag im Median bei 69 %.

Bei der Einteilung in die drei RPA-Klassen, welche die Überlebenszeit der Patienten angeben sollen (Kapitel 2.5), befanden sich 31,26 % (N = 131) der Patienten in Gruppe I, 39,14 % (N = 164) der Patienten in Gruppe II und 29,59 % (N = 124) der Patienten in Gruppe III. Tabelle 8 veranschaulicht die Einteilung der Patienten in die drei RPA-Klassen noch einmal deutlicher.

Bei der Einteilung des GPA-Scores wiesen 15,75 % (N = 66) der Patienten einen Score ≤ 1 auf, 54,65 % (N = 229) der Patienten einen Score 1,5-2 sowie 28,64 % (N = 120) den Score 2,5-3 und 0,95 % (N = 4) den Score > 3 auf.

RPA	Anzahl (N)	Prozent (%)
1	131	31,26
2	164	39,14
3	124	29,59
Total	419	100,00

Tabelle 8 – RPA-Klasse der Patienten

GPA	Anzahl (N)	Prozent (%)
≤ 1	66	15,75
1,5 - 2	229	54,65
2,5 - 3	120	28,64
> 3	4	0,95
Total	419	100,00

Tabelle 9 – GPA-Score der Patienten

Somit waren die meisten Patienten in der RPA-Klasse 2 oder hatten einen GPA-Score von 1,5-2.

4.1.3 Epilepsie und Vorbehandlung der Patienten

Insgesamt ist bei 33,17 % (N = 139) der Patienten präoperativ ein epileptischer Anfall beschrieben. Postoperativ hatten 31,03 % (N = 130) der Probanden einen epileptischen Anfall. Tabelle 10 liefert eine genaue Einteilung der Epilepsie und Vorbehandlung der Patienten.

Epilepsie und Vorbehandlung	Prozent (%)	Anzahl (N)
Epilepsie prä-OP	33,17	139
Epilepsie post-OP	31,03	130
Antiepileptika prä-OP	33,89	142
Chemotherapie prä-OP	77,09	323
Ganzhirnbestrahlung prä-OP	14,56	61
Immuntherapie prä-OP	29,59	124
Hormontherapie prä-OP	26,73	112

Tabelle 10 – Epilepsie und Vorbehandlung der Patienten

Die Vorbehandlung durch die Gabe von Antiepileptika, einer Chemotherapie, WBRT, Immuntherapie oder Hormontherapie war in der Gesamtstichprobe sehr unterschiedlich. Antiepileptika wurden bei 33,89 % (N = 142) der Patienten verabreicht und 77,09 % (N = 329) der Patienten wurden präoperativ mit einer Chemotherapie behandelt. Eine präoperative Ganzhirnbestrahlung erfolgte in 14,56 % (N = 61) der Fälle. Präoperativ wurde bei 29,59 % (N = 124) der Patienten eine Immuntherapie und bei 26,73 % (N = 112) der Patienten eine Hormontherapie durchgeführt.

4.1.4 Überlebensintervalle der Patienten

Um den Überlebenszeitraum der Patienten genauer zu analysieren, wurden aus entsprechenden individuellen Daten folgende Zeitintervalle festgelegt:

Überlebensintervall 1: Erstdiagnose operierte Metastase bis lokale Progression

Überlebensintervall 2: OP-Datum bis lokale Progression

Überlebensintervall 3: Erstdiagnose operierte Metastase bis Tod/letzter Kontakt

Überlebensintervall 4: Erstdiagnose Tumorerkrankung bis Tod/letzter Kontakt

Überlebensintervall 5: Erstdiagnose Tumorerkrankung bis lokale Progression

Das Überlebensintervall 1 beschreibt die Zeit von der Diagnose der operierten Metastase bis zur lokalen Progression der Hirnmetastasierung. Die lokale Progression beschreibt ein Rezidiv der operierten Metastase, welches in der Nachversorgung der Patienten festgestellt wurde. Das mediane Überleben der Patienten für das Überlebensintervall 1 lag bei 10,86 (17,29 SD) Monaten.

Das Überlebensintervall 2 beschreibt die Zeit von der Operation der Metastase zur lokalen Progression der Hirnmetastasierung. Das mediane Überleben der Patienten für das Überlebensintervall 2 lag bei 10,82 (17,38 SD) Monaten.

Das Überlebensintervall 3 beschreibt die Zeit von der Diagnose der operierten Metastase bis zum Tod. Das mediane Überleben der Patienten für das Überlebensintervall 3 lag bei 12,43 (15,36 SD) Monaten.

Das Überlebensintervall 4 beschreibt die Zeit von der Diagnose des Primärtumors bis zum Tod. Das mediane Überleben der Patienten für das Überlebensintervall 4 lag bei 48,92 (50,63 SD) Monaten.

Das Überlebensintervall 5 beschreibt die Zeit von der Diagnose des Primärtumors bis zur lokalen Progression der Hirnmetastasierung. Das mediane Überleben der Patienten dieses Überlebensintervalls lag bei 54,33 (54,51 SD) Monaten. In unserem Patientenkollektiv sind somit Überlebensintervall 4 und 5 am längsten. Die größten Standardabweichungen (SD) der Überlebensintervalle lassen sich ebenfalls in den Überlebensintervallen 4 und 5 herausstellen, gefolgt von Überlebensintervall 2, 1 und 3. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Überlebensintervalle 3-5 gelegt, da diese am besten das Gesamtüberleben bzw. den progressionsfreien Zeitraum erfassen.

4.2 Krankheitscharakteristika

4.2.1 Zugrundeliegender Primärtumor und Lokalisation der Hirnmetastase

Tabelle 11 zeigt das Auftreten der zugrundeliegenden Primärtumore der Betroffenen. Der häufigste zugrundeliegende Primärtumor der Probanden war in 17,18 % (N = 72) der Fälle ein *non-small cell lung cancer (NSCLC)*, in 17,90 % (N = 75) ein Mammakarzinom und in 40,57 % (N = 170) der Fälle ein anderer Tumor.

Primärtumor	Anzahl (N)	Prozent (%)
NSCLC	72	17,18
SCLC	10	2,39
Mammakarzinom	75	17,90
Kolorektaler Tumor	36	8,59
Melanom	56	13,37
Anderer Tumor	170	40,57
NSCLC und Mamma	1	0,24
NSCLC und Kolorektal	1	0,24
Total	419	100,00

Tabelle 11 – Zugrundeliegender Primärtumor der Patienten

Die Lokalisation der Hirnmetastasen wurde in sieben verschiedene Areale unterteilt. Frontale Hirnmetastasen zeigten sich bei 25,8 % (N = 108) der Patienten, temporale

hingegen bei 8,1 % (N = 34). Präzentrale Metastasen zeigten sich bei 4,8 % (N = 20) der Patienten und zentrale Metastasen bei 7,6 % (N = 32). Bei 8,1 % (N = 34) unserer Patienten konnten postzentrale Metastasen, bei 44,4 % (N = 186) der Patienten zerebelläre Metastasen sowie bei 1,2 % (N = 5) der Patienten unmittelbar subkortikal liegende Metastasen nachgewiesen werden.

4.2.2 Anzahl der Hirnmetastasen und systemische Metastasierung

Die Anzahl der Hirnmetastasen wurden in drei Gruppen eingeteilt. Zur ersten Gruppe zählten Patienten mit einer solitären Hirnmetastase 41,53 % (N = 174). In der zweiten Gruppe wurden Probanden mit zwei bis drei Hirnmetastasen 21,48 % (N = 90) und in der dritten Gruppe mit mehr als drei Hirnmetastasen 36,99 % (N = 155) zusammengefasst.

Die systemische Metastasierung wurde nach der Anzahl der infiltrierten Organsysteme eingeteilt. Bei 3,58 % (N = 15) der Patienten war lediglich ein Organsystem betroffen, bei 50,12 % (N = 210) zwei Organsysteme und bei 46,30 % (N = 194) drei verschiedene Organsysteme.

4.2.3 Volumina der Hirnmetastasen

4.2.3.1 MRT-Volumen

Tabelle 12 gibt eine Übersicht über die drei verschiedenen Bildmodalitäten mit ihrer jeweiligen Spanne der Volumina sowie dem zugehörigen Median.

Das Volumen der Hirnmetastasen der Patienten in den T1-Sequenzen mit Kontrastmittel lag im Median bei 19,71 cm³. Das Volumen der Hirnmetastasen in den Flair Aufnahmen lag im Median bei 79,38 cm³.

4.2.3.2 FET-PET-Volumen

Das FET-PET-Volumen der Hirnmetastasen der 29 Patienten mit FET-PET-Aufnahmen lag im Median bei 0,87 cm³.

Sequenz	Spanne	Median
T1 mit Kontrastmittel	0,047 cm ³ und 186,975 cm ³	19,71 cm ³
Flair	0 cm ³ und 287,102 cm ³	79,38 cm ³
FET-PET	0 cm ³ und 56,872 cm ³	0,87 cm ³

Tabelle 12 – Volumina der Hirnmetastasen in den unterschiedlichen Sequenzen

4.3 Einflussfaktoren auf die Überlebensintervalle

4.3.1 Einfluss der postoperativen KPS

Der postoperative KPS-Wert der Patienten wurde in gleich 80 % und größer 80 % eingeteilt. In Abbildung 3 bis 5 sind die Kaplan-Meier-Analysen der postoperativen KPS in den Überlebensintervallen 3 bis 5 dargestellt.

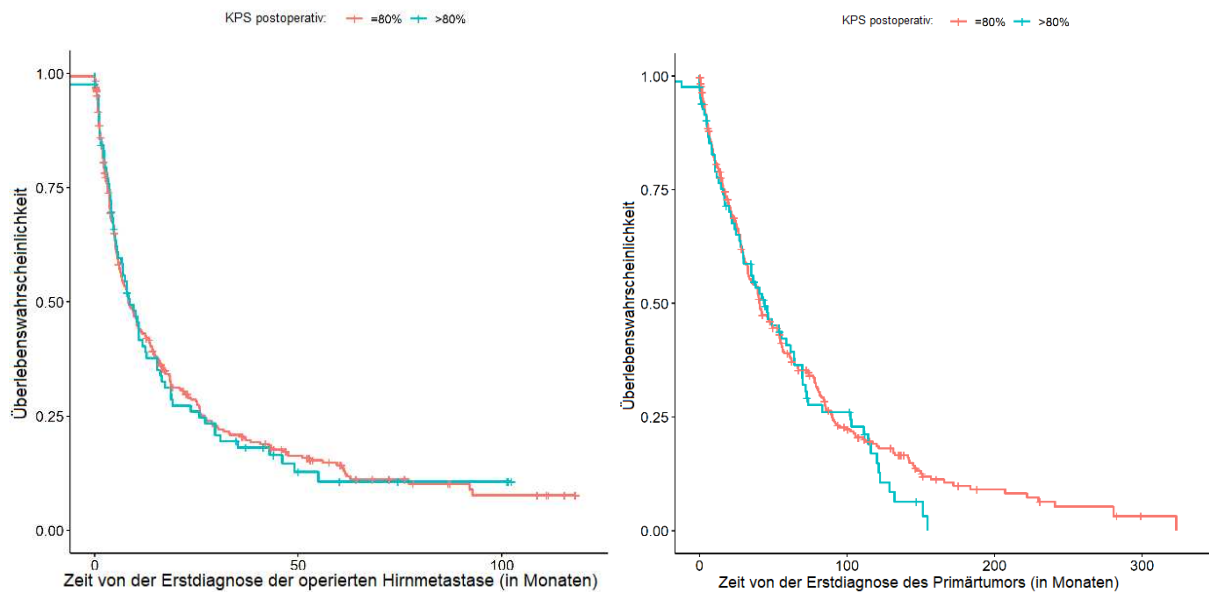


Abbildung 3 und 4 – Kaplan-Meier-Analyse der postoperativen KPS in den Überlebensintervallen 3 und 4

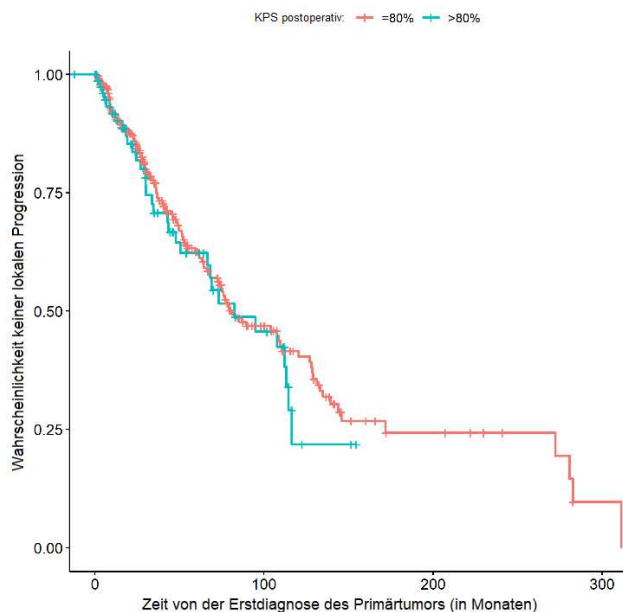


Abbildung 5 – Kaplan-Meier-Analyse der postoperativen KPS im Überlebensintervall 5

Bis zu einer Zeitspanne von 100 Monaten sind die beiden Kurven sehr ähnlich. Ein KPS-Wert von mehr als 80 % postoperativ geht mit einer höheren postoperativen Überlebenswahrscheinlichkeit einher.

4.3.2 Einfluss des GPA-Scores

In Tabelle 13 sind multivariante Cox-Modelle des GPA-Scores in den Überlebensintervallen 1-5 dargestellt. Des Weiteren können der Tabelle 13 die zugehörigen Medianwerte sowie p-Werte entnommen werden.

	ÜLI 1		ÜLI 2		ÜLI 3		ÜLI 4		ÜLI 5	
	HR [95%- CI]	p	HR [95%- CI]	p	HR [95%- CI]	p	HR [95%- CI]	p	HR [95%- CI]	p
GPA	0.75 [0.59- 0.97]	0.028*	0.75 [0.58- 0.96]	0.024*	0.91 [0.76 -1.08]	0.284	1.03 [0.86- 1.23]	0.758	0.89 [0.69- 1.15]	0.379

Tabelle 13 – Multivariate Cox-Modelle des GPA-Scores in den Überlebensintervallen 1-5

ÜLI 1: Erstdiagnose operierte Metastase bis lokale Progression, ÜLI 2: OP-Datum bis lokale Progression, ÜLI 3: Erstdiagnose operierte Metastase bis Tod/letzter Kontakt, ÜLI 4: Erstdiagnose Tumorerkrankung bis Tod/letzter Kontakt, ÜLI 5: Erstdiagnose Tumorerkrankung bis lokale Progression

In den Überlebensintervallen 1 und 2 stellt sich bei unserem Patientenkollektiv ein signifikanter Einfluss des GPA-Scores auf das postoperative Überleben heraus ($p = 0,028$ bzw. $p = 0,024$).

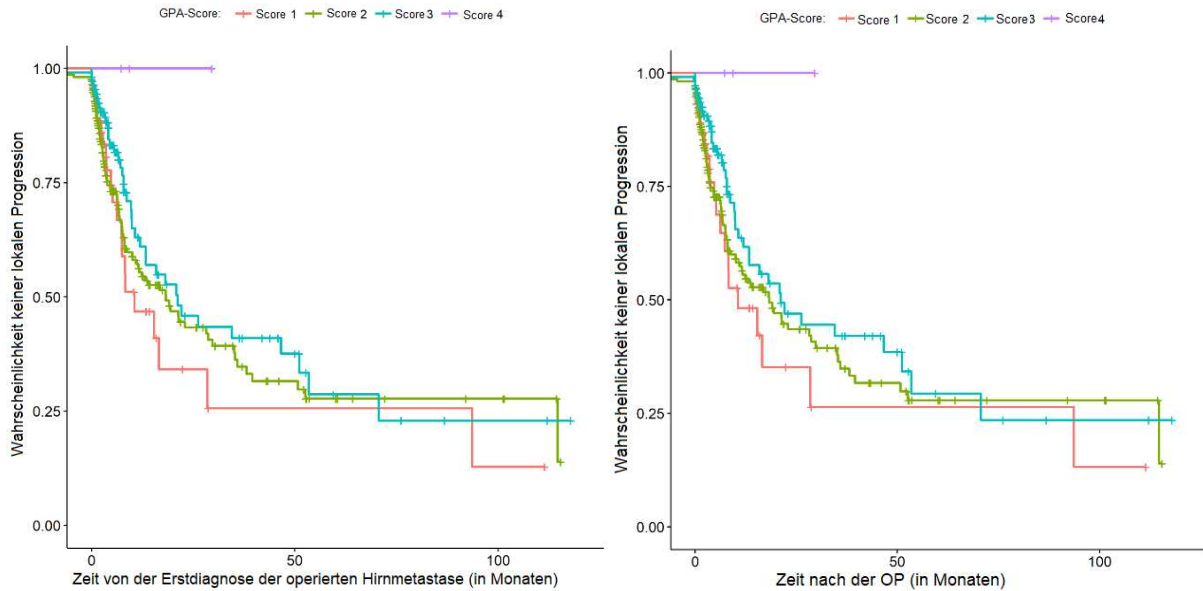


Abbildung 6 und 7 – Kaplan-Meier-Analyse des GPA-Scores in den Überlebensintervallen 1 und 2

Auffallend ist, dass in allen Überlebensintervallen ein GPA-Score von 3 mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit und somit einer geringeren Wahrscheinlichkeit der lokalen Progression einhergeht als ein GPA-Score von 2. Genauso besitzt ein GPA-Score von 2 eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit und folglich eine geringere Wahrscheinlichkeit der lokalen Progression als ein GPA-Score von 1.

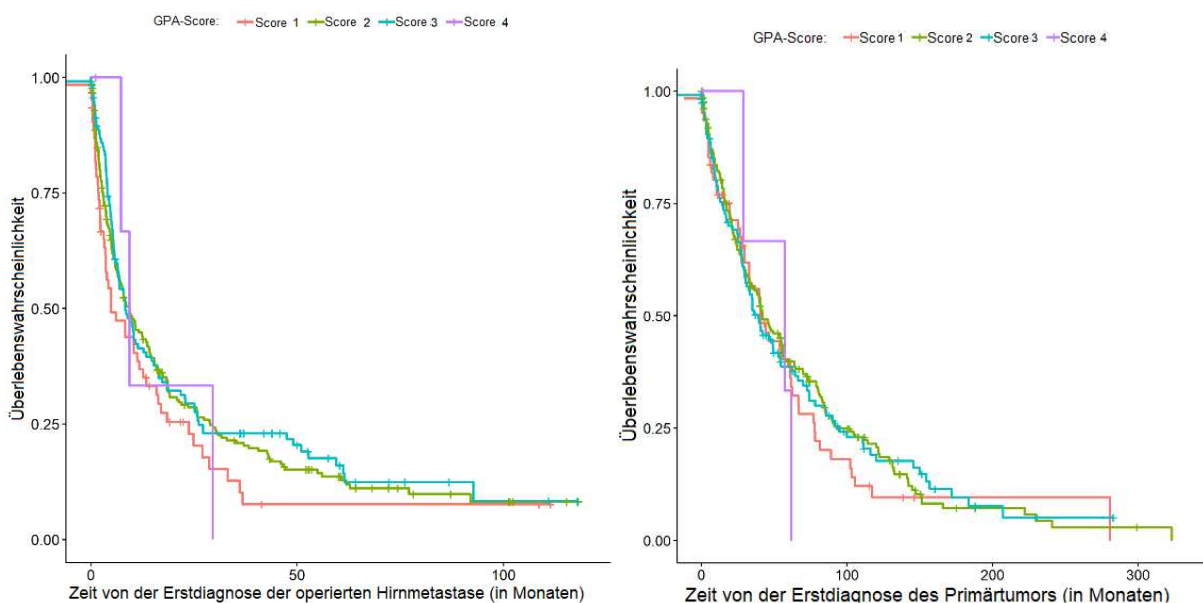


Abbildung 8 und 9 – Kaplan-Meier-Analyse des GPA-Scores in den Überlebensintervallen 3 und 4

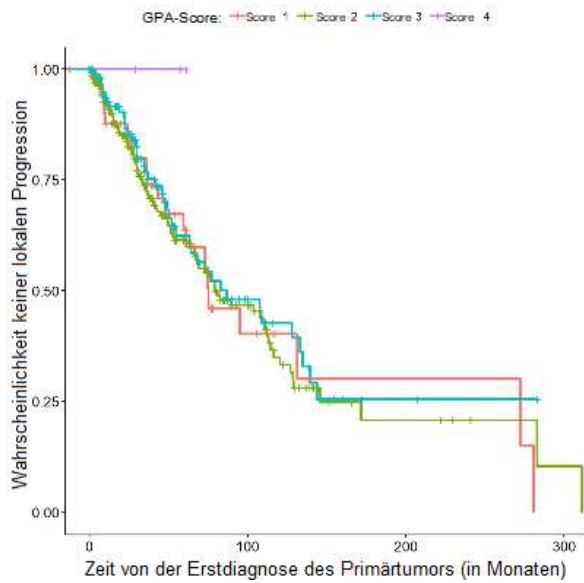


Abbildung 10 – Kaplan-Meier-Analyse des GPA-Scores im Überlebensintervall 5

4.3.3 Einfluss des Primärtumors

In Tabelle 14 werden multivariante Cox-Modelle des Primärtumors in den Überlebensintervallen 1-5 dargestellt.

	ÜLI 1		ÜLI 2		ÜLI 3		ÜLI 4		ÜLI 5	
	HR [95%- CI]	p	HR [95%- CI]	p	HR [95%- CI]	p	HR [95%- CI]	p	HR [95%- CI]	p
NSCLC	1.34 [0.47- 3.81]	0.588	1.09 [0.38- 3.11]	0.870	1.04 [0.5- 2.16]	0.924	1.27 [0.61- 2.65]	0.531	1.61 [0.56 - 4.62]	0.374
SCLC	0.85 [0.5- 1.45]	0.551	0.85 [0.5- 1.45]	0.549	0.87 [0.61- 1.24]	0.432	0.78 [0.54- 1.12]	0.180	0.74 [0.43 - 1.27]	0.268
Mamma- karzinom	0.85 [0.42- 1.76]	0.669	0.88 [0.43- 1.82]	0.735	0.91 [0.57- 1.43]	0.679	0.91 [0.58- 1.45]	0.700	0.85 [0.41 - 1.75]	0.652
Kolo- rektaler Tumor	1.02 [0.59- 1.76]	0.957	1.02 [0.59- 1.77]	0.942	0.87 [0.59- 1.28]	0.472	0.9 [0.61- 1.33]	0.587	1.03 [0.59- 1.81]	0.909
Melanom	0.80 [0.51- 1.24]	0.320	0.81 [0.52- 1.25]	0.341	0.73 [0.54- 0.99]	0.041*	0.78 [0.57- 1.06]	0.110	0.87 [0.55- 1.37]	0.540

Tabelle 14 – Multivariate Cox-Modelle des Primärtumors in den Überlebensintervallen 1-5

NSCLC, SCLC, Mammakarzinom, kolorektaler Tumor und Melanom als Primären werden jeweils auf signifikanten Einfluss auf die Überlebensintervalle 1-5 geprüft. Bei

unserem Patientenkollektiv stellte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Melanomen und dem Überlebensintervall 3, also der Zeit von der Diagnose der Hirnmetastase bis zum Tod, heraus ($p = 0,041$). In den Abbildungen 11-13 sind die Kaplan-Meier-Analysen in den Überlebensintervallen 3-5 in Relation zu den unterschiedlichen Primärtumoren dargestellt. Demnach zeigt ein SCLC als Primärtumor in allen drei Überlebensintervallen die kürzeste Zeitspanne bis zum Tod bzw. zur lokalen Progression.

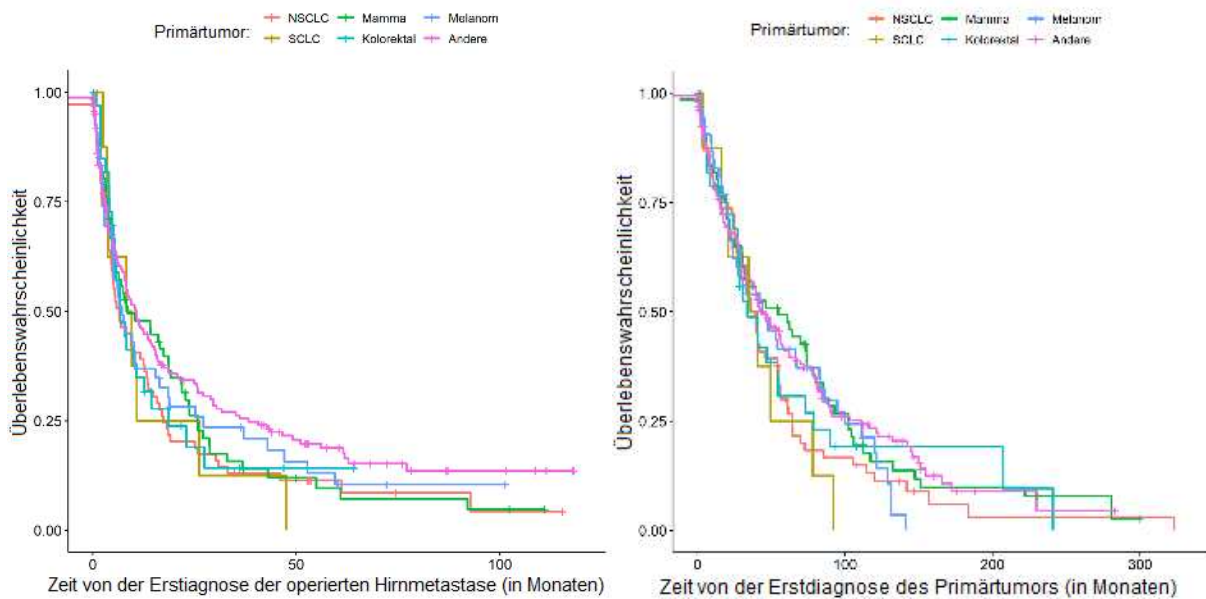


Abbildung 11 und 12 – Kaplan-Meier-Analyse des Primärtumors in den Überlebensintervallen 3 und 4

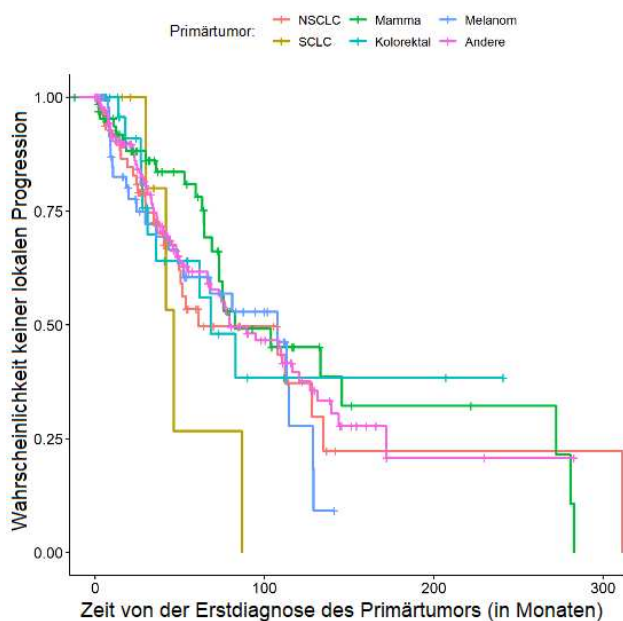


Abbildung 13 – Kaplan-Meier-Analyse des Primärtumors im Überlebensintervall 5

NSCLC, andere Tumore und Mammakarzinome hingegen sind die zugrundeliegenden Tumore, bei denen sich die Zeit bis zum Tod bzw. zur lokalen Progression als am längsten erweist. Die zugehörigen Medianwerte sowie p-Werte des Einflusses der Primärtumore auf die Überlebensintervalle 1-5 sind in Tabelle 14 aufgeführt.

4.3.4 Einfluss der Anzahl der Hirnmetastasen

In der nachfolgenden Tabelle 15 sind multivariante Cox-Modelle der Anzahl der Hirnmetastasen in den Überlebensintervallen 1-5 mit den jeweiligen Medianwerten und p-Werten abgebildet.

		ÜLI 1	p	ÜLI 2	p	ÜLI 3	p	ÜLI 4	p	ÜLI 5	p
		HR [95%- CI]		HR [95%- CI]		HR [95%- CI]		HR [95%- CI]		HR [95%- CI]	
Anzahl der Metas- tasen (N)	2-3	1.54 [0.99- 2.4]	0.057*	1.54 [0.99- 2.4]	0.058*	1.11 [0.83- 1.49]	0.477	1.28 [0.95- 1.71]	0.103	1.7 [1.09- 2.66]	0.020*
	> 3	1.41 [0.99- 2.01]	0.056*	1.44 [1.01- 2.05]	0.045*	0.91 [0.71- 1.17]	0.460	0.99 [0.77- 1.27]	0.947	1.51 [1.05- 2.15]	0.025*

Tabelle 15 – Multivariate Cox-Modelle der Anzahl der Hirnmetastasen in den Überlebensintervallen 1-5

ÜLI 1: Erstdiagnose operierte Metastase bis lokale Progression, ÜLI 2: OP-Datum bis lokale Progression, ÜLI 3: Erstdiagnose operierte Metastase bis Tod/letzter Kontakt, ÜLI 4: Erstdiagnose Tumorerkrankung bis Tod/letzter Kontakt, ÜLI 5: Erstdiagnose Tumorerkrankung bis lokale Progression

Das postoperative Überleben unserer Patienten korreliert mit der Anzahl der Hirnmetastasen signifikant, insbesondere in den Überlebensintervallen, welche bis zur lokalen Progression der Metastasierung reichen ($p = 0,02$ bis $p = 0,058$). In den Überlebensintervallen 3 und 4, welche bis zum Tod reichen, konnte kein signifikanter Einfluss in unserem Kollektiv eruiert werden ($p = 0,103$ bis $p = 0,947$).

4.3.5 Einfluss der Hirnmetastasenvolumina

Tabelle 16 stellt die multivarianten Cox-Modelle der Hirnmetastasenvolumina in den Überlebensintervallen 1-5 mit den zugehörigen Medianwerten und p-Werten dar. Für das Volumen der Metastasen in den T1-Sequenzen mit Kontrastmittel konnte kein

signifikanter Einfluss auf die Überlebensintervalle festgestellt werden ($p = 0,066$ bis $p = 0,783$). Für das Volumen der 29 Patienten mit FET-PET-Bildgebung konnte ebenfalls kein signifikanter Einfluss auf die Überlebensintervalle festgestellt werden ($p = 0,444$ bis $p = 0,657$).

	ÜLI 1		ÜLI 2		ÜLI 3		ÜLI 4		ÜLI 5	
	HR [95%- -CI]	p	HR [95%- -CI]	p	HR [95%- -CI]	p	HR [95%- -CI]	p	HR [95%- -CI]	p
KM Volumen (alle)	1 [1- 1.01]	0.226	1 [1- 1.01]	0.289	1 [1- 1.01]	0.783	1 [1- 1.01]	0.317	1.01 [1- 1.01]	0.066
Flair (alle)	1 [1- 1.01]	0.046*	1 [1- 1]	0.062	1 [1- 1]	0.096	1 [1- 1]	0.017*	1 [1- 1.01]	0.003*
PET (alle)	0.99 [0.95- 1.03]	0.657	0.99 [0.95- 1.03]	0.650	1.01 [0.99- 1.03]	0.444	1.01 [0.98- 1.03]	0.614	0.99 [0.94- 1.04]	0.633

Tabelle 16 – Multivariate Cox-Modelle der Hirnmetastasenvolumina in den Überlebensintervallen 1-5

Die Volumina der Metastasen in der Flair Bildgebung hingegen zeigen einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensintervalle, welche von der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung bis zur lokalen Progression sowie von der Erstdiagnose des Primärtumors bis zum Tod bzw. zur lokalen Progression reichen ($p = 0,046$, $p = 0,017$, $p = 0,003$).

	ÜLI 1	ÜLI 2	ÜLI 3	ÜLI 4	ÜLI 5
Cutoff	7.63	7.63	13.56	30.02	3.74
HR [95%- CI]	1.36 [0.97- 1.91]	1.36 [0.97- 1.90]	0.89 [0.7- 1.11]	1.21 [0.93- 1.58]	1.7 [1.12- 2.59]
p	0.076	0.077	0.304	0.152	0.012*

Tabelle 17 – Optimale Cutoffs für KM-Volumen und univariate Cox-Modelle in den Überlebensintervallen 1-5

ÜLI 1: Erstdiagnose operierte Metastase bis lokale Progression, ÜLI 2: OP-Datum bis lokale Progression, ÜLI 3: Erstdiagnose operierte Metastase bis Tod/letzter Kontakt, ÜLI 4: Erstdiagnose Tumorerkrankung bis Tod/letzter Kontakt, ÜLI 5: Erstdiagnose Tumorerkrankung bis lokale Progression

Tabelle 17 zeigt die optimalen Cutoffs des KM-Volumens in univariaten Cox-Modellen in den Überlebensintervallen 1-5. Für das Überlebensintervall 5 ergibt sich ein signifikanter Cutoff von $3,74 \text{ cm}^3$ ($p = 0,012$). Somit zeigt sich bei unserer Kohorte der stärkste signifikante Einfluss im Zeitintervall von der Erstdiagnose der

Tumorerkrankung bis zur lokalen Progression der Hirnmetastasierung bei einem KM-Volumen der Hirnmetastase von 3,74 cm³.

	ÜLI 1	ÜLI 2	ÜLI 3	ÜLI 4	ÜLI 5
Cutoff	48.17	48.17	120.43	120.43	122.23
HR [95%-CI]	1.39 [0.99-1.95]	1.38 [0.98-1.93]	1.33 [1.03-1.72]	1.65 [1.27-2.14]	1.96 [1.36-2.84]
p	0.058	0.064	0.027*	0.0002*	0.0003*

Tabelle 18 – Optimale Cutoffs für Flair-Volumen und univariate Cox-Modelle in den Überlebensintervallen 1-5

Tabelle 18 zeigt die optimalen Cutoffs des Flair-Volumens und univariate Cox-Modelle in den Überlebensintervallen 1-5. Es besteht der stärkste signifikante Einfluss auf das Zeitintervall von der Erstdiagnose der operierten Metastase bis zum Tod bei einem Flair-Volumen von 120,43 cm³ (p = 0,027). Zudem besteht der stärkste signifikante Einfluss auf das Zeitintervall von der Erstdiagnose der Tumorerkrankung bis zum Tod bzw. zur lokalen Progression bei einem präoperativen Flair-Volumen von 120,43 cm³ bzw. 122,23 cm³ (p = 0,0002, p = 0,0003).

4.4 Korrelierende und nicht korrelierende Faktoren von RPA und GPA

Tabelle 19 zeigt korrelierende und nicht korrelierende Faktoren von RPA und GPA mit den jeweiligen Medianwerten und p-Werten.

Das Flair-Volumen der Hirnmetastasen unseres Kollektivs korreliert hierbei signifikant mit dem GPA bei einem Korrelationskoeffizient von -0,136 (p = 0,006). Dies bedeutet, dass bei unseren Patienten ein geringeres Flair-Volumen der Hirnmetastasen mit einem niedrigeren GPA-Score einhergeht. Das Volumen in den T1-Sequenzen mit Kontrastmittel und das PET-Volumen zeigen keine signifikante Korrelation zu RPA oder GPA. Ebenfalls signifikant zum GPA korrelieren die WBRT, die Anzahl der Metastasen sowie der Primärtumor. Eine signifikante Korrelation mit RPA und GPA zeigen Epilepsie, KPS präoperativ > 80 und KPS postoperativ > 80 (p = < 0,0001 bis p = 0,020). Bei den untersuchten Probanden fiel das Vorhandensein einer symptomatischen Epilepsie mit einer höheren RPA-Klasse bzw. einem höheren RPA-Score und einem schlechterem Gesamtüberleben zusammen.

		RPA		GPA	
		Korrelationskoeffizient ¹⁾	p	Korrelationskoeffizient ¹⁾	p
KM Volumen (alle)		0.086	0.077	-0.071	0.149
Flair (alle)		0.081	0.099	-0.136	0.006*
PET (alle)		0.019	0.702	-0.078	0.112
		median, mean	p	median, mean	p
Ganzhirnbestrahlung		2, 2.0	0.152 ²⁾	2.0, 1.9	0.0002*²⁾
		2.0, 1.9		1.5, 1.6	
Anzahl Metastasen	1	2.0, 2.0	0.180 ³⁾	2.5, 2.3	< 0.0001*³⁾
	2-3	2.0, 1.9		2.0, 1.9	
	> 3	2.0, 1.9		2.0, 1.9	
Epilepsie prä OP		2.0, 1.9	0.007*²⁾	2.0, 1.9	0.020*²⁾
		2.0, 2.1		1.5, 1.8	
Epilepsie post OP		2.0, 1.9	0.007*²⁾	2.0, 2.0	0.008*²⁾
		2.0, 2.1		1.5, 1.8	
Karnofsky prä > 80		2.0, 2.2	< 0.0001*²⁾	1.5, 1.8	< 0.0001*²⁾
		1.0, 1.5		2.0, 2.2	
Karnofsky post > 80		2.0, 2.1	< 0.0001*²⁾	2.0, 1.8	< 0.0001*²⁾
		1.0, 1.4		2.0, 2.2	
Primärtumor	1	2.0, 2.0	0.122 ³⁾	2.0, 1.9	0.006*
	2	2.0, 2.1		2.5, 2.6	
	3	2.0, 2.1		2.5, 2.6	
	4	2.0, 2.1		2.5, 2.0	
	5	2.0, 2.2		2.0, 1.8	
	6	2.0, 2.1		2.0, 1.9	

Tabelle 19 – Korrelierende und nicht korrelierende Faktoren von RPA und GPA durch ¹⁾ Spearman, ²⁾ Mann-Whitney-U-Test, ³⁾ Kruskal-Wallis-Test

ÜLI 1: Erstdiagnose operierte Metastase bis lokale Progression, ÜLI 2: OP-Datum bis lokale Progression, ÜLI 3: Erstdiagnose operierte Metastase bis Tod/letzter Kontakt, ÜLI 4: Erstdiagnose Tumorerkrankung bis Tod/letzter Kontakt, ÜLI 5: Erstdiagnose Tumorerkrankung bis lokale Progression

5.0 Diskussion

5.1 Bezug zur Fragestellung

Die Prognoseabschätzung des Gesamtüberlebens für Patienten mit Hirnmetastasen im klinischen Alltag ist sehr schwierig und hängt von vielen persönlichen Einflussfaktoren ab. Oftmals sind die Prognosen nur Mittelwerte aus erfahrungsbasierten Studien und können somit keine individuelle Angabe für den Patienten sein. Hirnmetastasen stellen eine lebenslimitierende Erkrankung dar, die Prävalenz in unserer Gesellschaft ist steigend. Die Einschränkung der Lebensqualität der Patienten ist oft gravierend [1, 2, 4, 6]. Viele Studien haben sich bereits mit den verschiedenen Therapiemöglichkeiten, Einflussfaktoren und der Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen beschäftigt. Allerdings gibt es bisher nur wenige Erkenntnisse über den Einfluss des Tumorzvolumens, der Anzahl und Entität von Hirnmetastasen auf das progressionsfreie Überleben. Die klinische Datenanalyse von 419 Patienten soll zum einen bekannte prognostische Einflussfaktoren auf das Überleben bei Hirnmetastasierung prüfen und zum anderen neue spezielle Einflussfaktoren für die operative Therapie untersuchen. Unsere Studie ist eine der größten retrospektiven Analysen von Patienten aus nur einer einzigen Institution mit homogener Therapieform, der Operation der Hirnmetastasen.

Neben den gängigsten klinischen Faktoren legte diese Studie ein besonderes Augenmerk auf den Einfluss des Tumorzvolumens in der präoperativen MRT Bildgebung auf das postoperative Überleben.

Die vorliegende Studie hat die Überlebenszeit der operierten Patienten in fünf unterschiedliche Überlebensintervalle eingeteilt und hinsichtlich signifikanter prognostischer Faktoren untersucht.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Klinische Einflussfaktoren auf die Überlebensintervalle

Laut der *Deutschen Gesellschaft für Neurologie* nach Weller sowie der Studie von Gaspar et al. und der Arbeit von Nieder et al. beträgt die mediane Überlebenszeit von Patienten ab Diagnose der Hirnmetastasierung einen bis sechs Monate [6, 33, 39]. Jedoch wurde auch in mehreren Studien, beispielsweise in der Arbeit von Likhacheva

et al. ein medianes Überleben von 11,1 Monaten oder in der Arbeit von Pojskic et al. ein medianes Überleben von 19,2 Monaten beschrieben [38, 42]. In unserer Studie beträgt die mediane Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnose der Hirnmetastasierung bis zum Tod 12,43 Monate und ist somit ähnlich wie in der internationalen Fachliteratur dargestellt.

Um den Patienten die individuell beste Therapie zukommen zu lassen und eine möglichst präzise Prognose bezüglich des Überlebens abgeben zu können, wurden über die letzten Jahre mehrere prognostische Indizes erstellt. Signifikante prognostische Faktoren wurden in verschiedenen Studien evaluiert. Für die Ärzte sind sie ein wichtiges Instrument, um für die Patienten die individuell bestmögliche Therapie zu wählen. Für die Patienten sind sie wichtig, um eine Prognose bezüglich ihres Überlebens zu bekommen. Aus der Studie von Gaspar et al. entwickelte sich mit dem RPA einer der ersten wichtigen prognostischen Indizes. Er enthält die prognostischen Faktoren KPS, Kontrolle des Primärtumors, Alter und extrakranielle Metastasierung [33]. Die KPS konnte in den Forschungsarbeiten von Gaspar et al., Sperduto et al. und Likhacheva et al. als signifikanter prognostischer Faktor bestätigt werden [33, 34, 38].

In unserer Studie lag der präoperative KPS-Wert der Patienten im Median bei 76 %. Der postoperative KPS-Wert der Patienten lag im Durchschnitt bei 69 %. In den Abbildungen 3-5 ist dargestellt, dass ein höherer postoperativer KPS-Wert mit einem längeren Überleben in unserer Studie einhergeht. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus der retrospektiven Analyse von Likhacheva et al. (2012) in der eine präoperative KPS von ≤ 80 als prognostischer Einflussfaktor eruiert wurde [38]. Wir legten den Cutoff-Wert der präoperativen KPS mit 80 % fest, da sich der Großteil unserer Patienten in einem guten Allgemeinzustand befand. Folglich zeigten die Patienten mit einer postoperativen KPS = 80 bzw. einer KPS > 80 ähnliche Überlebenszeiten.

In vielen internationalen Studien wurden weitere Einflussfaktoren, wie beispielsweise das Alter oder die extrakranielle Metastasierung diskutiert. Gaspar et al. und die Arbeitsgruppe um Nieder et al. zeigten in ihrer Studie, dass ein niedriges Patientenalter als prognostisch günstiger Faktor gilt sowie eine hohe Anzahl an Metastasen als prognostisch ungünstig [33, 39]. Likhacheva und Kollegen konnten ebenso ab einem Alter von über 60 Jahren einen signifikanten Einfluss auf das Überleben herausarbeiten und validierten in ihrer Studie den RPA [38]. Unsere Kohorte zeigte

ebenso, dass das Patientenalter tendenziell einen Einfluss auf das postoperative Überleben hat.

Die Forschungsgruppe um Sperduto entwickelte im Jahre 2008 den GPA-Score [34]. In den GPA-Score gehen die Anzahl der Metastasen und nicht mehr die kontrollierte systemische Erkrankung bzw. die Kontrolle des Primärtumors als Parameter ein, da es zu schwierig ist, einen Standard dafür festzulegen. Die Arbeitsgruppen um Antoni et al. und Pojskic et al. validierten in ihren Studien den prognostischen Einfluss der GPA-Parameter somit auch den Parameter der Anzahl der Hirnmetastasen [36, 42].

In unserer Studie zeigten sich signifikante Ergebnisse für den Einfluss der Anzahl der Hirnmetastasen auf das postoperative Überleben. Bei Patienten mit zwei bis drei Hirnmetastasen (N = 90, 21,48 %) konnte ein signifikanter Einfluss auf die Überlebensintervalle 1, 2 und 5 beobachtet werden ($p = 0,057$, $p = 0,058$ und $p = 0,02$). Ebenso zeigte sich für Patienten mit mehr als drei Hirnmetastasen 36,99 % (N = 155) ein signifikanter Einfluss auf das Überlebensintervall 1, 2 und 5. ($p = 0,056$, $p = 0,045$, und $p = 0,025$). Die Anzahl an Hirnmetastasen hat folglich signifikanten Einfluss auf die Zeit von der Diagnose der Hirnmetastase, von der Diagnose der Tumorerkrankung sowie vom OP-Datum bis zur lokalen Progression. Dies sind genau jene Überlebensintervalle, welche als Endpunkt die lokale Progression des Tumors besitzen. Durch die Zunahme der Tumormasse nimmt die postoperative Überlebenszeit unserer Patienten ab. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von den Arbeitsgruppen um Antoni et al. und Pojskic et al. [36, 42].

Am häufigsten wurden Patienten mit GPA-Scores 1,5-2 in unserer Studie erfasst. Es wurde hierbei eine längere postoperative Überlebensdauer bei höherem GPA-Score beobachtet. Das postoperative Überleben unserer Patienten mit GPA Klasse 3 ist im Vergleich zu den Patienten mit GPA Klasse 1 zwar höher, jedoch unterscheidet es sich lediglich um wenige Monate. Speziell in den Abbildungen 7 und 8, welche den Zeitraum zwischen Erstdiagnose der operierten Metastase bzw. des Primärtumors und Tod darstellen, zeigt sich nur ein minimaler Unterschied zwischen den unterschiedlichen GPA-Klassen auf das Überleben. Der GPA-Index hatte bei unserem Patientenkollektiv einen signifikanten ($p = 0,028$ und $p = 0,024$) Einfluss auf die Überlebensintervalle 1 und 2 und somit speziell in den Zeitintervallen von der Diagnose der Hirnmetastase bzw. dem OP-Datum bis zur lokalen Progression.

Sperduto und Kollegen erweiterten den bis dahin geltenden GPA-Score um die Histologie des Primärtumors aufgrund von Problemen bei der individuell optimalen Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen. Sie untersuchten in einer multiinstitutionellen retrospektiven Kohorte von 4259 Patienten für den jeweiligen Primärtumor spezifische Einflussfaktoren und erstellten den DS-GPA [37]. Nieder et al. bestätigten in einer retrospektiven Analyse von 412 Patienten, dass für unterschiedliche Primärtumore der Hirnmetastasierung unterschiedliche Einflussfaktoren auf das Überleben signifikant waren [39]. Die Ergebnisse aus dieser Studie deckten sich mit den Ergebnissen der DS-GPA Studie von Sperduto, der DS-GPA wurde damit erstmals validiert. Demnach haben bei Patienten mit einem malignen Melanom oder einem Nierenzellkarzinom KPS und Anzahl der Hirnmetastasen einen signifikanten Einfluss. Für Bronchialkarzinome hingegen haben KPS, Anzahl der Hirnmetastasen, extrakranielle Metastasierung und Alter der Patienten einen signifikanten Einfluss. Bei Mammakarzinomen und gastrointestinalen Tumoren hat nur die KPS einen signifikanten Einfluss auf das Überleben [43].

Aus Tabelle 6 lässt sich entnehmen, dass das mediane Überleben bei Patienten mit einem Melanom als Primarius der Hirnmetastasierung und einem DS-GPA Score von 4 bei 13,2 Monaten liegt. Zum Vergleich liegt das mediane Überleben bei Patienten mit einem Mammakarzinom und gleichem DS-GPA Score bei 18,7 Monaten [4]. Dies sind nur Durchschnittswerte, welche nicht für jeden Patienten mit entsprechendem Primarius verallgemeinert werden können.

Die Patienten mit einem SCLC in unserer Studie hatten in allen fünf Überlebensintervallen die kürzeste Zeitspanne bis zum Tod bzw. zur lokalen Progression. NSCLC, andere Tumore und Mammakarzinome als Primarius hingegen sind diejenigen zugrundeliegenden Tumore, bei denen die Zeit bis zum Tod bzw. zur lokalen Progression am längsten war. Dies deckt sich mit der aktuellen Literatur und dem DS-GPA. Zudem konnten wir einen signifikanten Einfluss der Tumorhistologie auf das Überlebensintervall von der Diagnose der operierten Metastase bis zu Tod herausarbeiten ($p = 0,041$). Somit besteht auch in unserer Studie eine Assoziation zwischen Histologie und Überleben.

Doch auch der DS-GPA, der deutlich detaillierter als der GPA ist, zeigt Schwächen auf. Bei bis zu 28 % der Patienten mit Hirnmetastasen liegt ein CUP vor und die Erstdiagnose erfolgte anhand der Histologie aus der Hirnoperation. Bei diesen Patienten kann häufig nicht die exakte Histologie des Primärtumors bestimmt werden

[1, 2, 6, 7]. Ebenso erfasst der DS-GPA nicht die selteneren zugrundeliegenden Primärtumore. Nieder et al. versuchten in einer weiteren retrospektiven Studie zum ersten Mal, den Nutzen des GPA bei Patienten zu bestätigen, die nicht für den DS-GPA in Frage kommen - Patienten mit unbekanntem oder seltenen Primärtumoren [44]. Sie konnten herausarbeiten, dass selbst bei diesen speziellen Patientengruppen der GPA signifikant mit dem Überleben korrelierte. Füreder et al. analysierten 2044 Patienten und stellten heraus, dass selbst bei unbekanntem Primärtumor die Patienten von einer ausführlichen Tumorsuche und gegebenenfalls spezifischer zielgerichteter Therapie profitierten [45]. Zudem konnte auch in dieser Studie der prognostische Einfluss des GPA auf das Überleben bestätigt werden. Mittlerweile werden immer spezifischere genetische Einflussfaktoren erforscht. Beispielsweise prüften Antoni et al. den Einfluss des genetischen Subtyps bei Mammakarzinomen auf das Überleben bei Hirnmetastasierung, welcher sich aufgrund von teilweise besseren Therapiemöglichkeiten als weiterer wichtiger prognostischer Faktor herausstellte [36].

5.2.2 Tumorvolumen als Einflussfaktor auf das Überleben

Die Literaturrecherche zeigte, dass bisher lediglich allgemeine Studien zum Tumorvolumen von Hirnmetastasen und deren Einfluss auf das postoperative Gesamtüberleben vorhanden sind. In der Studie von Likhacheva et al. konnte gezeigt werden, dass ein Tumorvolumen von mehr als 2 cm³ statistisch signifikanten Einfluss auf das postoperative Überleben besitzt [38].

Bisher wurden jedoch keine signifikanten Ergebnisse veröffentlicht, inwiefern das präoperative Tumorvolumen aus den unterschiedlichen Bildmodalitäten das postoperative Überleben beeinflusst. Somit sind die nachfolgenden Ergebnisse dieser Studie spezifische Erstergebnisse und lassen sich nicht mit vorherigen Studien vergleichen.

Für den Einfluss des KM-Volumens und des PET-Volumens konnte kein signifikanter Einfluss auf die Überlebensintervalle 1-5 beobachtet werden. Das Flair-Volumen hingegen zeigt einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensintervalle 1,4 und 5 und liegt für die Überlebensintervalle 2 und 3 knapp über dem Signifikanzniveau. Ein präoperativ niedriges Tumorvolumen in der Flair-Sequenz galt als prognostisch günstiger Einflussfaktor bei unserem Patientenkollektiv.

Für den optimalen Cutoff des KM-Volumens konnte in der vorliegenden Studie lediglich für das Überlebensintervall 5 ein signifikanter Einfluss beobachtet werden ($p = 0,012$). Der optimale Cutoff-Wert des KM-Volumens liegt bei $3,74 \text{ cm}^3$. Somit zeigt sich bei unserer Kohorte der stärkste signifikante Einfluss im Zeitintervall von der Erstdiagnose der Tumorerkrankung bis zur lokalen Progression der Hirnmetastasierung bei einem KM-Volumen der Hirnmetastase von $3,74 \text{ cm}^3$.

Für das Flair-Volumen stellten sich für die Überlebensintervalle 3, 4 und 5 signifikante ($p = 0,027$, $p = 0,0002$, $p = 0,0003$) optimale Cutoffs von $120,43 \text{ cm}^3$, $120,43 \text{ cm}^3$ und $122,23 \text{ cm}^3$ heraus. Das Flair-Volumen zeigte sich als signifikanter prognostischer Faktor für das postoperative Gesamtüberleben bzw. das progressionsfreie Intervall.

Wir konnten in unserer Studie herausstellen, dass bei einem präoperativem Flair-Volumen von $120,43 \text{ cm}^3$ die Zeit zwischen Diagnose der Hirnmetastase und Tod sowie die Zeit zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und Tod signifikant negativ beeinflusst wird. Ebenso wird bei einem präoperativem Flair-Volumen von $122,23 \text{ cm}^3$ die Zeit zwischen Diagnose des Primärtumors und dem lokalen Progress der Metastase signifikant beeinflusst. Äußerst interessant ist, dass der optimale Cutoff von $120,43 \text{ cm}^3$ exakt gleich für das Überlebensintervall 3 und 4 herausgearbeitet werden konnte.

5.3 Korrelierende und nicht korrelierende Faktoren von RPA und GPA

Wie in Tabelle 19 dargestellt, korreliert das Flair-Volumen der Hirnmetastasen unseres Patientenkollektivs signifikant ($p = 0,006$) mit dem GPA bei einem Korrelationskoeffizient von $r = -0,136$. Die negative Korrelation bedeutet, dass ein größeres präoperatives Flair-Volumen mit einem niedrigeren GPA einhergeht und somit einen signifikanten negativen prognostischen Faktor darstellt. Zwischen dem Flair-Volumen und dem RPA zeigt sich keine signifikante Korrelation.

Das MRT-Volumen mit Kontrastmittel und das PET-Volumen zeigen weder eine signifikante Korrelation zu RPA noch zu GPA. An dieser Stelle sei nochmal erwähnt, dass lediglich 29 der 419 Patienten eine PET-Bildgebung vorwiesen und somit bezüglich dieser Bildgebung nur bedingte Aussagekraft aufgrund der zu geringen Anzahl an Untersuchungen besteht. Ebenfalls signifikant zum GPA korrelieren die WBRT ($p = 0,0002$), die Anzahl der Metastasen ($p = < 0,0001$) sowie der Primärtumor

($p = 0,006$). Die signifikante Korrelation der WBRT zum GPA ist darauf zurückzuführen, dass der GPA an Patienten basierend auf WBRT als Therapieform entstanden ist [34]. Die signifikante Korrelation zwischen GPA und der Anzahl der Metastasen ist dadurch zu erklären, dass die Anzahl der Metastasen eine der vier Determinanten des GPA darstellt.

In unserer Studie konnte zudem eine signifikante Korrelation zwischen RPA und GPA sowie dem Vorhandensein symptomatischer Epilepsie ($p = 0,007$), KPS prä- und postoperativ > 80 ($p = < 0,0001$; $p = < 0,0001$) festgestellt werden. Die präoperative KPS ist eine weitere der vier Einflussgrößen des GPA. Epileptische Anfälle sind laut Studien der Arbeitsgruppe von Glantz und De Groot eine häufige und gefürchtete Komplikation bei Hirnmetastasen [15, 16]. Scardelly et al. untersuchten in ihrer Studie 650 Patienten mit Hirntumoren nach klinischen Parametern für Anfallshäufigkeit und stellten dabei fest, dass die Tumorart, die Größe, die Lokalisation und das Alter der Patienten entscheidend ist [18]. In unserer Studie wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem GPA-Score und einer symptomatischen Epilepsie bei Hirnmetastasen nachgewiesen.

5.4 Ausblick

Die prognostischen Scores RPA, GPA und DS-GPA basieren auf der WBRT als Therapieform, dienen als Prognoserichtwerte bei Hirnmetastasierung, implizieren jedoch nicht für alle Patienten eine befriedigende individuelle Prognoseabschätzung. Durch den DS-GPA wurde bereits versucht die individuelle Prognose durch die Erweiterung des GPA-Scores um die Histologie des Primärtumors zu verbessern. Zudem wurde der Versuch unternommen, speziell auf den jeweiligen Primärtumor bezogene Einflussfaktoren zu identifizieren. Laut Nieder et al. ist der DS-GPA dem GPA in Sachen Prognoseeinschätzung deutlich überlegen. Eine Schwierigkeit bestehe darin, jedem Patienten mit seinem klinischen Gesamtbild die individuell richtige Therapie zukommen zu lassen [39].

Mittlerweile werden immer mehr Einflussfaktoren auf die Prognose von Hirnmetastasen untersucht. Berghoff et al. entwickelten und validierten einen neuen Index namens LabBM-Score [46]. Sie erhoben bei 1200 Patienten mit kürzlich diagnostizierten Hirnmetastasen die Werte für Hämoglobin, Leukozyten,

Thrombozyten, Serumalbumin, Kreatinin, *Laktatdehydrogenase* (LHD) und *C-reaktives Protein* (CRP). Es wurde festgestellt, dass Hämoglobin-, Albumin- und Thrombozytenwerte unter der Norm sowie LDH- und CRP-Werte über der Norm mit verlängertem Überleben einhergehen [46]. Zeitnah wurde diese Studie durch Nieder et al. extern validiert [47]. Durch den LabBM wurde ein komplett neuer Ansatz für die Prognoseabschätzung von Hirnmetastasen publiziert, welcher auch in zukünftigen Studien weiterverfolgt wird.

Zu diesem Zeitpunkt fehlen jedoch noch spezielle Prognosefaktoren basierend auf den unterschiedlichen Therapieverfahren. Ein Überlebensindex für die operative Therapie beispielsweise müsste im Vergleich zu einem Index basierend auf WBRT oder Radiochirurgie spezielle prä-, intra- oder postoperative Einflussfaktoren abdecken und sowohl klinische als auch radiologische Einflussfaktoren enthalten.

6.0 Zusammenfassung

Der Einfluss des Tumolvolumens von Hirnmetastasen auf das postoperative Überleben ist in der Literatur noch nicht vollständig erforscht. Viele verschiedene prognostische Faktoren, wie beispielsweise die Anzahl der Metastasen, KPS, Alter oder systemische Tumoraussaat tragen zur Bildung der prognostischen RPA-Klassen sowie dem GPA-Score bei. Durch die weitere histologische Einordnung im DS-GPA-Score wird versucht, die schwierige Aufgabe der individuellen Prognoseabschätzung bei Hirnmetastasierung zu ermöglichen. Viele der genannten Scores basieren auf der WBRT als Grundtherapie, was allerdings nur bei wenigen Patienten die bestmögliche Therapieform darstellt [6, 33, 34, 35, 37, 38].

Durch individuell sehr unterschiedliche Therapieverfahren dienen diese allgemeinen Scores, basierend auf der WBRT, nur bedingt als Hilfe zur Prognoseabschätzung der Patienten. Von keinem der Scores kann zudem aus dem klinischen Zustand und der Prognoseabschätzung eine Therapieempfehlung abgeleitet werden. Beispielsweise gibt es keinen Prognosescore basierend auf der operativen Therapie der Hirnmetastase und somit auch keine spezifischen prognostischen Einflussfaktoren. Das Ziel dieser Studie war, die Einflussfaktoren auf das Überleben bei Patienten, welche eine operative Therapie bei Hirnmetastasierung erhalten haben, zu bestimmen.

Die Ergebnisse zeigen, dass das präoperative Flair-Volumen von Hirnmetastasen bei einem Cutoff-Wert von 120 cm^3 einen signifikanten Einfluss auf das postoperative Überleben hat. In unserem Patientenkollektiv konnte nur für das Flair-Volumen ein signifikanter Einfluss auf das postoperative Überleben nachgewiesen werden. Die Veränderungen der Volumina im T1 mit Kontrastmittel und im FET-PET-Datensatz hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Zudem wurden die Anzahl der Metastasen sowie eine hohe KPS als prognostisch günstige Einflussfaktoren bestätigt. Das Patientenalter, das Vorkommen von symptomatischer Epilepsie sowie die Art des Primärtumors zeigten in dieser Arbeit ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Die Korrelationsanalysen zwischen Metastasenvolumina und RPA-Klasse bzw. GPA-Score bestätigten eine signifikante Korrelation zwischen dem präoperativen Flair-Volumen und dem GPA-Score mit einem Korrelationskoeffizient von $r = -0,136$.

Ebenfalls signifikant zum GPA-Score korrelieren die WBRT, Anzahl der Metastasen sowie die Art des Primärtumors.

Weitere spezifische Einflussfaktoren für das postoperative Überleben bei Patienten mit Hirnmetastasen werden in klinischen Studien analysiert, um in naher Zukunft auch therapiebezogene prognostische Scores zu entwickeln.

V. Literaturverzeichnis

- 1 Schmid UD, Pescia R. Chirurgie der Hirnmetastasen. *Schweiz Med Forum*. 2002;50:1187.
- 2 Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2006;13:674–681.
- 3 Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neuro-Oncol*. 2005;75:5–14.
- 4 Péusa D, Hofer S. Hirnmetastasen: Prognoseeinschätzung und Therapiestrategien. *Curriculum Schweiz Med Forum*. 2013;13(31–32):593–597.
- 5 Gempt J. *Perioperative Bildgebung in der neurochirurgischen Behandlung intrakranieller Neoplasien*. München, Techn. Univ., Habil.-Schr., 2014.
- 6 Weller M, Schackert G. Solide Hirnmetastasen. *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie* 2015.
- 7 Wolny-Rokicka E. Noninvasive methods for treatment of brain metastases. *Austin Oncol*. 2016;1(3):1011.
- 8 Becher MW, Abel TW, Thompson RC, et al. Immunohistochemical analysis of metastatic neoplasms of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006;65:935–944.
- 9 Felsberg J, Reifenberger G. Neuropathologie und molekulare Grundlagen von Metastasen im zentralen Nervensystem. *Onkologe*. 2000;6:919–929.
- 10 Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the metropolitan Detroit cancer surveillance system. *J Clin Oncol*. 2004;22:2865–72.
- 11 Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CT in patients with brain metastases. *J Neuro-Oncol*. 1999;44:275–281.
- 12 Bauer AH, Eryl W, Moser FG, et al. Differentiation of solitary brain metastasis from glioblastoma multiforme: a predictive multiparametric approach using combined MR diffusion and perfusion. *Neuroradiology*. 2015;57(7):697-703.
- 13 Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. CM MacLeod (Hrsg.): *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press, 1949, S. 196.
- 14 Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HBC, et al. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology*. 1994;44:675–680.
- 15 Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. 2000;54:1886–1893.

- 16 De Groot M, Reijneveld JC, Aronica E, et al. Epilepsy in patients with a brain tumour: focal epilepsy requires focused treatment. *Brain*. 2012;135:1002–1016.
- 17 van Breemen MSM, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*. 2007;6:421–430.
- 18 Skardelly M, Brendle E, Noell S. Predictors of preoperative and early postoperative seizures in patients with intra-axial primary and metastatic brain tumors: A retrospective observational single center study. *Ann Neurol*. 2015;78(6):917-928.
- 19 Kuijlen JM, Teernstra OP, Kessels AG, et al. Effectiveness of antiepileptic prophylaxis used with supratentorial craniotomies: a meta-analysis. *Seizure*. 1996;5:291–298.
- 20 Black PM, Johnson MD. Surgical resection for patients with solid brain metastases: current status. *J Neuro-Oncol*. 2004;69:119–124.
- 21 Hart MG, Grant R, Walker M, et al. Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004. Issue 4. Art. No.: CD003292.
- 22 Schackert G, Lindner C, Petschke S, et al. Retrospective study of 127 surgically treated patients with multiple brain metastases: indication, prognostic factors, and outcome. *Acta Neurochir*. 2013;155:379–387.
- 23 Gempt J, Bette S, Buchmann N, et al. Volumetric analysis of F-18-FET-PET imaging for brain metastases. *World Neurosurgery*. 2015;84(6):1790–1797.
- 24 Gempt J, Bette S, Ryang YM, et al. 18F-fluoro-ethyl-tyrosine positron emission tomography for grading and estimation of prognosis in patients with intracranial gliomas. *Eur J Radiol*. 84(5),955–962.
- 25 Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of 1-3 cerebral metastases. Results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011;29:134-141.
- 26 Raimbault A, Cazals X, Lauvin MA, et al. Radionecrosis of malignant glioma and cerebral metastasis: a diagnostic challenge in MRI. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(10):985-1000.
- 27 Yen CP, Sheehan J, Patterson G, et al. Gamma knife surgery for metastatic brain stem tumors. *J Neurosurg*. 2006;105:213–219.
- 28 Sneed PK, Suh JH, Goetsch SH, et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(3):519-26.
- 29 Grossi F, Scolaro T, Tixi L, et al. A. The role of systemic chemotherapy in the treatment of brain metastases from small – cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2001;37:61-67.
- 30 Boogerd W, Dalesio O, Bais E, et al. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer*. 1992;69:972-980.

- 31 Porta R, Sanchez-Torres J, Paz-Ares L, et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J*. 2011;37:624-63.
- 32 Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:459-465.
- 33 Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37:745–751.
- 34 Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:510-514.
- 35 Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. 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*. 2004;363:1665–1672.
- 36 Antoni D, Clavier JB, Pop M, et al. Institutional, retrospective analysis of 777 patients with brain metastases: treatment outcomes and diagnosis-specific prognostic factors. *Int J Mol Sci*. 2014;15(5):7554–7562.
- 37 Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multiinstitutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77:655-661.
- 38 Likhacheva A, Chelsea P, Parikh N, et al. Validation of recursive partitioning analysis and Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment in patients treated initially with radiosurgery alone. *J Neurosurg*. 2012;117:38–44.
- 39 Nieder C, Andratschke N, Geinitz H, et al. Diagnosis-specific graded prognostic assessment score is valid in patients with brain metastases treated in routine clinical practice in two European countries. *Med Sci Monit*. 2012;18(7):450-455.
- 40 Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. “*Wie funktioniert MRI?*”, Springer, Berlin, 2003, S.8/S.52.
- 41 Bette S, Peschke P, Kaesmacher J, et al. Static FET–PET and MR Imaging in Anaplastic Gliomas (WHO III). *World Neurosurg*. 2016;91:524-531.
- 42 Pojskic M, Bopp M, Schymalla M, et al. Retrospective study of 229 surgically treated patients with brain metastases: Prognostic factors, outcome and comparison of recursive partitioning analysis and diagnosis-specific graded prognostic assessment. *Surg Neurol Int*. 2017;8(1):259.
- 43 Sperduto PW, Kased N, Roberger D. 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*. 2012;30(4):419-425.

- 44 Nieder C, Andratschke N, Geinitz H. Use of the Graded Prognostic Assessment (GPA) score in patients with brain metastases from primary tumors not represented in the diagnosis-specific GPA studies. *Strahlenther Onkol.* 2012;188:692–695.
- 45 Füreder LM, Widhalm G, Gatterbauer B, et al. Brain metastases as first manifestation of advanced cancer: exploratory analysis of 459 patients at a tertiary care center. *Clin Exp Metastasis.* 2018;35:727–738.
- 46 Berghoff A, Wolpert F, Holland-Letz T. Combining standard clinical blood values for improving survival prediction in patients with newly diagnosed brain metastases—development and validation of the LabBM score. *Neuro-Oncology.* 2017;19(9):1255–1262.
- 47 Nieder C, Dalhauga A, Pawinskia A. External validation of the LabBM Score in patients with brain metastases. *J Clin Med Res.* 2019;11(5):321-325.