

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Ergebnisse der palliativen Strahlentherapie von Hirnmetastasen und
Aussagekraft von Prognose-Scores**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther- Universität Halle-Wittenberg

von Wiebke Rahden

geboren am 18.12.1989 in Stralsund

Gutachterin/ Gutachter:

1. Prof. D. Vordermark
2. apl. Prof. C. Scheller
3. Prof. O. Kölbl (Regensburg)

02.04.2019

27.02.2020

Referat

Einleitung: Ziel dieser Arbeit war es, potenzielle Prognosefaktoren und den Einfluss der palliativen Strahlentherapie auf das Überleben von Patienten mit Hirnmetastasen zu ermitteln sowie zu analysieren, welche Aussagekraft Prognose-Scores in der klinischen Routine haben.

Methoden: In diese retrospektive Analyse wurden 99 Patienten eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.2009 und dem 31.12.2011 aufgrund erstmals diagnostizierter Hirnmetastasen eine Radiotherapie in der Universitätsklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg erhielten. Die Erhebung der Patientendaten erfolgte anhand der Aufzeichnungen in den Patientenakten. Der Überlebensstatus bzw. das Todesdatum wurde durch Anfrage bei den Einwohnermeldeämtern überprüft. Überlebenszeiten wurden mit Kaplan-Meier-Analysen ermittelt. Mittels Log-Rank-Test wurden signifikante Einflussfaktoren ermittelt sowie die Aussagekraft der Prognose-Scores Recursive Partitioning Analysis (RPA), Graded Prognostic Assessment (GPA) und diagnosis-specific Graded Prognostic Assessment (ds-GPA) analysiert. Die Überprüfung des Einflusses signifikanter Prognosefaktoren und Prognosefaktoren mit Trend zur Signifikanz erfolgte mittels Cox-Regression.

Ergebnisse: Das durchschnittliche Alter bei Beginn der Radiatio betrug 62,9 Jahre (31,2-86,8 Jahre). Die häufigsten Primärtumore waren Bronchiolarkarzinom, gastro-intestinale Tumore, Mammakarzinom, malignes Melanom, Nierenzellkarzinom und das CUP-Syndrom. Der mediane Karnofsky-Index (KI) betrug 70 % (10-100 %). Das mediane Gesamtüberleben betrug 2,98 Monate (0,03-40,3 Monate). Faktoren mit einem signifikanten Einfluss auf das Überleben waren: Alter bei Diagnosestellung der Hirnmetastasierung, KI, Tumorkontrolle, Vorhandensein extrakranieller, insbesondere hepatischer Metastasen bei Erstdiagnose der Hirnmetastasen und Erhalt einer Ganzhirnradiotherapie (GHRT) mit simultaner Chemotherapie. Der Primärtumor, das initiale T-Stadium, ossäre Metastasen und Chemotherapie zeigten einen Trend zur Signifikanz. Für die Prognose-Scores RPA und GPA konnte eine signifikante Aussagekraft belegt werden.

Schlussfolgerung: Die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen wird durch Patientencharakteristika und Therapien beeinflusst. Prognose-Scores sind nicht nur innerhalb wissenschaftlicher Studien, sondern auch in der Routineversorgung zur Abschätzung der individuellen Prognose geeignet.

Rahden, Wiebke: Ergebnisse der palliativen Strahlentherapie von Hirnmetastasen und Aussagekraft von Prognose-Scores, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 76 Seiten, 2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Verzeichnis der Abkürzungen	IV
1 Einleitung	1
1.1 Hirnmetastasen	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Pathogenese	2
1.1.3 Symptome	3
1.1.4 Diagnostik	3
1.1.5 Therapie	4
1.1.6 Prognose	8
1.2 Prognose-Scores	8
1.2.1 RPA	9
1.2.2 GPA	9
1.2.3 ds-GPA	10
2 Zielstellung	12
3 Material und Methodik	13
3.1 Patientenkollektiv	13
3.2 Primärtumor	14
3.3 Anzahl der Hirnmetastasen	16
3.4 Extrakranielle Metastasen	16
3.5 Karnofsky- Index	17
3.6 Therapie	18
3.6.1 Vorgegangene Therapien	18
3.6.2 Therapie der Hirnmetastasen	18
3.6.3 Nachfolgende Therapie	18
3.7 Prognose-Scores	19
3.7.1 RPA	19
3.7.2 GPA	19
3.7.3 ds-GPA	20
3.8 Zusammenfassung der Patienten- und Therapiecharakteristika	21
3.9 Datenanalyse	22
4 Ergebnisse	23
4.1 Gesamtüberleben	23
4.2 Alter	23
4.2.1 Alter (Cut-off gemäß RPA)	23
4.2.2 Alter (Cut-off gemäß GPA)	24

4.3	Geschlecht	25
4.4	Karnofsky- Index	25
4.5	Primärtumor	27
4.5.1	Initiales TNM-Stadium	28
4.5.2	Tumorkontrolle bei Diagnose der Hirnmetastasen	30
4.6	Anzahl der Hirnmetastasen	31
4.7	Extrakranielle Metastasen	31
4.8	Therapie	34
4.8.1	Therapien vor Diagnose der Hirnmetastasen	34
4.8.2	Therapie der Hirnmetastasen	34
4.8.3	Nachfolgende Therapien	41
4.9	Prognose-Scores	42
4.9.1	RPA	42
4.9.2	GPA	42
4.9.3	ds-GPA	43
4.10	Zusammenfassung der Ergebnisse der univariaten Analyse	46
4.11	Multivariate Analyse	47
5	Diskussion	49
5.1	Alter	49
5.2	Geschlecht	49
5.3	Karnofsky- Index	50
5.4	Primärtumor	50
5.4.1	Tumorkontrolle	51
5.5	Anzahl der Hirnmetastasen	52
5.6	Extrakranielle Metastasen	52
5.7	Therapie	53
5.8	Prognosefaktoren	53
5.9	Prognose-Scores	54
5.9.1	RPA	55
5.9.2	GPA	57
5.9.3	ds-GPA	58
5.10	Weitere Prognose-Scores	60
5.10.1	BSBM	60
5.10.2	SIR	60
5.10.3	Modifizierte RPA	61
5.10.4	Mammakarzinom-RPA	62
5.11	Neurokognition	63

5.12	Hippocampus-schonende Ganzhirnradiotherapie	64
5.13	Die prophylaktische Ganzhirnradiotherapie	65
5.14	Konsequenzen für die Therapie	66
5.15	Limitationen der Arbeit	67
6	Zusammenfassung	68
7	Literaturverzeichnis	69
8	Thesen	76
	Selbstständigkeitserklärung	V
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	VI
	Lebenslauf	VII
	Danksagung	IX

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca	Karzinom
CT	Computertomografie
CTX	Chemotherapie
CUP	Cancer of Unknown Primary
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
ds-GPA	diagnosis-specific Graded Prognostic Assessment
EKM	extrakranielle Metastasen
FDG-PET	Fluorodeoxyglukose- Positronenemissionstomografie
GHRT	Ganzhirnradiotherapie
GI-Tumor	gastrointestinaler Tumor
GPA	Graded Prognostic Assessment, dt.: abgestufte prognostische Beurteilung
Gr.	Gruppe
Gy	Gray
HER2	human epidermal growth factor receptor-2
HM	Hirnmetastase(n)
HS-GHRT	Hippocampus-schonende Ganzhirnradiotherapie
i.e.	id est
KI	Karnofsky- Index
MRT	Magnetresonanztomografie
NCC	Nierenzellkarzinom
NSCLC	non-small cell lung cancer, dt.: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
OP	Operation
RPA	Recursive Partitioning Analysis dt.: rekursive Partitionierungsanalyse
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RTX	Radiotherapie
SCLC	small cell lung cancer, dt.: kleinzelliges Bronchialkarzinom
STX	stereotaktische Bestrahlung
Tab.	Tabelle
v.a.	vor allem
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Hirnmetastasen

1.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenzraten von Hirnmetastasen weisen in der Literatur große Spannweiten auf: Sie machen von ca. 6 % (Mumenthaler M und Mattle H 2008) bis zu 20-30 % (Zabel-du Bois A und Engenhardt-Cabillic R 2013) aller intrakraniellen Tumore aus. Bei Tumorpatienten reicht die zerebrale Metastasierungsrate von 10-15 % (Mumenthaler und Mattle 2008) bis 20-50 % (Zabel-du Bois und Engenhardt-Cabillic 2013). Bei 10-20 % der Patienten manifestiert sich die Tumorerkrankung gar durch Symptome der Hirnmetastasierung (Zabel-du Bois und Engenhardt-Cabillic 2013).

Ursache für diese Spannweiten ist, dass die meisten epidemiologischen Studien ihre Daten anhand von Totenscheinen, Krankenhausaufzeichnungen, Tumorregistern oder einer Kombination dieser sammeln. Da die Erfassungen häufig unvollständig sind, werden die tatsächlichen Inzidenzraten zerebraler Metastasen oftmals unterschätzt. Auch bleiben viele Metastasen asymptomatisch und werden erst im Rahmen einer Autopsie entdeckt (Gavrilovic und Posner 2005). Zudem ist ein Anstieg der Inzidenzraten beobachtet worden. Dieser begründet sich durch verbesserte Frühdiagnostik, effizientere Therapien und sensitivere sowie vermehrt genutzte neuroradiologische Diagnostik. Hierdurch kommt es zum längeren Überleben nach der Diagnosestellung des Primärtumors (Barnholtz-Sloan et al. 2004; Gavrilovic und Posner 2005; Zabel-du Bois und Engenhardt-Cabillic 2013; DGN 03/2014).

Der häufigste zerebral metastasierende Tumor ist das Bronchialkarzinom, wobei Metastasen kleinzelliger Bronchialkarzinome (SCLC) häufiger sind (ca. 60 %) als Metastasen nichtkleinzelliger Bronchialkarzinome (NSCLC, ca. 10-30 %). Zweithäufigster Primärtumor bei Frauen ist das Mammakarzinom mit 15-20 % (DGN 03/2014) bis 20-40 % (Zabel-du Bois A und Engenhardt-Cabillic R 2013) und bei Männern das maligne Melanom (12 %) (Smedby KE et al. 2009). Weitere häufige Primärtumore sind gastrointestinale Tumore (GI-Tumore), Nierenzellkarzinome (NCC) und urogenitale Tumore (je ca. 5-10 %) (DGN 03/2014). Seltene Primärtumore sind maligne Lymphome, Sarkome und andere gynäkologische Tumore. Bei 5-10 % der Patienten mit Hirnmetastasen kann der Primärtumor nicht diagnostiziert werden, es handelt sich um ein CUP-Syndrom (Cancer of Unknown Primary) (Zabel-du Bois A und Engenhardt-Cabillic R 2013; DGN 03/2014; Smedby KE et al. 2009).

Das maligne Melanom besitzt von allen Malignomen die höchste Tendenz, in das Gehirn als bevorzugtes Organziel zu metastasieren. Es kann davon ausgegangen werden, dass

ein einmal metastasiertes Melanom mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auch bereits in das Gehirn metastasiert hat (Barnholtz-Sloan JS et al. 2004; Barnholtz-Sloan JS et al. 2004; Gavrilovic IT und Posner JB 2005).

Die mediane Zeitspanne von der Diagnosestellung des Primärtumors bis zur Diagnose der Hirnmetastase ist abhängig vom Primum: Sie beträgt bei Patienten mit Bronchialkarzinom ca. 2,6 Monate, bei Patienten mit Mammakarzinom ca. 41,7 Monate (Smedby KE et al. 2009).

Radiologisch ist bei etwa der Hälfte der Patienten nur eine Hirnmetastase nachweisbar, bei ca. 20 % der Patienten sind es zwei und bei ca. 30 % drei und mehr Hirn-metastasen (Fink KR und Fink JR 2013). Bei Autopsie weisen allerdings 75 % der Patienten multiple Hirnmetastasen auf (DGN 03/2014). Etwa die Hälfte der Hirnmetastasen, die während einer Autopsie entdeckt werden, sind singuläre Metastasen, d.h. neben der zerebralen Metastase sind weitere Metastasen in anderen Organsystemen nachweisbar. Solitäre Hirnmetastasen, d.h. keine extrakranielle Metastasierung, sind weitaus seltener (<1%) (Gavrilovic IT und Posner JB 2005).

Der Großteil der Hirnmetastasen (80 %) ist in den zerebralen Hemisphären lokalisiert, weitere 15 % im Kleinhirn und 3 % im Hirnstamm (Gavrilovic IT und Posner JB 2005).

1.1.2 Pathogenese

Die zerebrale Metastasierung erfolgt hauptsächlich hämatogen, seltener lymphogen über zervikale Lymphknoten oder per continuitatem durch Ausbreitung eines Karzinoms von Gesicht oder Nacken in den Hirnschädel.

Im Rahmen der hämatogenen Metastasierung müssen Tumorzellen, sofern der Primärtumor nicht in der Lunge lokalisiert ist, zunächst den Lungenkreislauf passieren, um weiter in das Gehirn geleitet zu werden. Selten gelangen Tumorzellen direkt über ein offenes Foramen ovale vom venösen Blutkreislauf in den arteriellen und über diesen in das Gehirn. Hierdurch lässt sich erklären, warum zerebrale Metastasen von Lungentumoren zu den häufigsten Hirnmetastasen gehören: Diese haben unmittelbaren Zugang zu pulmonalen Gefäßen, die das Blut über das linke Herz weiter in das Gehirn leiten (Gavrilovic IT und Posner JB 2005). Dagegen müssen Zellen von Tumoren anderer Lokalisation erst den Lungenkreislauf passieren, somit wird die Lunge oftmals zum Hauptmetastasierungsorgan dieser Tumore (Braverman AS 2012). Sobald die Tumorzellen die hirneigenen Gefäße erreicht haben, treten sie über die Kapillarmembran in das Hirnparenchym über, wobei die Blut-Hirn-Schranke kein Hindernis für sie darzustellen scheint. Bei ungünstigen lokalen Verhältnissen sterben die Tumorzellen im Gehirn entweder ab oder gehen in einen Ruhezustand über. Dadurch kann es selbst

Jahre nach der Heilung vom Primärtumor zur Entwicklung zerebraler Metastasen kommen. Dieses Phänomen ist insbesondere beim malignen Melanom und beim Mammakarzinom beobachtet worden (Masuhr KF und Neumann M 2007).

Das Wachstum der zerebralen Metastasen verursacht eine lokale Entzündungsreaktion mit Hypervaskularisation und Entstehung eines fokalen Ödems. Durch die raumfordernde Wirkung kommt es zu neurologischen Ausfällen, Mittellinienverlagerung, Einklemmung und plötzlichen Tod (Braverman AS 2012).

1.1.3 Symptome

Symptome zerebraler Metastasen sind abhängig von deren Lokalisation. Ein Großteil der Patienten klagt über diffuse, bilaterale Kopfschmerzen, fokale Krampfanfälle, organisches Psychosyndrom, motorische Schwäche, latente oder manifeste motorische Hemisymptomatik, Hirnnervenparesen, Gang-, Sprach- oder Sehstörungen sowie Hirndruckzeichen (Zabel-du Bois A und Engenhardt-Cabillic R 2013; DGN 03/2014).

Die Symptome entwickeln sich subakut innerhalb von Tagen bis Wochen (Zabel-du Bois A und Engenhardt-Cabillic R 2013).

1.1.4 Diagnostik

Zur allgemeinen Diagnostik gemäß der S2k-Leitlinie „Metastasen und Meningeosis neoplastica“ (Stand 03/2014) der Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) gehört die allgemeine körperliche und neurologische Untersuchung, bei der besondere Aufmerksamkeit auf Zeichen des erhöhten intrakraniellen Drucks sowie extrakranieller Tumormanifestationen zu richten ist. Weiterhin ist zur radiologischen Bildgebung eine Magnetresonanztomografie (MRT) ohne und mit Kontrastmittel durchzuführen. Diese ist die sensitivste und zuverlässigste Methode zur Darstellung auch kleiner Läsionen v.a. in Hirnstamm und Kleinhirn (Zabel-du Bois A und Engenhardt-Cabillic R 2013). Bei bestehender Kontraindikation für ein MRT oder in einer Akutsituation aufgrund von neu aufgetretenen neurologischen Symptomen kann ebenso eine Computertomografie (CT) ohne und mit Kontrastmittel durchgeführt werden (Zabel-du Bois A und Engenhardt-Cabillic R 2013; Fink KR und Fink JR 2013). Es sollte weiterhin eine histologische Diagnosesicherung mittels stereotaktischer Biopsie oder offener Operation in Betracht gezogen werden, da in bis zu 10 % der Fälle keine Metastase, sondern eine Läsion anderer Ursache, wie z.B. ein hirneigener Tumor oder eine Entzündung, vorliegt. Falls eine gezielte Systemtherapie in Betracht gezogen wird, ist im Rahmen der histologischen Probenentnahme die direkte Testung auf die entsprechende Zielstruktur möglich.

Bei einer zerebralen Metastase ohne bekannten Primärtumor ist eine weiterführende Diagnostik zur Suche des Primums angezeigt. Dabei stellen CT-Aufnahmen des Thorax und die Biopsie der Hirnmetastase die wichtigsten diagnostischen Maßnahmen dar. Sollten diese Untersuchungen keinen zufriedenstellenden Befund erbringen, ist die Primumsuche um CT-Aufnahmen von Becken, Abdomen und Hals, Fluorodeoxyglukose-(FDG-) Positronenemissionstomografie (PET)/CT sowie gastro-intestinale, gynäkologische, urologische, Hals-Nasen-Ohren-ärztliche und endokrinologische Diagnostik zu erweitern. Trotz umfassender Diagnostik wird jedoch in etwa 50 % der Fälle kein Primärtumor gefunden (Masuhr KF und Neumann M 2007).

Wenn, insbesondere nach bereits erfolgter Radiochirurgie, die Unterscheidung zwischen Rezidiv bzw. Progress einer bekannten Metastase und einer Strahlennekrose mittels CT, MRT oder Spektroskopie nicht möglich ist, sollte eine FDG-PET oder eine Aminosäure-PET erfolgen. (DGN 03/2014)

1.1.5 Therapie

In der Therapie von Hirnmetastasen kommen verschiedene Elemente zum Einsatz. Dazu gehören chirurgische Resektion, Bestrahlung und medikamentöse Tumorthherapie (DGN 03/2014).

Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach dem Alter des Patienten, dem KI, der Anzahl, Lokalisation sowie Größe der Hirnmetastasen, dem Vorhandensein von extrazerebralen Metastasen sowie einer Meningeosis, der Wachstumsdynamik der Metastasen und dem Status der Primärtumorkontrolle (Steinbach J et al. 2013). Ziel der Behandlung ist das Erreichen der Tumorkontrolle, das Vermeiden von neurologischer Morbidität und Mortalität sowie gleichzeitig der Erhalt der Lebensqualität des Patienten (Golden DW et al. 2008).

Die operative Entfernung zerebraler Metastasen dient der raschen Beseitigung einer vital bedrohlichen Erhöhung des intrakraniellen Drucks, der Rückbildung neurologischer Symptome sowie ggf. der histologischen Diagnosesicherung. Die Indikation zur Operation ist abhängig vom klinischen Zustand des Patienten, von der Primärtumoraktivität und von extrakraniellen Metastasen (Zabel-du Bois A und Engenhardt-Cabillic R 2013). Die DGN empfiehlt in ihrer S2k-Leitlinie „Metastasen und Meningeosis neoplastica“ (Stand 03/2014) die operative Entfernung von Hirnmetastasen bei Vorliegen von singulären oder solitären Metastasen, gutem Allgemeinzustand des Patienten, geringen neurologischen Defiziten, keiner oder stabiler (>3 Monate) extrakranieller Tumormanifestation, Metastasen strahlen-resistenter Tumore, zerebralen Metastasen unbekannter Primärtumore, neuro-radiologisch nicht sicher als Metastase

einzuordnenden Läsionen, operativ gut zugänglichen Läsionen, raumfordernden (Durchmesser >3 cm) oder symptomatischen Metastasen, geringem Risiko schwerer neurologischer Defizite durch die Operation, infratentoriellen Metastasen mit drohendem Verschlusshydrozephalus oder Hirnstamm-kompression sowie bei Patienten mit zwei oder drei Metastasen, wenn die Läsionen gut zugänglich und andere zuvor genannte Kriterien erfüllt sind (DGN 03/2014).

Die Strahlentherapie kann entweder als stereotaktisch geführte lokale Bestrahlung oder als Ganzhirnbestrahlung (GHRT) durchgeführt werden. Letztere kann in primärer, adjuvanter oder prophylaktischer Intention erfolgen (DGN 03/2014). Ziel der GHRT ist es, sowohl symptomatische Hirnmetastasen zu behandeln, als auch mikroskopisch kleine Absiedlungen im Gehirn zu eliminieren (Sperduto PW et al. 2010).

Die primäre GHRT ist die Standardtherapie bei multipler Hirnmetastasierung und bei bestehender Kontraindikation für eine Operation oder stereotaktische Bestrahlung. Sie dient der Verbesserung neurologischer Symptome und der Lebensqualität. Die Strahlensensitivität der Hirnmetastase entspricht der des Primärtumors. Die Bestrahlung erfolgt in Einzeldosen von 3 Gy fünf Mal pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 30-36 Gy. Das bestrahlte Gebiet umfasst das ganze Gehirn inklusive Schädelbasis und basalen Zisternen unter Aussparung von Augen und Pharynx (DGN 03/2014).

Die adjuvante GHRT dient der Zerstörung verbliebener mikroskopischer Tumorabsiedlungen nach erfolgter chirurgischer Resektion oder stereotaktischer Bestrahlung (Masuhr und Neumann 2007). Die Indikation basiert auf der Annahme, dass bei Nachweis einer Hirnmetastase weitere mikroskopisch kleine Läsionen, die nicht sicher durch eine Bildgebung dargestellt werden können, vorhanden sind. Es wird gegenüber einer alleinigen Operation oder Radiochirurgie eine bessere Tumorkontrolle mit geringerer Rezidivrate erreicht. Das mediane Überleben bleibt aber unbeeinflusst (Aoyama H et al. 2006). Durch die Bestrahlung erhöht sich das Risiko für neurotoxische Schäden bei langer Überlebenszeit, sodass ein Aufschub der GHRT bis zum Eintritt eines Rezidives Vorteile bezüglich Überlebenszeit und therapieassoziierter Morbidität bietet (DGN 03/2014).

Die prophylaktische GHRT beim SCLC wird eingesetzt, um die Rate von im Krankheitsverlauf auftretenden Hirnmetastasen zu verringern (Masuhr und Neumann 2007). Weiterhin verbessern sich das krankheitsspezifische Überleben und das Gesamtüberleben. Für das NSCLC konnte kein Überlebensvorteil durch eine prophylaktische GHRT nachgewiesen werden (Zabel-du Bois A und Engenhart-Cabillic R 2013).

Die stereotaktische Bestrahlung gilt als Alternative zur Operation. Dabei erfolgt die individuelle, zielvolumenorientierte Anpassung der Bestrahlungsfelder. Die Bestrahlung erfolgt fraktioniert. Eine spezielle Form der stereotaktischen Bestrahlung ist die Radiochirurgie. Sie wird als Einzeitbestrahlung mit hoher Dosis (20 Gy) durchgeführt (Sauer R 2012). Durch diese lokal hohen Strahlendosen kann eine gute lokale Tumorkontrolle bei gleichzeitiger Schonung des umgebenden gesunden Gewebes erzielt werden. Allerdings kommt es bei 11 % der Patienten innerhalb von zwei Jahren zur Entwicklung einer Radionekrose (DGN 03/2014). Weiterhin werden Mikrometastasen außerhalb des Bestrahlungsfeldes nicht beeinflusst, sodass dort hohe Rezidivraten von 26-39 % beobachtet worden sind (Zabel-du Bois A und Engenhardt-Cabillic R 2013).

Indikationen für eine stereotaktische Bestrahlung sind:

- ein bis vier zerebrale Metastasen
- guter Allgemeinzustand des Patienten
- keine oder stabile (>3 Monate) extrakranielle Tumormanifestationen
- kleine, tief gelegene Läsionen
- operativ nicht gut zugängliche Läsionen, z.B. am Hirnstamm
- geringer raumfordernder Effekt der Metastase (Durchmesser <3 cm)
- Rezidivmetastase nach GHRT oder Operation
- internistische Komorbidität
- fehlendes Ansprechen auf GHRT

(Masuhr KF und Neumann M 2007) .

Elemente der medikamentösen Tumorthherapie sind Chemotherapie und molekular zielgerichtete Substanzen sowie zur symptomatischen Therapie Kortikosteroide und Antikonvulsiva.

Bei der zytotoxischen Therapie herrscht Ungewissheit, ob Chemotherapeutika die intakte Blut-Hirn-Schranke überwinden können. Sie kann aber durch zerebrale Metastasen geschädigt werden, sodass innerhalb der Läsionen geringe Konzentrationen des Chemotherapeutikums nachweisbar sind (Mehta MP et al. 2010). Vorteil der systemischen Chemotherapie ist die gleichzeitige Behandlung von zerebralen und extrazerebralen Tumormanifestationen. Die Chemotherapie sollte sich nach dem jeweiligen Primärtumor richten. Weiterhin ist die Kombination mit einer operativen Entfernung oder der Radiotherapie sinnvoll. Bei Hirnmetastasen folgender Primärtumore konnte nachgewiesen werden, dass sie für eine Chemotherapie sensibel sind: Mammakarzinom, Keimzelltumore, Ovarialkarzinom, SCLC, NSCLC und malignes Melanom (Zabel-du Bois A und Engenhardt-Cabillic R 2013). Zerebrale Metastasen eines SCLC weisen hohe Ansprechraten (82 %) auf Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin

und Etoposid auf (Lee JS et al. 1989). Bei Hirnmetastasen von malignen Melanomen zeigte Temozolomid eine moderate Wirksamkeit (Zabel-du Bois und Engenhardt-Cabillic 2013). Zusätzlich konnten Antonadou und Kollegen zeigen, dass eine GHRT in Kombination mit Temozolomid im Vergleich zu einer alleinigen GHRT zu einer signifikanten Verbesserung der objektiven Ansprechrate, neurologischen Funktionen und nach zwei Monaten zu einem geringeren Bedarf an Kortikosteroiden führt (Antonadou et al. 2002). Verger und Kollegen bestätigten zudem eine gute Verträglichkeit dieser Kombination sowie ein signifikant längeres medianes progressionsfreies Überleben im Vergleich zur alleinigen GHRT (Verger et al. 2005). Allerdings konnte keine signifikante Veränderung des Gesamtüberlebens festgestellt werden (Gamboa-Vignolle C et al. 2012).

Kortikosteroide dienen der Rückbildung eines durch zerebrale Metastasen verursachten Hirnödems sowie damit verbunden zur Senkung eines erhöhten intrakraniellen Drucks. Häufig sind sie die einzige Palliativmaßnahme (DGN 03/2014).

Antikonvulsiva dienen der Kontrolle von durch Hirnmetastasen verursachten epileptischen Anfällen. Die Gabe sollte prophylaktisch vor neurochirurgischen Eingriffen sowie während der ersten Wochen der Strahlentherapie bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen erfolgen. Der generelle Einsatz bei allen Patienten mit Hirnmetastasen ist dagegen nicht empfohlen (DGN 03/2014).

Die Therapie beim Rezidiv ist abhängig von Prognose, Allgemeinzustand des Patienten, Lebensqualität sowie bereits erfolgter Therapien und muss daher individuell angepasst werden. Indikationen für eine erneute Resektion sind: Eine solitäre Metastase eines radioresistenten Tumors, Metastasen mit Masseneffekt und eine raumfordernde Strahlennekrose. Indikation für die Radiochirurgie sind wenige (drei bis fünf) neu aufgetretene oder progrediente, nicht vorbestrahlte Läsionen mit einer Größe unter 3 cm. Eine radiochirurgische Behandlung ist auch nach bereits erfolgter GHRT möglich. Indikationen für eine GHRT, wenn diese zuvor nicht erfolgt ist, sind mehr als drei bis fünf Metastasen mit einer Größe über 3 cm sowie eine meningeale Beteiligung. Eine erneute GHRT ist auch möglich, wenn diese bereits als Primärtherapie erfolgt ist, dann aber mit reduzierter Dosis von 20-25 Gy. Die Indikation für eine medikamentöse Therapie ist abhängig vom Primärtumor (insbesondere chemosensitive Tumore) und bereits verabreichter lokaler oder systemischer Therapie (DGN 03/2014; Zabel-du Bois und Engenhardt-Cabillic 2013).

1.1.6 Prognose

Die Prognose für Patienten mit zerebralen Metastasen ist schlecht: Unbehandelt versterben Patienten meist innerhalb von 4-6 Wochen. Bei antiödematöser Therapie mit Kortikosteroiden verlängert sich das Überleben auf ca. 2 Monate. Bei Patienten mit alleiniger GHRT liegt das Gesamtüberleben bei 3-6 Monaten, bei neurochirurgischer Resektion bzw. Radiochirurgie und zusätzlicher GHRT bei 6-12 Monaten. Die mediane 1-Jahres-Überlebensrate beträgt 10-15 % (Smedby KE et al. 2009; Zabel-du Bois A und Engenhart-Cabillic R 2013).

Allerdings verhalten sich Hirnmetastasen verschiedener Primärtumortypen unterschiedlich und sprechen auch unterschiedlich auf systemische Therapien an. Daher ist die Prognose abhängig vom Primärtumor und von Tumor-spezifischen Prognosefaktoren (Sperduto PW et al. 2012). Als prognostisch günstige Faktoren gelten:

- guter Allgemeinzustand mit KI >70 %
- Kontrolle des Primärtumors
- keine extrakranielle Tumorausbreitung und -aktivität
- Alter < 60 Jahren
- guter mentaler Status vor Therapiebeginn
- Ansprechen auf Steroidtherapie
- geringe Anzahl der Hirnmetastasen
- langes Intervall zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und dem Auftreten zerebraler Metastasen
- Histologie des Primärtumors, insbesondere Keimzelltumore und Mamma-Ca
- Therapiemodalität

(DGN 03/2014; Lagerwaard FJ et al. 1999; Zabel-du Bois A und Engenhart-Cabillic R 2013)

1.2 Prognose-Scores

Die Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) aus den USA führte eine Reihe von Studien durch, um die Effektivität verschiedener Dosisfraktionierungsschemata und Strahlungssensibilisatoren in der Bestrahlung zerebraler Metastasen zu untersuchen. Daraus ergaben sich die Fragen, ob Unterschiede im Überleben tatsächlich auf verschiedene Therapien oder auf die Auswahl der Patienten für die jeweilige Therapie zurückzuführen sind und welche Variablen prognostische Faktoren zum Einschätzen der Überlebenszeit bilden (Gaspar L et al. 1997).

Durch die Einteilung von Patienten anhand von Prognose-Scores entstehen homogene Patientengruppen, die den Vergleich von Ergebnissen in Studien zur Untersuchung neuer Therapien ermöglichen (Gaspar et al. 2000). Weiterhin gelingt die Abschätzung der Prognose für den Patienten mit dem Ziel, bereits vor Therapiebeginn festzustellen, von welcher Behandlungsform, d.h. einer aggressiven oder einer supportiven Therapie, der Patient profitieren kann und somit die individuelle Behandlung zu planen (Sperduto PW et al. 2008).

Ein Prognose-Score sollte daher genau genug sein, um einerseits die Überbehandlung von Patienten mit kurzem Überleben und andererseits das Zurückhalten von Therapien bei fälschlicherweise als schlecht eingeschätzter Überlebensprognose zu vermeiden (Nieder C und Mehta MP 2009).

1.2.1 RPA

Gaspar und Kollegen untersuchten bei 1200 Patienten der RTOG-Studien 79-16, 85-28 und 89-05 insgesamt 21 Variablen bezüglich ihres Einflusses auf das Überleben. Aus den prognostischen Faktoren erstellten sie die Recursive Partitioning Analysis (RPA), einen Prognose-Score, der Patienten mit Hirnmetastasen anhand von KI, Alter, Tumorkontrolle und extrakranieller Metastasierung (EKM) in drei Klassen einteilt (s. Tab. 1) (Gaspar L et al. 1997).

Tab. 1: RPA-Klassen (Gaspar L et al. 1997)

Klasse	Prognosefaktoren	Medianes Überleben (Monate)
1	KI \geq 70 %, Alter < 65 Jahre, Kontrolle des Primärtumors, keine EKM	7,1
2	Alle anderen	4,2
3	KI < 70 %	2,3

1.2.2 GPA

Sperduto und Kollegen kritisierten an der RPA die notwendige Einschätzung der Kontrolle der Primärtumorerkrankung und das Fehlen der Anzahl der Hirnmetastasen als prognostischer Faktor (Sperduto PW et al. 2008). Daher entwickelten sie einen neuen Prognose-Score, das Graded Prognostic Assessment (GPA). Dieses ist ein Summenscore, welcher sich aus Alter des Patienten, KI, EKM und Anzahl der Hirnmetastasen zusammensetzt (s. Tab. 2).

Tab. 2: Graded Prognostic Assessment (Sperduto PW et al. 2008)

	Score		
	0	0,5	1
Alter	> 60	50-59	< 50
KI	< 70 %	70-80 %	90-100 %
Anzahl der HM	> 3	2-3	1
EKM	Vorhanden	-	Nicht vorhanden

Die erreichten Punkte der einzelnen Faktoren werden addiert und aus der Summe lässt sich die Prognose abschätzen. Mediane Überlebenszeiten sind für einen GPA von 0-1 Punkte 2,6 Monate, für 1,5-2,5 Punkte 3,8 Monate, für 3 Punkte 6,9 Monate und für 3,5-4 Punkte 11,0 Monate.

Das GPA gilt als genauso prognostisch wie die RPA (Sperduto PW et al. 2008).

1.2.3 ds-GPA

In einer weiteren Studie untersuchten Sperduto und Kollegen, welches für die fünf häufigsten Primärtumore jeweils spezifische Prognosefaktoren sind. Daraus ergaben sich folgende: Für das Bronchialkarzinom das Alter des Patienten, der KI, das Vorhandensein von extrakraniellen Metastasen und die Anzahl der Hirnmetastasen, für das maligne Melanom und das Nierenzellkarzinom der KI und die Anzahl der Hirnmetastasen sowie für das Mammakarzinom und GI-Tumore der KI (Sperduto PW et al. 2010). Ausgehend von den unterschiedlichen spezifischen Prognosefaktoren entwickelten sie für diese Primärtumore das jeweils entsprechende Diagnose-spezifische Graded Prognostic Assessment (ds-GPA). Für das Mammakarzinom wurde später zusätzlich der Subtyp des Tumors sowie das Alter des Patienten ergänzt (Sperduto PW et al. 2012).

Das ds-GPA ist in der nachfolgenden Abbildung zusammengefasst:

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

Abb. 1: ds-GPA worksheet Sperduto 2012 (Sperduto PW et al. 2012)

2 Zielstellung

Ziel dieser Arbeit ist es, folgende Fragen in Bezug auf das Überleben von Patienten mit Hirnmetastasen zu beantworten:

Wie beeinflussen Patientencharakteristika in der palliativen Strahlentherapie das Überleben?

Welche Patientencharakteristika haben in Bezug auf das Überleben eine prognostische Aussagekraft?

Welche Aussagekraft haben Prognose-Scores in der klinischen Routine?

3 Material und Methodik

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv im Jahr 2013. Eingeschlossen wurden Patienten mit erstmalig diagnostizierten Hirnmetastasen, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2011 in der Universitätsklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg eine Radiotherapie durchgeführt wurde.

Es wurden initial die Ausarbeitung einer Checkliste mit den zu erhebenden Daten und die Erstellung einer Patientenliste mittels des Patientenverwaltungssystems MOSAIQ® vorgenommen. Die Datenerhebung erfolgte durch Einsicht in die Krankenakten der zuvor ermittelten Patienten. Durch Anfrage bei den Einwohnermeldeämtern im Oktober 2013 wurde der Überlebensstatus bzw. das Todesdatum ermittelt. Die gewonnenen Daten wurden mit Hilfe des Programms Microsoft Excel verwaltet. Die Datenanalyse erfolgte anhand der Datenanalyse-Software Statistica (Version 10, Fa. StatSoft, Tulsa/ Oklahoma, USA).

Überlebenszeiten sind in Monaten angegeben, dabei wurde ein Monat mit 30 Tagen zugrunde gelegt.

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2011 wurden in der Universitätsklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 99 Patienten aufgrund von Hirnmetastasen bestrahlt. Dabei handelte es sich um 64 Männer (64,6 %) und 35 Frauen (35,4 %).

Das durchschnittliche Alter bei Beginn der Strahlentherapie der Hirnmetastasen betrug 62,9 Jahre mit einer Altersspanne von 31,2 bis 86,8 Jahren. Zur besseren Auswertung der Daten wurden die Patienten entsprechend der RPA-Klassifikation in zwei Altersgruppen (Alter unter 65 Jahren und ab 65 Jahren) unterteilt sowie entsprechend der GPA-Klassifikation in drei Altersgruppen (Alter unter 50 Jahren, 50 bis 59 Jahre und Alter ab 60 Jahren). Die Verteilung der Altersgruppen ist in den Abbildungen 2 und 3 dargestellt.

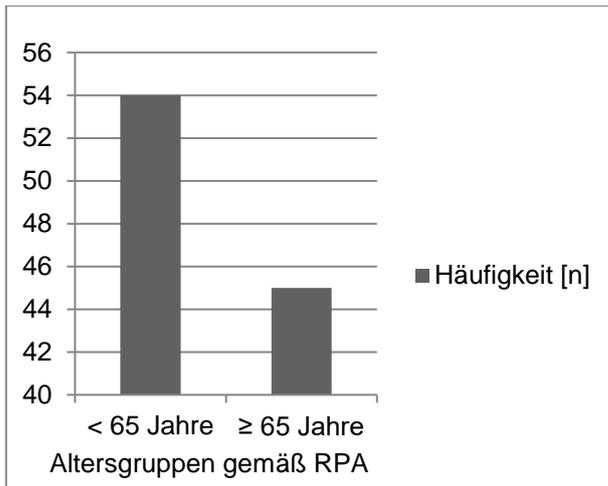


Abb. 2: Altersgruppen gemäß RPA-Klassifikation

Für die RPA-Klassifikation ergab sich, dass 54 (54,5 %) Patienten jünger als 65 Jahre waren sowie 45 Patienten (45,5 %) 65 Jahre und älter.

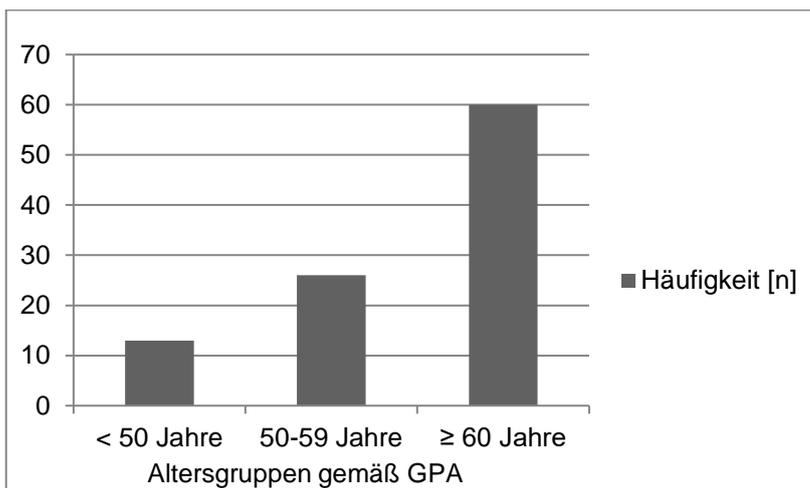


Abb. 3: Altersgruppen gemäß GPA-Klassifikation

In der Einteilung entsprechend der GPA-Klassifikation ergab sich folgendes: 13 Patienten (13,1 %) waren jünger als 50 Jahre, 26 Patienten (26,3 %) gehörten zur Altersgruppe 50 bis 59 Jahre und 60 Patienten (60,6 %) waren mindestens 60 Jahre.

3.2 Primärtumor

Als Primärtumor wurde bei 33 Patienten (33,3 %) ein Bronchialkarzinom diagnostiziert, wobei zwölf Patienten ein SCLC, 19 Patienten ein NSCLC und zwei Patienten ein nicht näher bezeichnetes Bronchialkarzinom hatten.

Weiterhin hatten elf Patientinnen (11,1 %) ein Mammakarzinom als Primum. Bei neun Patientinnen war der Hormonrezeptor-Status näher bezeichnet: Vier Patientinnen waren

Hormonrezeptor negativ („Triple negative“), zwei Patientinnen hatten den molekularen Subtyp „Luminal A“, eine Patientin „Luminal B“ und zwei Patientinnen waren „Her2-/neu positiv“.

Weitere sieben Patienten (7,1 %) hatten ein Nierenzellkarzinom, 14 Patienten (14,1 %) einen gastrointestinalen Tumor, zehn Patienten (10,1 %) ein malignes Melanom, 14 Patienten (14,1 %) ein CUP-Syndrom und zehn Patienten (10,1 %) sonstige Primärtumore (siehe Abb. 4).

Unter der Bezeichnung „gastrointestinale Tumore“ wurden folgende zusammengefasst: Zwei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom, zwei Patienten mit einem Magenkarzinom, vier Patienten mit einem Kolonkarzinom und sechs Patienten mit einem Rektumkarzinom.

Bei den „sonstigen Primärtumoren“ handelte es sich um ein malignes fibröses Histiozytom, ein Leiomyosarkom, ein Ovarialkarzinom, ein Endometriumkarzinom, zwei Keimzelltumore, drei Urothelkarzinome und ein Pankreaskarzinom.

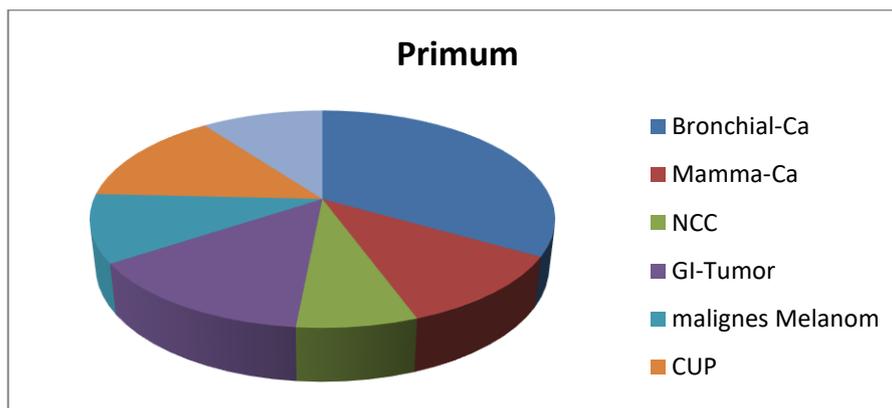


Abb. 4: Verteilung der Primärtumore

Bei Erstdiagnose des Primärtumors wurden gemäß der TNM-Klassifikation folgende T-Stadien ermittelt: Ein Patient (1 %) T₁, zwölf Patienten (12,1 %) T₂, 19 Patienten (19,2 %) T₃ und 18 Patienten (18,2 %) T₄. Patienten mit einem CUP-Syndrom oder noch ausstehender Primärtumordiagnostik zum Zeitpunkt des Beginns der Bestrahlung der Hirnmetastasen, insgesamt 21 Patienten (21,2 %), wurden in das Tumorstadium T_x eingeordnet. Bei 28 Patienten (28,3 %) war kein T-Stadium angegeben.

Für die N-Stadien ergaben sich folgende Häufigkeiten: elf Patienten (11,1 %) mit N₀, 13 Patienten (13,1 %) mit N₁, 14 Patienten (14,1 %) mit N₂, acht Patienten (8,1 %) mit N₃, 26 Patienten (26,3 %) mit N_x und 27 Patienten (27,3 %) ohne Angabe des N-Stadiums.

Für die M-Stadien wurden folgende Häufigkeiten ermittelt: M₀ bei 13 Patienten (13,1 %), M₁ bei 36 Patienten (36,4 %) und keine Angaben bei 50 Patienten (50,5 %).

Weiterhin wurde untersucht, ob zu Beginn der Bestrahlung der Hirnmetastasen die Tumorerkrankung kontrolliert war, d.h. es konnten weder extrakranielle Metastasen noch der Primärtumor nachgewiesen werden. Tumorkontrolle bestand bei 23 Patienten (23,2 %).

3.3 Anzahl der Hirnmetastasen

Der initiale bildmorphologische Nachweis der Hirnmetastasierung erfolgte bei 56 Patienten durch eine kraniale CT-Aufnahme und bei 38 Patienten durch eine kraniale MRT-Aufnahme. Bei fünf Patienten war das initiale bildgebende Verfahren nicht angegeben. Die Anzahl der zerebralen Metastasen wurden aus entsprechenden CT- bzw. MRT- Befunden und/oder der Bestrahlungsplanung entnommen.

Bei 35 Patienten (35,4 %) wurde eine Hirnmetastase beschrieben, bei 15 Patienten (15,2 %) zwei Hirnmetastasen, bei neun Patienten (9,1 %) drei Hirnmetastasen und bei 37 Patienten (37,4 %) mehr als drei („multiple“) Hirnmetastasen. Bei drei Patienten (3 %) fehlten Angaben zur Anzahl der Hirnmetastasen.

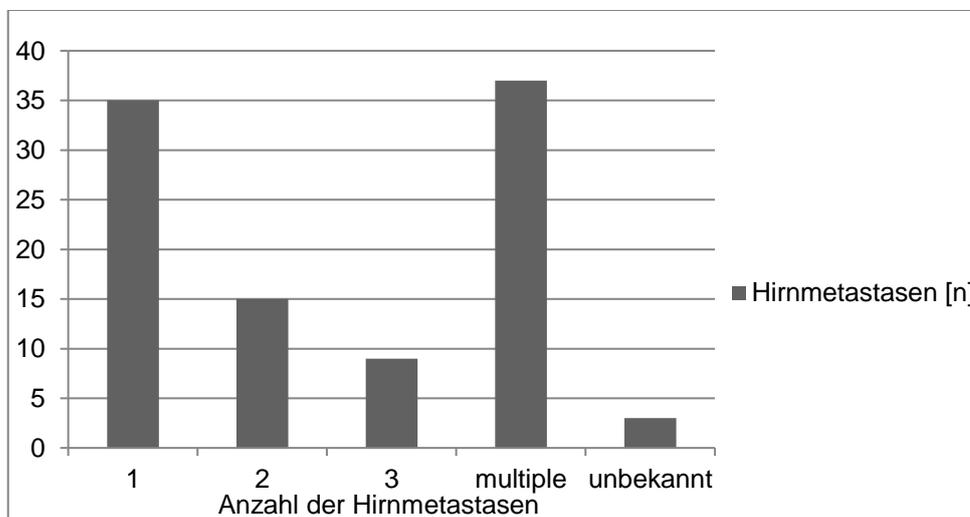


Abb.5: Anzahl der Hirnmetastasen

3.4 Extrakranielle Metastasen

Bei 69 Patienten (69,7 %) waren zu Beginn der Radiotherapie der Hirnmetastasen auch extrakranielle Metastasen nachweisbar. Dabei waren die häufigsten Lokalisationen Lunge (36 Patienten), Leber (27 Patienten), Knochen (19 Patienten), Lymphknoten (19

Patienten), Nebennieren (16 Patienten) und Mediastinum (sechs Patienten). Weiterhin wurden 18 Metastasen anderer Lokalisationen diagnostiziert.

3.5 Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index (KI) dient bei Tumorpatienten zur Beurteilung von Einschränkungen in den Aktivitäten des Alltags. Bei einem KI $\geq 70\%$ ist die Fähigkeit zur Selbstversorgung erhalten, unterhalb von 70% ist der Patient auf Hilfe angewiesen.

Tab. 3: Einteilung des Karnofsky- Index (Timmermann C 2013)

100 %	Normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden
90 %	Fähig zu normaler Aktivität, geringe Zeichen der Krankheit
80 %	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome
70 %	Selbstversorgung, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60 %	Gelegentliche Hilfe erforderlich, selbständig in den meisten Bereichen
50 %	Ständige Pflege und häufige ärztliche Hilfe erforderlich
40 %	Überwiegend bettlägerig, spezielle Pflege und Hilfe erforderlich
30 %	Dauernd bettlägerig, Hospitalisierung indiziert
20 %	Schwerkrank, Hospitalisierung und aktiv supportive Therapie notwendig
10 %	Moribund, Krankheit schreitet schnell voran
0 %	Tod

Der KI wurde entweder aus den Patientenakten entnommen oder anhand ärztlicher und pflegerischer Aufzeichnungen ermittelt. Der mediane KI betrug 70% mit einer Spannweite von 10% bis 100% . Der KI war für 92 Patienten zu ermitteln, von diesen hatten 24 Patienten ($26,1\%$) einen KI $<70\%$ und 68 Patienten ($73,9\%$) einen KI $\geq 70\%$. Eine genaue Aufteilung findet sich in Abbildung 6.

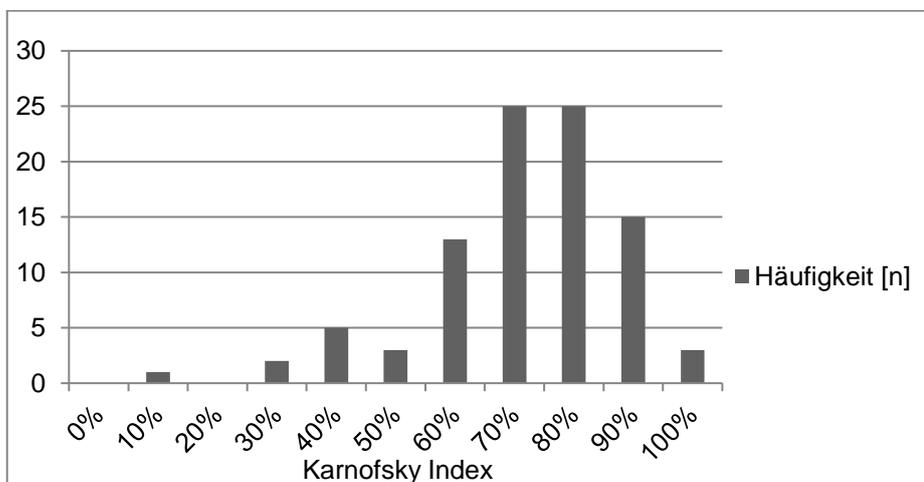


Abb. 6: Verteilung KI

3.6 Therapie

3.6.1 Vorangegangene Therapien

Bei 70 Patienten (70,7 %) erfolgte vor der Radiotherapie der Hirnmetastasen eine Behandlung von Primärtumor und extrakraniellen Metastasen. Diese vorangegangenen Therapien umfassten Tumorresektion (46 Patienten), Radiotherapie (18 Patienten), Chemotherapie (48 Patienten), Hormontherapie (drei Patienten), Antikörpertherapie (vier Patienten) und bei zwei Patienten mit SCLC eine prophylaktische GHRT (Gesamtdosis je 30 Gy).

3.6.2 Therapie der Hirnmetastasen

Bei 20 Patienten (20,2 %) wurden Hirnmetastasen vor der Bestrahlung operativ entfernt. Es erhielten 92 Patienten (92,9 %) eine GHRT in Einzeldosen von 2-4 Gy bis zu einer medianen Gesamtdosis von 36 Gy (Spannweite 3-40 Gy). Die GHRT wurde bei 63 Patienten als alleinige strahlentherapeutische Maßnahme und ohne vorangehende Resektion der zerebralen Metastasen durchgeführt. Bei 16 Patienten erfolgte im Vorfeld der GHRT die operative Entfernung der Hirnmetastasen. Sieben Patienten erhielten ergänzend zur GHRT eine 3D-konformale Bestrahlung in Einzeldosen von 3-4 Gy bis zu einer medianen Gesamtdosis von 15 Gy (Spannweite 12-20 Gy). Bei drei dieser Patienten erfolgte zuvor die Resektion zerebraler Metastasen und bei einem Patienten eine zusätzliche stereotaktische Bestrahlung.

Bei 14 Patienten wurde eine stereotaktische Bestrahlung entweder als alleinige strahlentherapeutische Behandlung (sieben Patienten) oder ergänzend (sieben Patienten) durchgeführt. Die Einzeldosen betragen 2-20 Gy. Die mediane Gesamtdosis war 22,5 Gy (Spannweite 13-50 Gy).

Zusätzlich zur Bestrahlung erhielten 20 Patienten (20,2 %) eine Chemotherapie und ein Patient eine Antikörpertherapie.

3.6.3 Nachfolgende Therapie

Dieser Abschnitt umfasst im Anschluss an die Bestrahlung der Hirnmetastasen durchgeführte Therapien von Primärtumoren sowie im späteren Verlauf diagnostizierter zerebraler und extrakranieller Metastasen. Diese war für 34 Patienten belegt. Bei sechs Patienten erfolgte eine Resektion, 24 Patienten erhielten eine weitere Bestrahlung, 14 Patienten eine Chemotherapie und ein Patient eine Hormontherapie.

3.7 Prognose-Scores

3.7.1 RPA

Insgesamt konnten 92 Patienten einer RPA-Klasse zugeordnet werden. Dabei ergab sich folgende Verteilung im Patientenkollektiv: Fünf Patienten (5,4 %) gehörten zur Klasse 1, zur Klasse 2 wurden 63 Patienten (68,5 %) zugeordnet und 24 Patienten (26,1 %) zur Klasse 3. Bei sieben Patienten fehlte die Angabe zum KI, sodass diese keiner RPA-Klasse zugeordnet werden konnten.

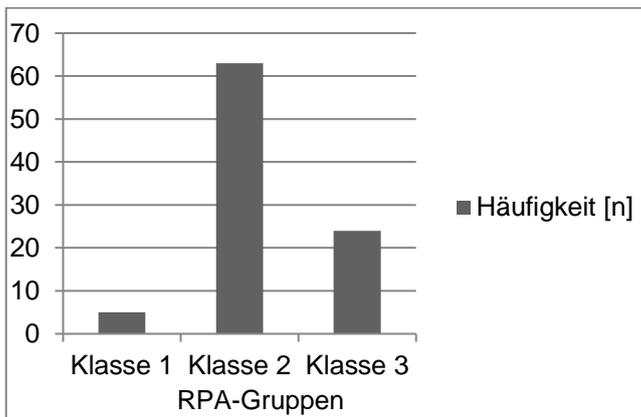


Abb. 7: Prognoseklassen nach RPA

3.7.2 GPA

Insgesamt konnten 92 Patienten einer GPA-Gruppe zugeordnet werden. Sieben Patienten wurden aufgrund von fehlenden Angaben zum KI ausgeschlossen. Es ergab sich folgende Verteilung auf die Gruppen: Für 37 Patienten (40,2 %) der GPA-Score 0-1, für 47 Patienten (51,1 %) der GPA-Score 1,5-2,5, für sieben Patienten (7,6 %) der GPA-Score 3 und für einen Patient (1,1 %) der GPA-Score 3,5-4.

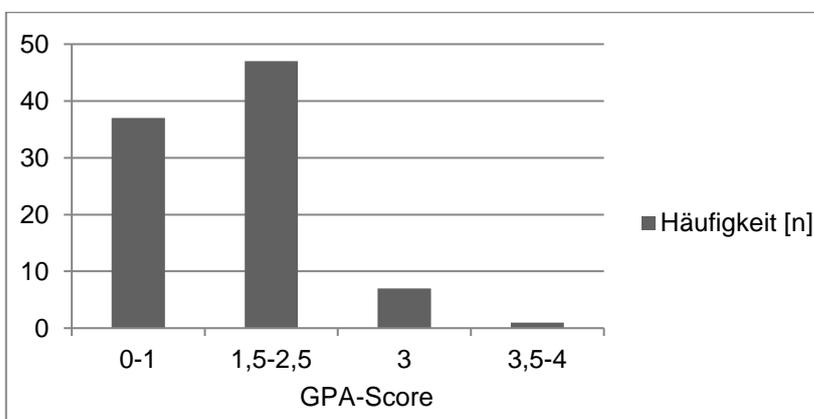


Abb. 8: Prognoseklassen nach GPA

3.7.3 ds-GPA

Unter Berücksichtigung des Primärtumors konnte für 67 Patienten das ds-GPA angewendet werden: Für 30 Patienten das Bronchialkarzinom-GPA, für acht Patienten das Mammakarzinom-GPA, für sieben Patienten das Nierenzellkarzinom-GPA, für zwölf Patienten das GI-Tumor-GPA und für zehn Patienten das Melanom-GPA. Es ergab sich für 25 Patienten (37,3 %) der ds-GPA-Score 0-1, für 23 Patienten (34,3 %) der ds-GPA-Score 1,5-2, für 16 Patienten (23,9 %) der ds-GPA-Score 2,5-3 und für drei Patienten (4,5 %) der ds-GPA-Score 3,5-4.

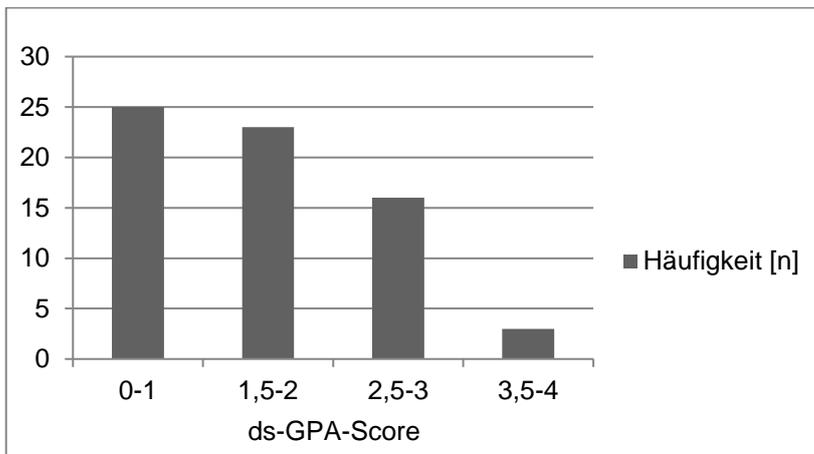


Abb. 9: Prognoseklassen nach ds-GPA

Aus dem ds-GPA wurden 32 Patienten ausgeschlossen: Sechs Patienten wegen fehlendem KI, 14 Patienten mit CUP-Syndrom, zehn Patienten mit nicht im ds-GPA-Score repräsentierten Primärtumoren und zwei Patientinnen aufgrund fehlender Subklassifizierung des Mammakarzinoms.

3.8 Zusammenfassung der Patienten- und Therapiecharakteristika

In der nachfolgenden Tabelle sind die erhobenen Daten zusammengefasst:

Tab. 4: Patientencharakteristika

		Anzahl der Patienten	Anteil in %
Geschlecht	weiblich	35	35,4
	männlich	64	64,6
Alter (Cut-off gemäß RPA)	< 65 Jahre	54	54,5
	> 65 Jahre	45	45,5
Alter (Cut-off gemäß GPA)	<50 Jahre	13	13,1
	50-59 Jahre	26	26,3
	≥ 60 Jahre	60	60,6
Primärtumor	Bronchial-Ca	33	33,3
	Mamma-Ca	11	11,1
	NCC	7	7,1
	GI-Tumor	14	14,1
	Malignes Melanom	10	10,1
	CUP-Syndrom	14	14,1
	sonstiger	10	10,1
Tumorkontrolle	Ja	23	23,2
	Nein	74	74,7
	Unbekannt	2	2,0
Anzahl der HM	1	35	35,4
	2	15	15,2
	3	9	9,1
	≥ 3	37	37,4
	Nicht angegeben	3	3,0
EKM	Ja	69	30,3
	Nein	30	69,7
KI	< 70 %	24	26,1
	70-80 %	50	54,3
	90-100 %	18	19,6
	Unbekannt	7	7,1
Therapie der HM	OP + RTX	20	20,2
	Alleinige GHRT	63	63,6
	Lokale RTX	7	7,1
	OP + GHRT	16	16,2
	GHRT + lokale RTX	9	9,1
	GHRT + lokale RTX + OP	4	4,0
	CTX + RTX	20	20,2
RPA-Klasse	1	5	5,4
	2	63	68,5
	3	24	26,1
GPA-Score	0-1	37	40,2
	1,5-2,5	47	51,1
	3	7	7,6
	3,5-4	1	1,1
Ds-GPA-Score	0-1	25	37,3
	1,5-2	23	34,3
	2,5-3	16	23,9
	3,5-4	3	4,5

3.9 Datenanalyse

Die Datenanalyse erfolgte anhand der Datenanalyse-Software Statistica (Version 10, Fa. StatSoft, Tulsa/ Oklahoma, USA).

Es wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf das Gesamtüberleben analysiert.

Überlebenszeiten wurden anhand von Kaplan-Meier-Kurven ermittelt. Die Überlebenszeit wurde definiert ab Beginn der Radiotherapie der Hirnmetastase bis zum Tod des Patienten. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch lebten, wurden als zensierte Daten bei der Analyse betrachtet.

Der Log-Rank-Test wurde als univariater Test zur Ermittlung signifikanter Parameter auf das Gesamtüberleben durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % (p-Wert < 0,05) festgelegt. Mittels multivariatem Test (Cox-Regression) wurde der Einfluss der signifikanten Prognosefaktoren und zusätzlich von Prognosefaktoren mit Trend zur Signifikanz (p-Wert 0,05-0,1) überprüft.

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtüberleben

Es wurde das Überleben von 99 Patienten untersucht. Das mediane Gesamtüberleben betrug 2,98 Monate (0,03-40,3 Monate). Zum Zeitpunkt der Auswertung im Oktober 2013 waren 97 Patienten verstorben. Die Beobachtungszeiten der beiden noch lebenden Patienten betragen 38,83 und 40,13 Monate. Es waren 25 % der Patienten nach 1,33 Monaten und 75 % nach 10,2 Monaten verstorben. Die Überlebensraten nach 3, 6, 12 und 24 Monaten betragen 50,5 %, 35,35 %, 23,23 % und 6,1 %.

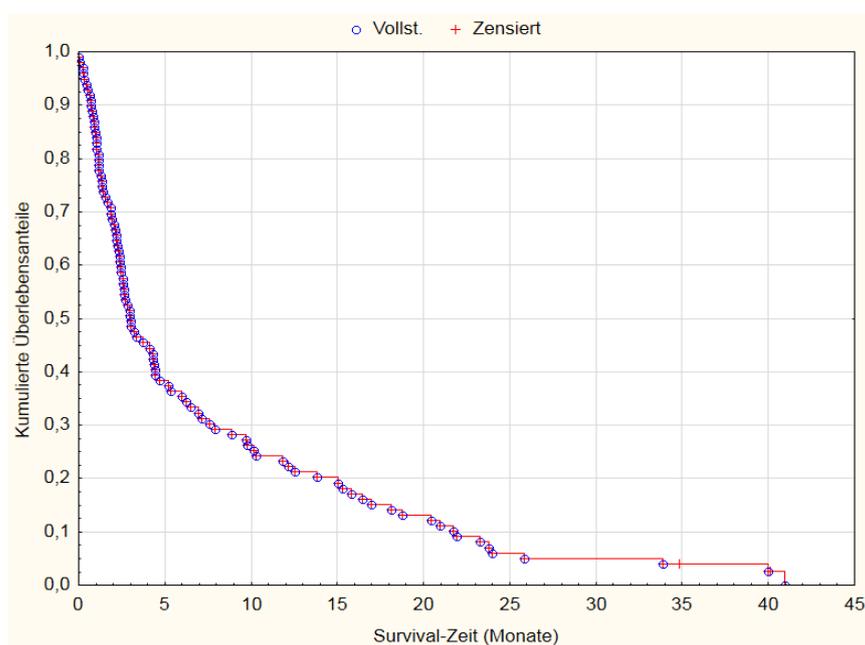


Abb. 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das gesamte Patientenkollektiv

4.2 Alter

4.2.1 Alter (Cut-off gemäß RPA)

In der Gruppe der Patienten unter 65 Jahren betrug das mediane Überleben 4,46 Monate und in der Patientengruppe von 65 Jahren und älter 2,34 Monate. Der Unterschied im Überleben war im Log-Rank-Test statistisch signifikant (p -Wert 0,011).

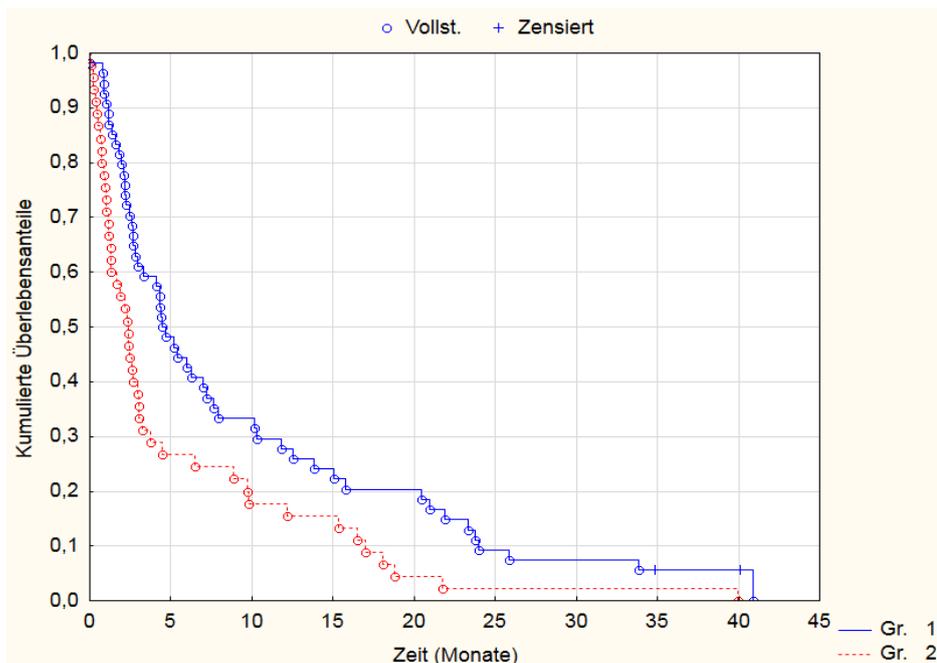


Abb. 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss des Alters (Cut-off gemäß RPA); Gr. 1: < 65 Jahre, Gr. 2: ≥ 65 Jahre (p-Wert 0,011)

4.2.2 Alter (Cut-off gemäß GPA)

In der Gruppe der Patienten unter 50 Jahren betrug das mediane Überleben 5,37 Monate, in der Gruppe 50 bis 59 Jahre 6,08 Monaten und in der Gruppe 60 Jahre und älter 2,42 Monate. Der Unterschied im Überleben war im Log-Rank-Test statistisch signifikant (p-Wert 0,007).

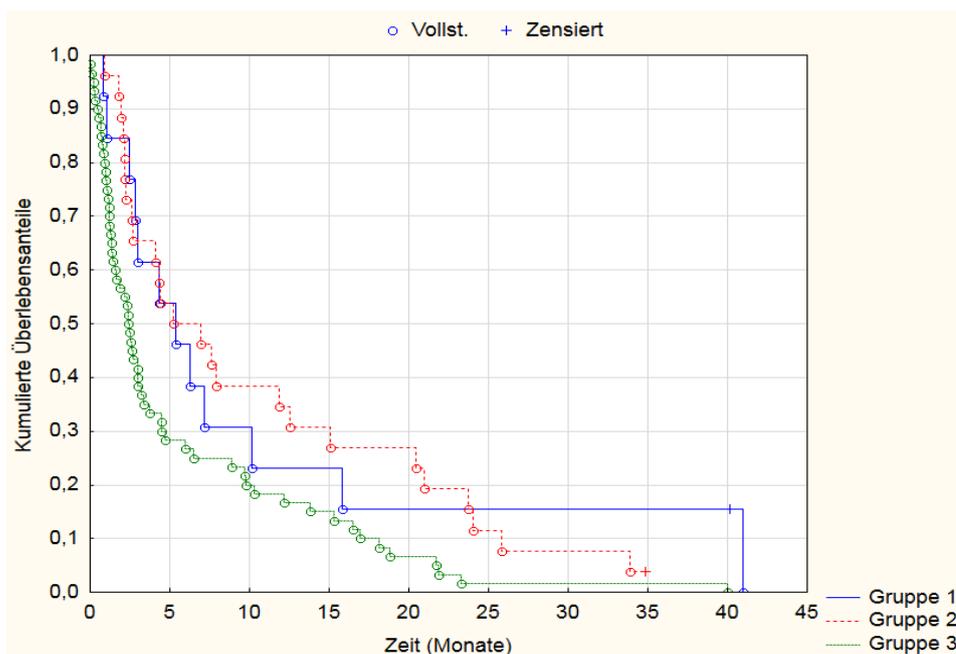


Abb. 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss des Alters (Cut-off gemäß GPA); Gr. 1: < 50 Jahre, Gr. 2: 50-59 Jahre, Gr. 3: ≥ 60 Jahre (p-Wert 0,007)

4.3 Geschlecht

Bei Frauen betrug die mediane Überlebenszeit 4,2 Monate, bei Männern 2,7 Monate. Dieser Unterschied war im Log-Rank-Test nicht signifikant (p-Wert 0,365).

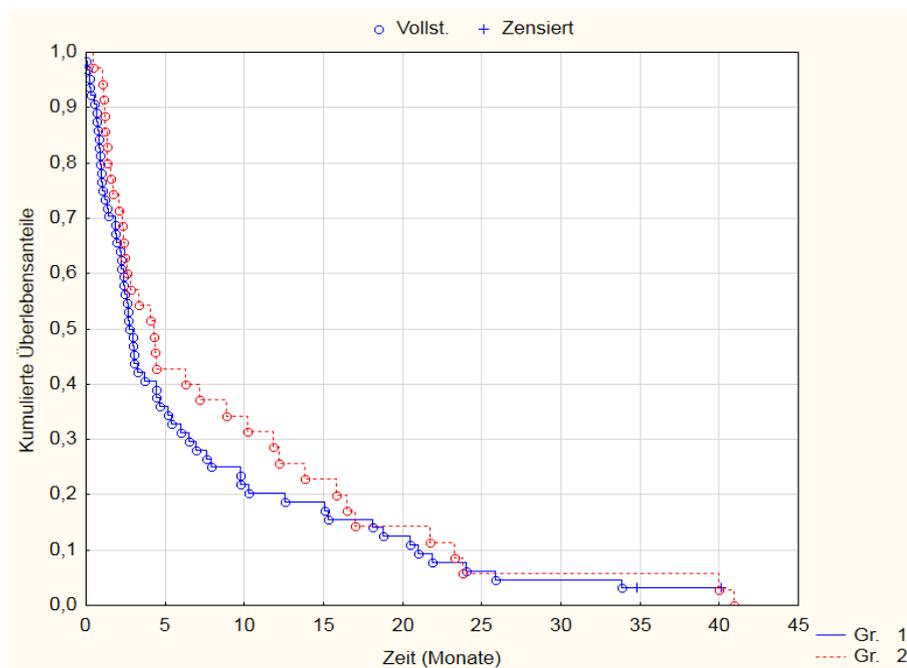


Abb. 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss des Geschlechts; Gr. 1: Männer, Gr. 2: Frauen (p-Wert 0,365)

4.4 Karnofsky- Index

Das mediane Überleben bei Patienten mit einem KI von mindestens 70 % betrug 4,33 Monate. Bei Patienten mit einem KI unter 70 % lag das mediane Überleben bei 1,33 Monaten. Dieser Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch signifikant (p-Wert 0,03).

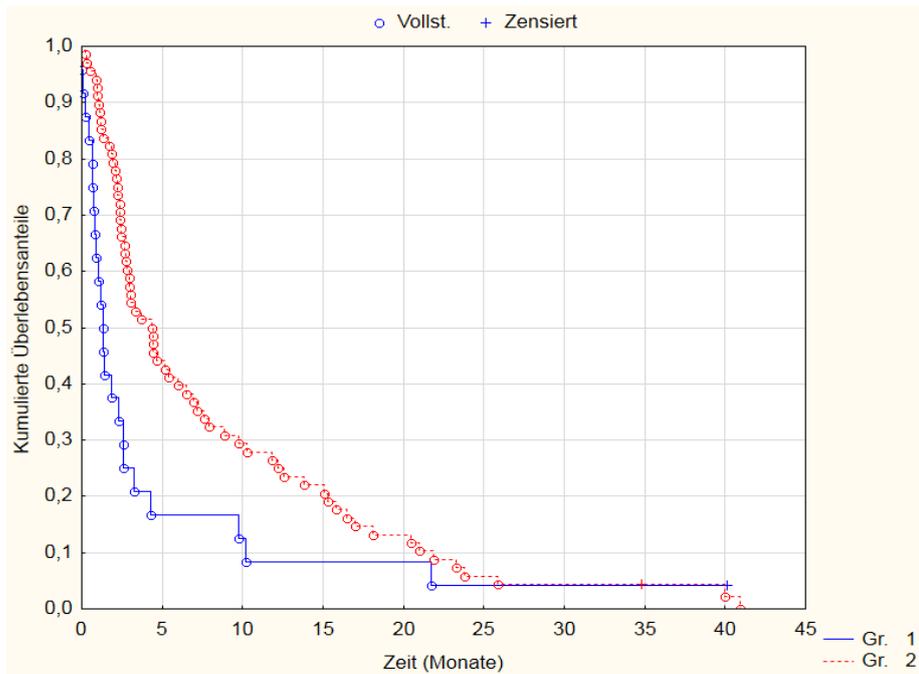


Abb. 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss des KI (Cut-off gemäß RPA); Gr. 1: < 70 %, Gr. 2: \geq 70 % (p-Wert 0,03)

Entsprechend der KI-Unterteilung beim GPA betrug das mediane Überleben bei Patienten mit einem KI von unter 70 % 1,33 Monate, bei Patienten mit einem KI von 70-80 % 3,17 Monate und bei Patienten mit einem KI von 90-100 % 5,67 Monate. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch signifikant (p-Wert 0,002).

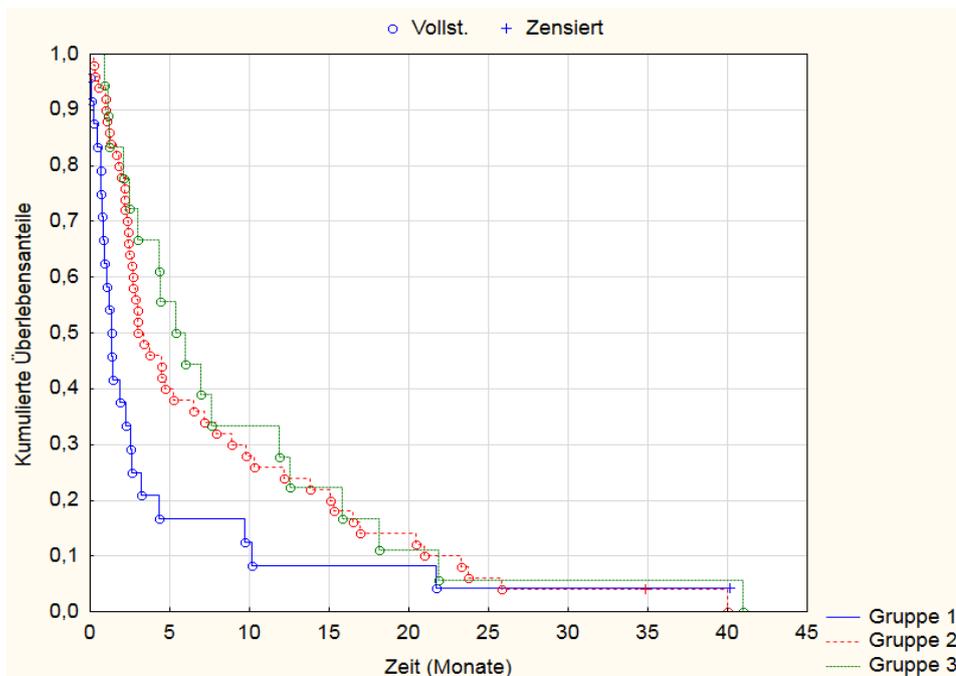


Abb. 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss des KI (Cut-off gemäß GPA); Gr. 1: < 70 %, Gr. 2: 70-80 %, Gr. 3: 90-100 % (p-Wert 0,002)

4.5 Primärtumor

Die medianen Überlebenszeiten für die einzelnen Primärtumore sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tab. 5: Medianes Überleben gemäß Primärtumor

Primärtumor	medianes Überleben (Monate)
Bronchialkarzinom	4,40
Mammakarzinom	10,17
Nierenzellkarzinom	7,93
GI-Tumore	2,27
malignes Melanom	3,47
CUP-Syndrom	2,63
sonstige Tumore	2,43

Im Log-Rank-Test waren die Unterschiede nicht signifikant, wiesen aber einen Trend zur Signifikanz auf (p-Wert 0,053).

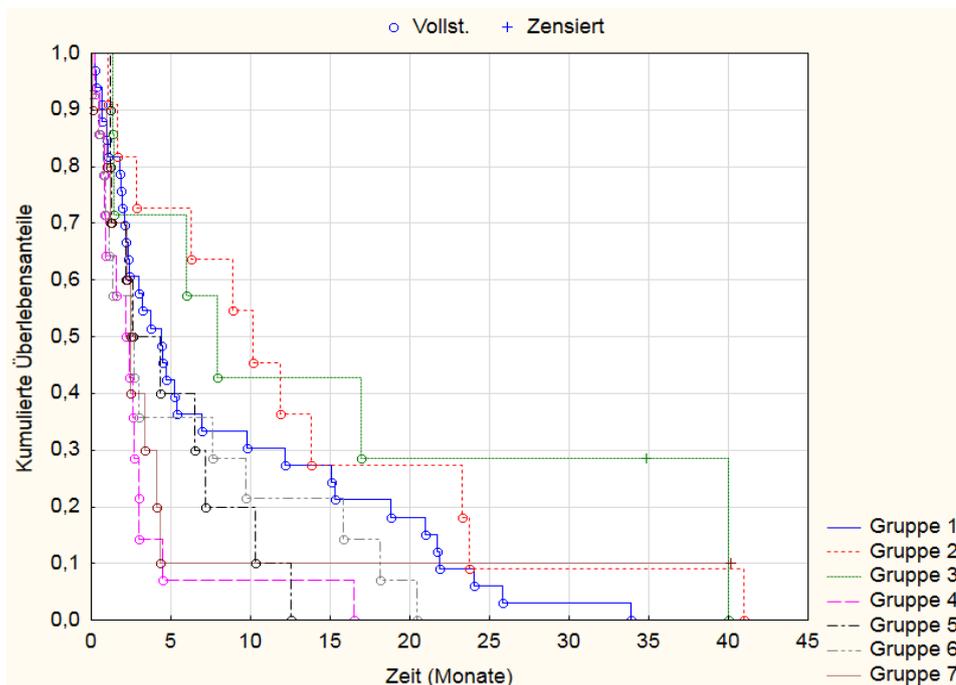


Abb. 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss des Primärtumors; Gr. 1: Bronchial-Ca, Gr. 2: Mamma-Ca, Gr. 3: NCC, Gr. 4: GI-Tumore, Gr. 5: malignes Melanom, Gr. 6: CUP, Gr. 7: Sonstige (p-Wert 0,053)

4.5.1 Initiales TNM-Stadium

Für Patienten mit angegebenem initialem T-Stadium ergaben sich folgende mediane Überlebenszeiten: T₂-Stadium 11,0 Monate, T₃-Stadium 3,0 Monate und T₄-Stadium 4,37 Monate. Ein Patient hatte das Tumorstadium T₁, seine Überlebenszeit betrug 21,9 Monate. Patienten mit einem CUP-Syndrom und Patienten mit noch nicht abgeschlossener Primärtumordiagnostik zum Zeitpunkt des Beginns der zerebralen Bestrahlung (T_x) hatten ein medianes Überleben 2,57 Monaten.

Diese Unterschiede zeigten im Log-Rank-Test einen Trend zur Signifikanz (p-Wert 0,098).

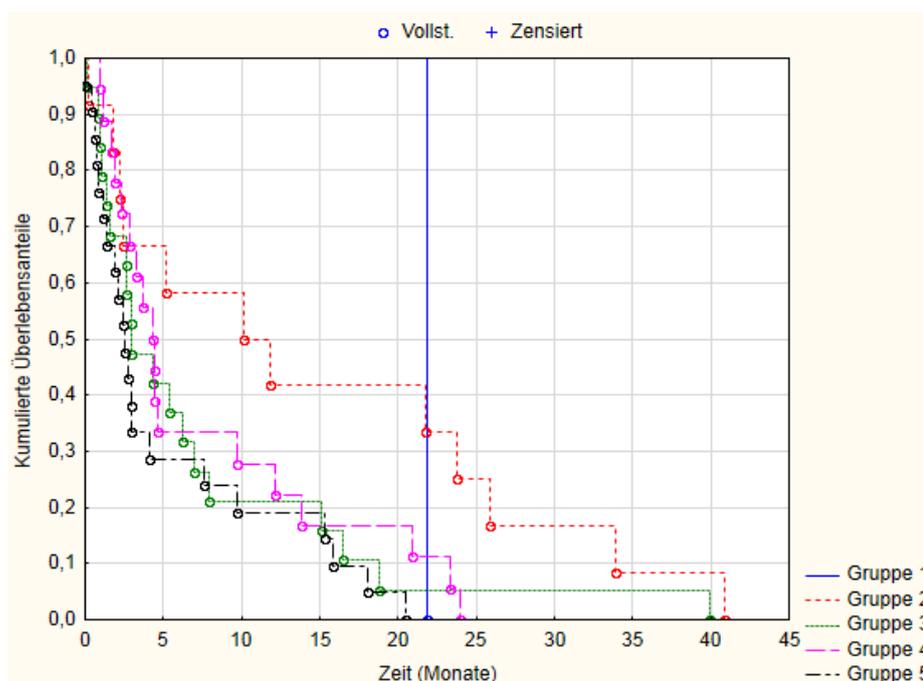


Abb. 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss des initialen T-Stadiums; Gr. 1: T₁, Gr. 2: T₂, Gr. 3: T₃, Gr. 4: T₄, Gr. 5: T_x (p-Wert 0,098)

Für den initialen Lymphknotenstatus zeigten sich folgende mediane Überlebenszeiten: 4,47 Monate für N₀; 4,3 Monate für N₁; 5,82 Monate für N₂; 4,92 Monate für N₃ und 2,83 Monate für N_x. Diese Unterschiede waren im Log-Rank-Test nicht signifikant (p-Wert 0,339).

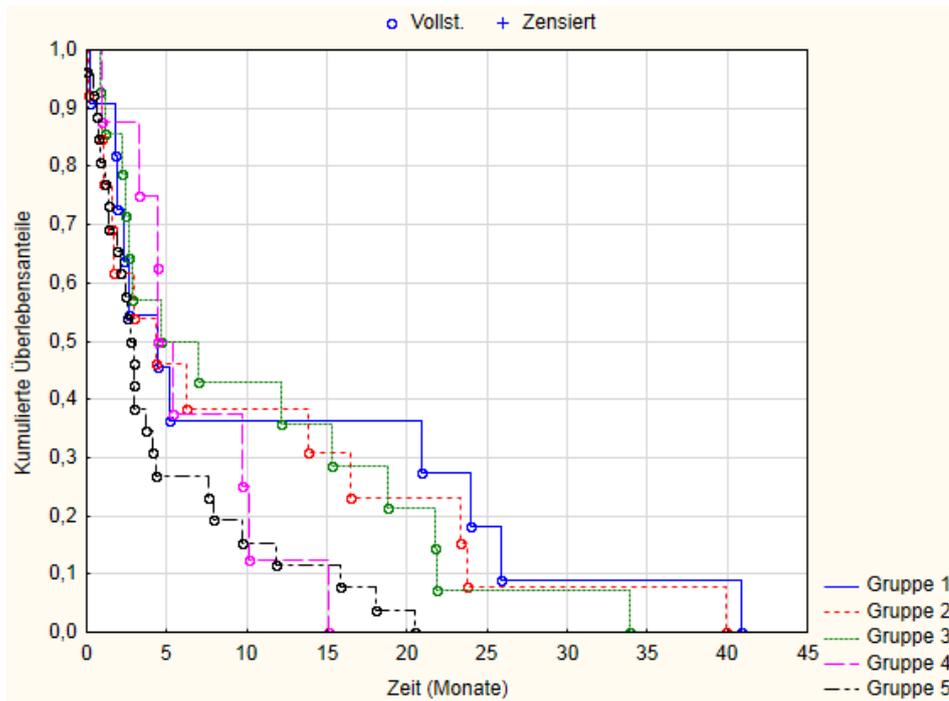


Abb. 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss des initialen N-Stadiums; Gr. 1: N_0 , Gr. 2: N_1 , Gr. 3: N_2 , Gr. 4: N_3 , Gr. 5: N_x (p-Wert 0,339)

Patienten ohne Metastasen (M_0) bei Diagnosestellung des Primärtumors hatten ein medianes Überleben von 12,17 Monaten. Bei vorhandener initialer Metastasierung (M_1) lag das mediane Überleben bei 4,2 Monaten. Der Unterschied war im Log-Rank-Test nicht signifikant (p-Wert 0,128).

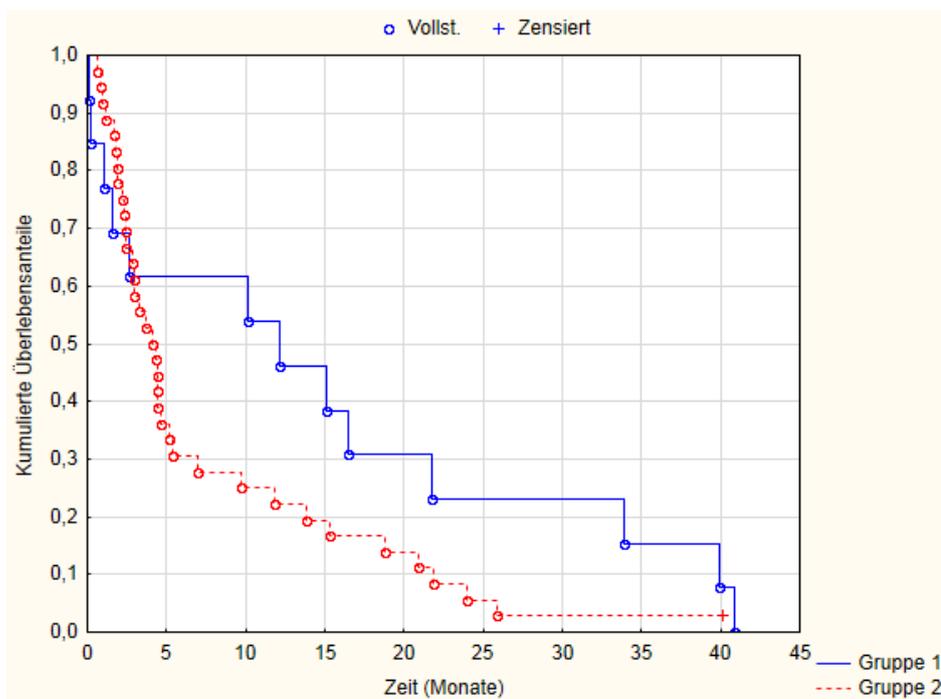


Abb. 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss des initialen M-Stadiums; Gr. 1: M_0 , Gr. 2: M_1 (p-Wert 0,128)

4.5.2 Tumorkontrolle bei Diagnose der Hirnmetastasen

Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Hirnmetastase(n) Tumorkontrolle bestand, hatten ein medianes Überleben von 4,0 Monaten. War die primäre Tumorerkrankung nicht kontrolliert, betrug die mediane Überlebenszeit 2,83 Monate. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch signifikant (p-Wert 0,034).

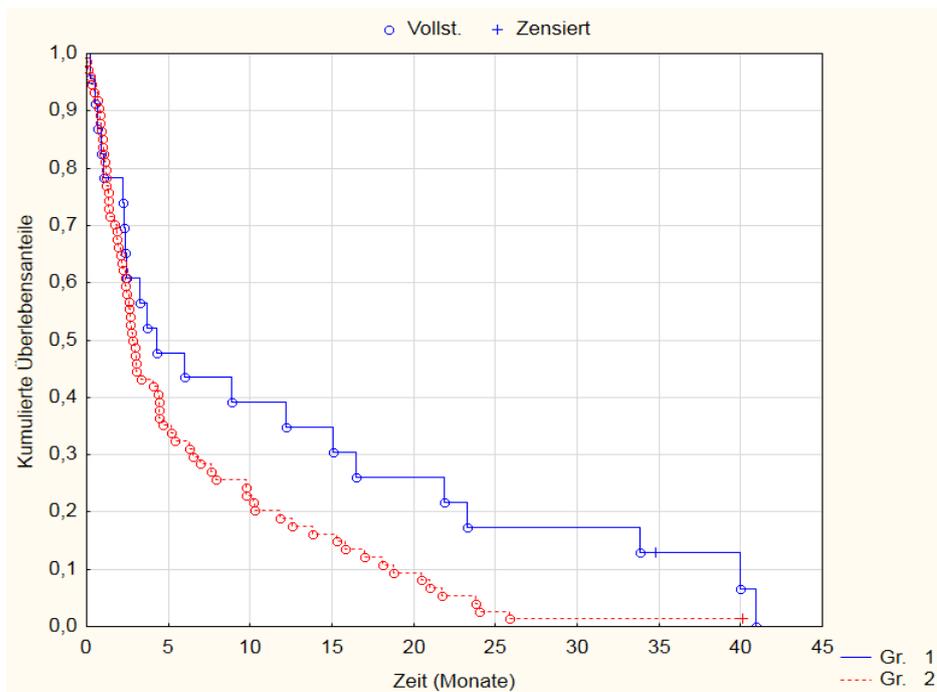


Abb. 20: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss der Tumorkontrolle; Gr. 1: Tumorkontrolle, Gr. 2: Keine Tumorkontrolle (p-Wert 0,034)

4.6 Anzahl der Hirnmetastasen

Patienten mit einer Hirnmetastase hatten ein medianes Überleben von 2,63 Monaten, Patienten mit zwei Hirnmetastasen von 3,0 Monaten, Patienten mit drei Hirn-metastasen von 3,73 Monaten und Patienten mit multiplen Hirnmetastasen von 3,0 Monaten. Patienten, bei denen die Anzahl der zerebralen Metastasen nicht angegeben war, hatten eine mediane Überlebensrate von 18,8 Monaten. Diese Unterschiede waren im Log-Rank-Test nicht signifikant (p-Wert 0,756).

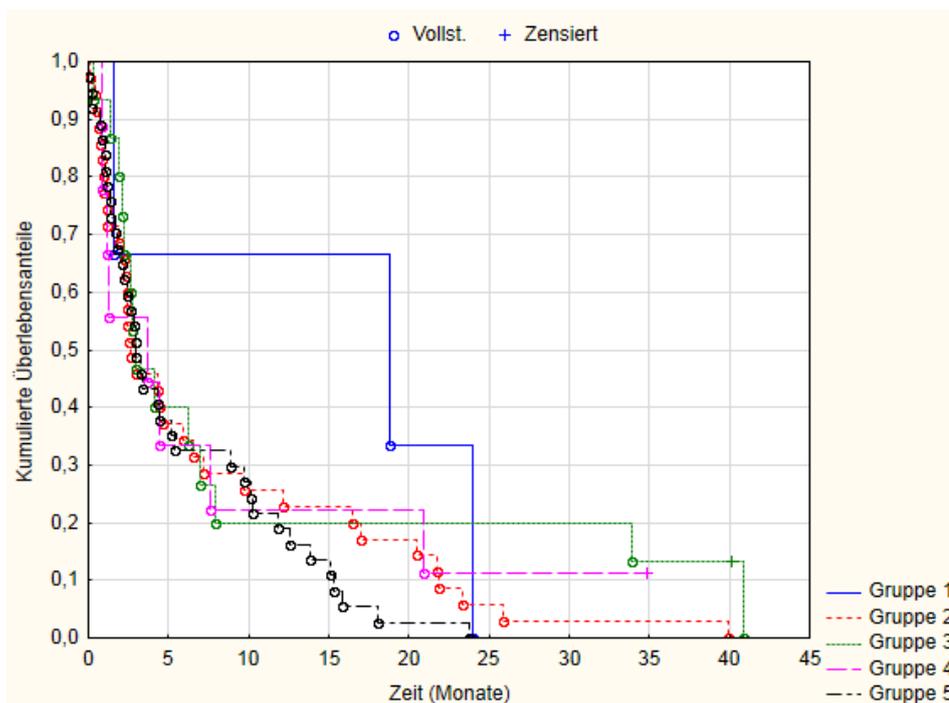


Abb. 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss der Anzahl der Hirnmetastasen; Gr. 1: Nicht angegeben, Gr. 2: Eine, Gr. 3: Zwei, Gr. 4: Drei, Gr. 5: Multiple (p-Wert 0,756)

4.7 Extrakranielle Metastasen

Bei Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Bestrahlung der Hirnmetastasen extrakranielle Metastasen vorlagen, betrug das mediane Überleben 2,65 Monaten. Patienten ohne gleichzeitige extrakranielle Metastasen hatten ein medianes Überleben von 5,97 Monaten. Dieser Unterschied zeigte sich im Log-Rank-Test statistisch signifikant (p-Wert 0,006).

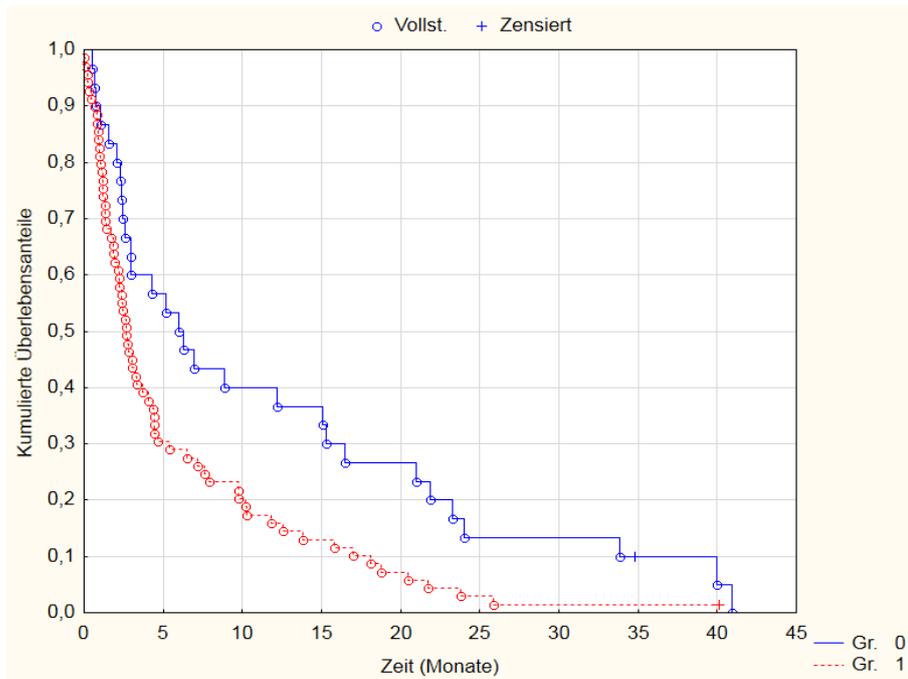


Abb. 22: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss extrakranieller Metastasen; Gr. 0: Nicht vorhanden, Gr. 1: Vorhanden (p -Wert 0,006)

Insbesondere das Vorhandensein von hepatischen Metastasen zeigte im Log-Rank-Test einen signifikanten Einfluss (p -Wert 0,006) auf das mediane Überleben: Es verkürzte sich von 4,3 Monate bei Patienten ohne hepatische Metastasen auf 1,9 Monate bei Patienten mit hepatischen Metastasen.

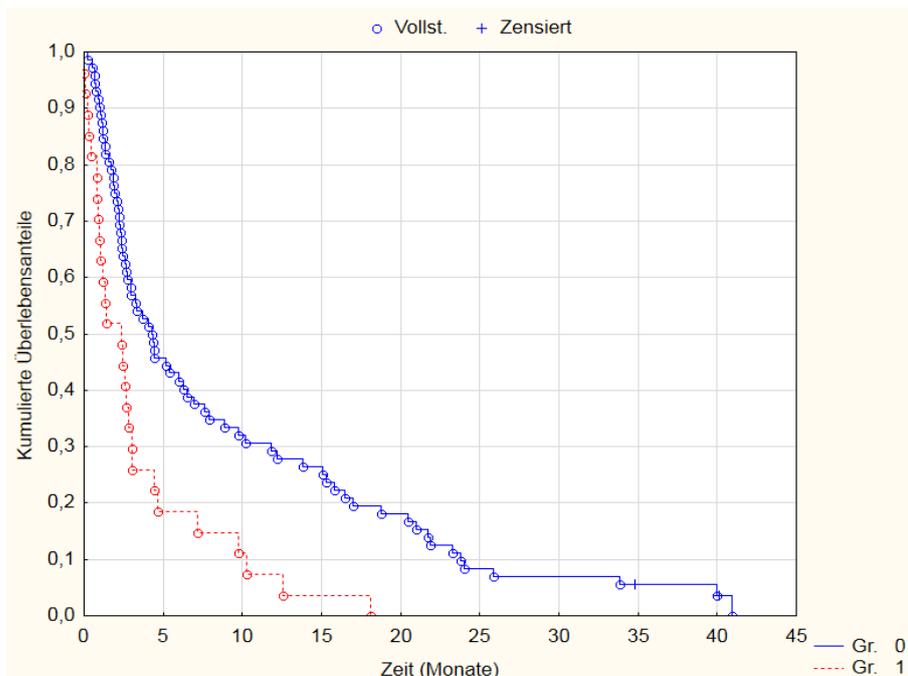


Abb. 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss hepatischer Metastasierung; Gr. 0: Nicht vorhanden, Gr. 1: Vorhanden (p -Wert 0,006)

Weiterhin wies das Vorhandensein von Knochenmetastasen einen Trend zur Signifikanz auf (p-Wert 0,077): Patienten ohne ossäre Metastasen hatten ein medianes Überleben von 3,33 Monate und Patienten mit Knochenmetastasen von 2,0 Monaten.

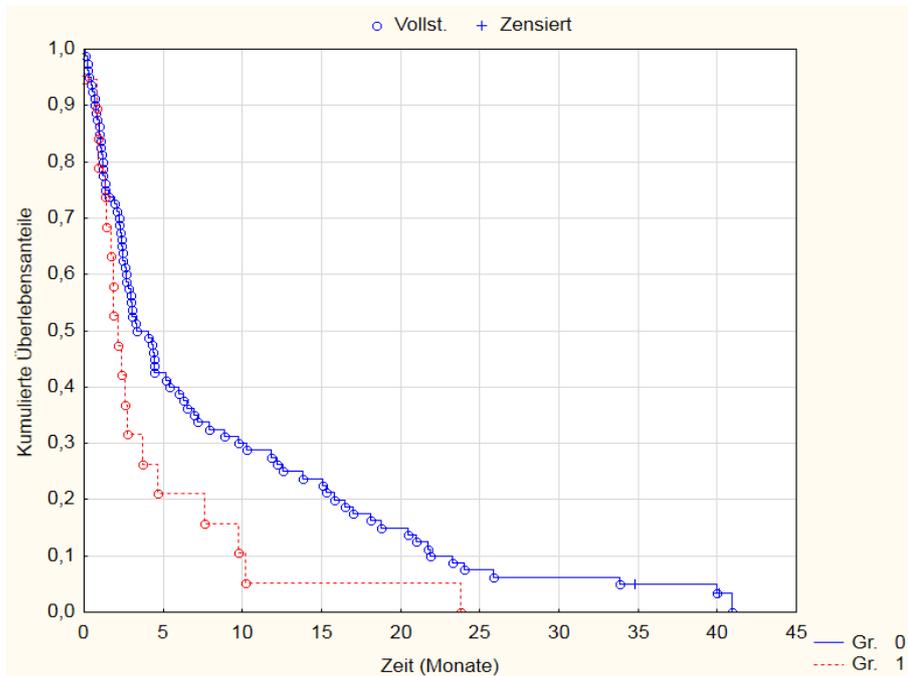


Abb. 24: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss ossärer Metastasierung; Gr. 0: Nicht vorhanden, Gr. 1: Vorhanden (p-Wert 0,077)

Weitere Manifestationsorte extrakranieller Metastasen waren im Log-Rank-Test nicht signifikant.

4.8 Therapie

4.8.1 Therapien vor Diagnose der Hirnmetastasen

Patienten, die bereits vor der Diagnose der Hirnmetastasen eine Therapie der Tumorgrunderkrankung erhielten, hatten ein medianes Überleben von 3,0 Monaten. Bei Patienten ohne vorhergehende Therapien betrug das mediane Überleben 2,97 Monate. Der Unterschied war im Log-Rank-Test nicht signifikant (p-Wert 0,593).

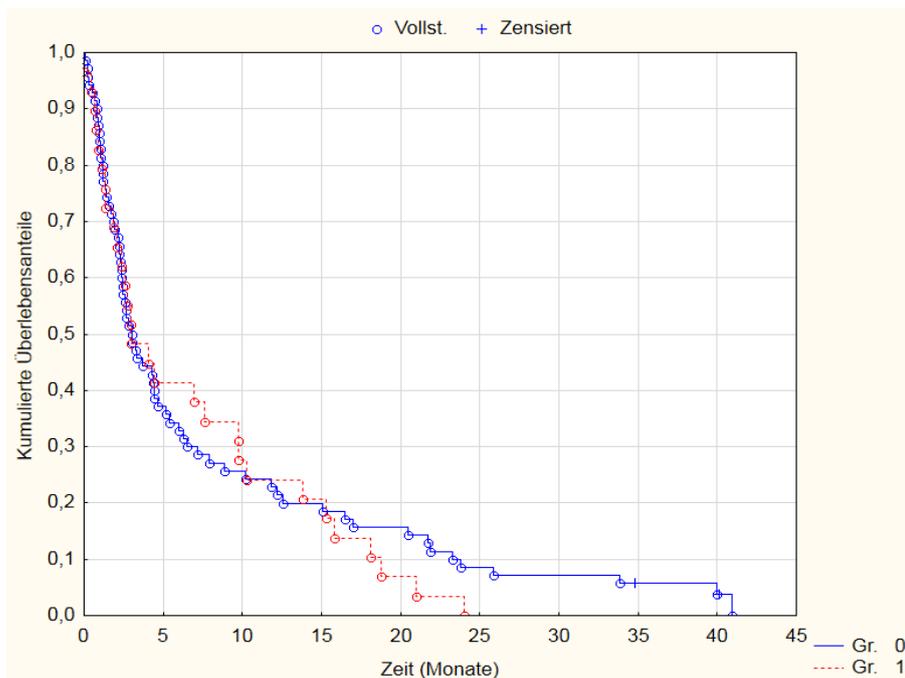


Abb. 25: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss vorangegangener Therapien; Gr. 0: Vorangegangene Therapien erhalten, Gr. 1: Keine Therapie (p-Wert 0,593)

4.8.2 Therapie der Hirnmetastasen

Patienten, bei denen vor der Bestrahlung eine Resektion der zerebralen Metastase(n) erfolgte, hatten ein medianes Überleben von 4,33 Monaten. Bei Patienten ohne Resektion betrug es 2,97 Monaten. Dieser Unterschied war im Log-Rank-Test nicht signifikant (p-Wert 0,444).

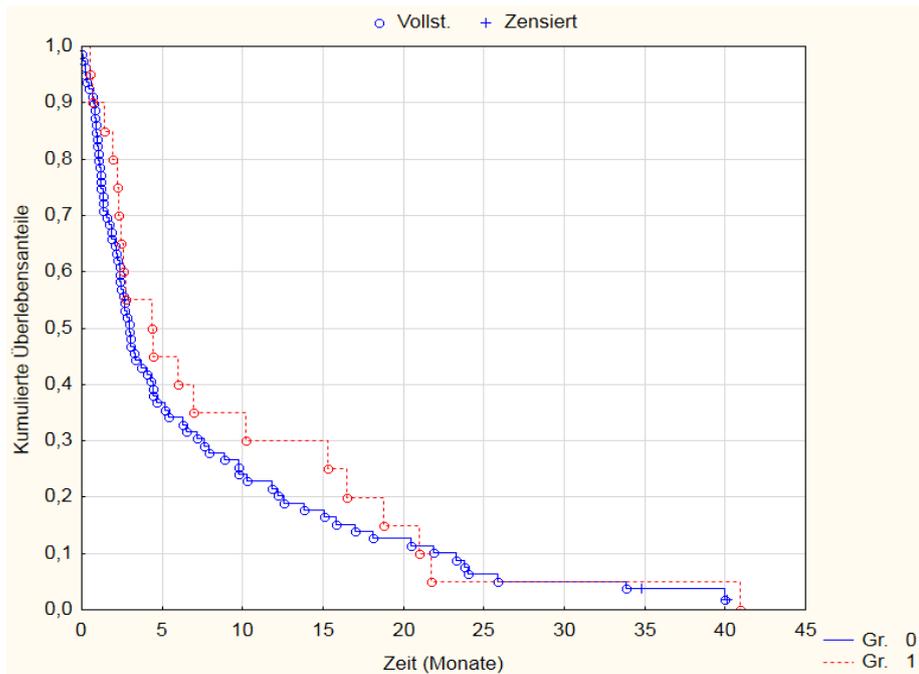


Abb. 26: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss Resektion zerebraler Metastasen; Gr. 0: Keine Resektion, Gr. 1: Resektion (p-Wert 0,444)

Patienten, die eine GHRT erhielten, hatten ein medianes Überleben von 2,97 Monaten. Bei Patienten mit lokaler Bestrahlung ohne kombinierte GHRT betrug das mediane Überleben 6,5 Monate. Dieser Unterschied war im Log-Rank-Test nicht signifikant (p-Wert 0,357).

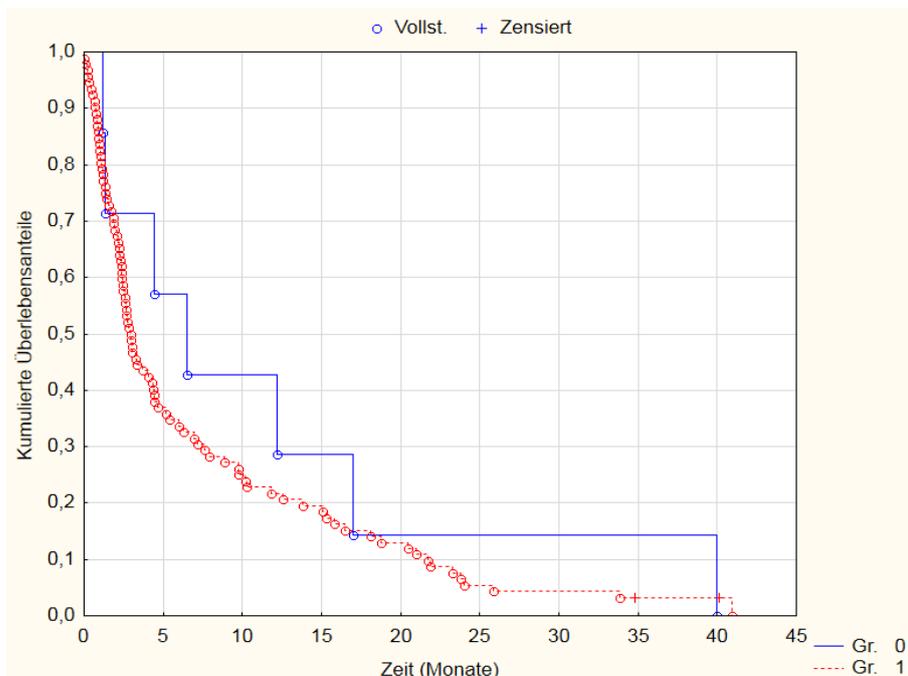


Abb. 27: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss GHRT zerebraler Metastasen; Gr. 0: Keine GHRT, Gr. 1: GHRT (p-Wert 0,357)

Patienten, die eine stereotaktische Bestrahlung erhielten, hatten ein medianes Überleben von 6,5 Monaten. Bei Patienten ohne stereotaktische Bestrahlung betrug das mediane Überleben 2,9 Monate. Dieser Unterschied war im Log-Rank-Test nicht signifikant (p-Wert 0,107).

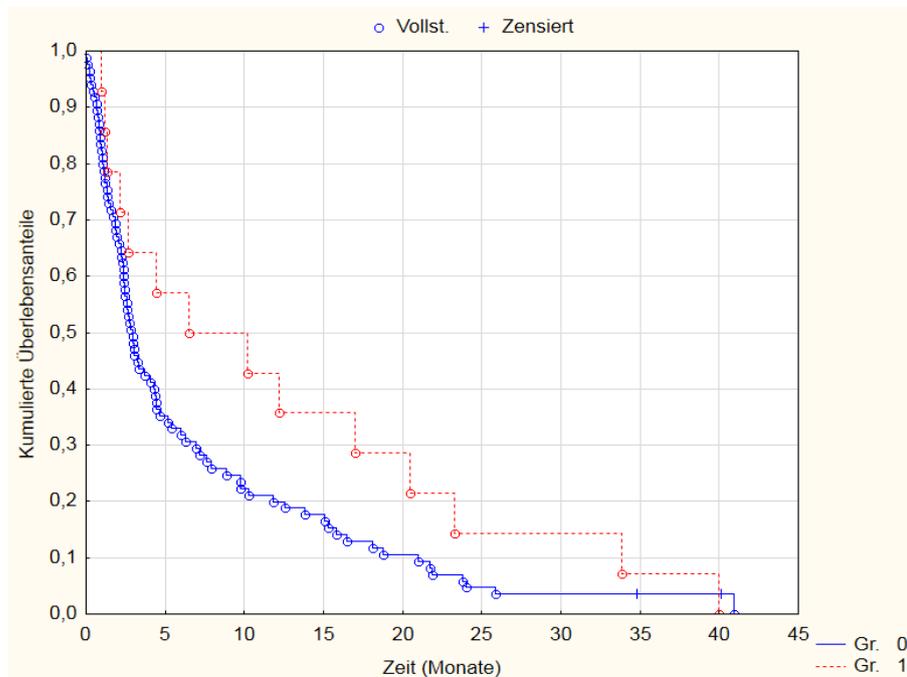


Abb. 28: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss stereotaktischer Bestrahlung zerebraler Metastasen; Gr. 0: Keine STX, Gr. 1: STX (p-Wert 0,107)

Patienten, die eine 3D-konformale Bestrahlung der Hirnmetastase(n) erhielten, hatten ein medianes Überleben von 2,65 Monaten. Bei Patienten ohne 3D-konformale Bestrahlung betrug das mediane Überleben 3,0 Monate. Dieser Unterschied war im Log-Rank-Test nicht signifikant (p-Wert 0,501).

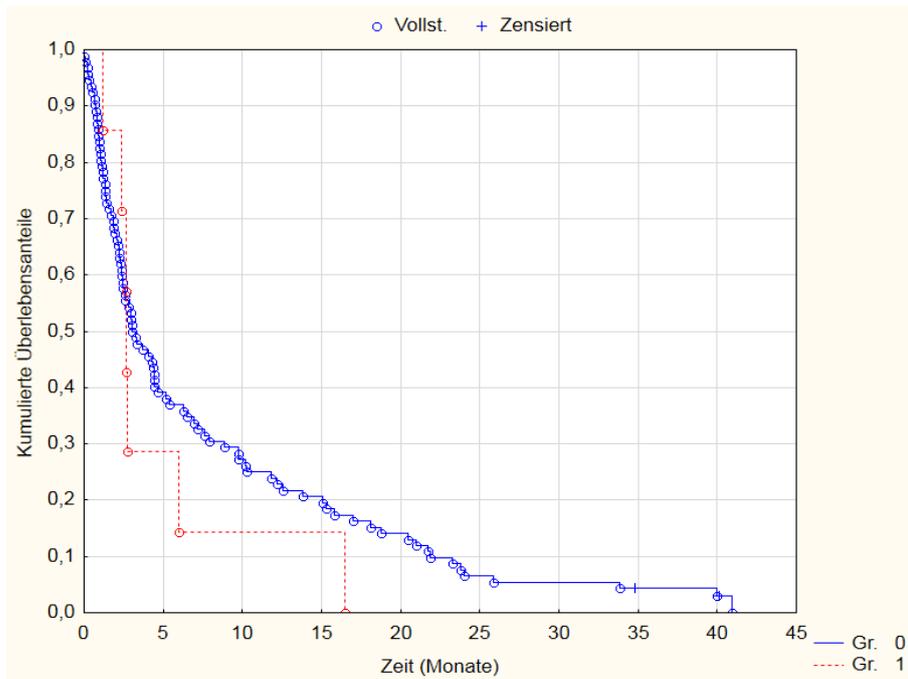


Abb. 29: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss einer 3D-konformaler Bestrahlung von zerebralen Metastasen; Gr. 0: Keine 3D-konformaler Bestrahlung, Gr. 1: 3D-konformaler Bestrahlung (p-Wert 0,501)

Patienten, die zusätzlich zur Bestrahlung eine Chemotherapie erhielten, hatten ein medianes Überleben von 9,77 Monaten. Bei Patienten ohne Chemotherapie betrug das mediane Überleben 2,62 Monate. Dieser Unterschied zeigte im Log-Rank-Test einen Trend zur Signifikanz (p-Wert 0,064).

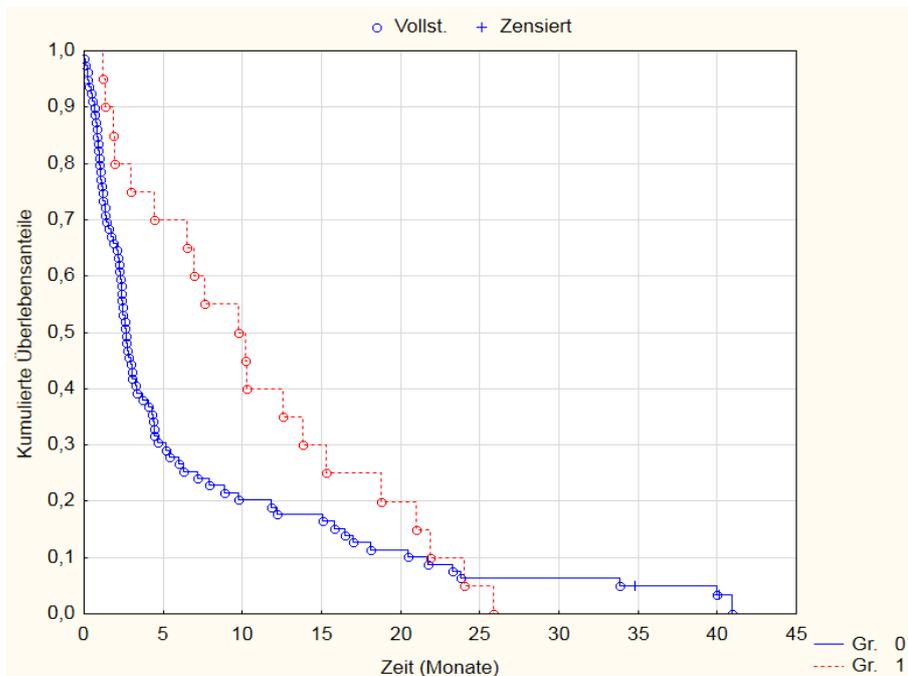


Abb. 30: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss einer Chemotherapie auf zerebrale Metastasen; Gr. 0: Keine CTX, Gr. 1: CTX (p-Wert 0,064)

Im Folgenden wurden verschiedene Therapieregime miteinander verglichen:

Der Vergleich 1 von alleiniger lokaler Radiotherapie (stereotaktische bzw. 3D-konformale Bestrahlung), alleiniger GHRT und GHRT mit zusätzlicher lokaler Therapie zeigte keine signifikanten Unterschiede (p-Wert 0,264) im medianen Überleben: Lokale Radiotherapie 6,5 Monate, alleinige GHRT 2,97 Monate und GHRT mit zusätzlicher lokaler Therapie 2,7 Monate.

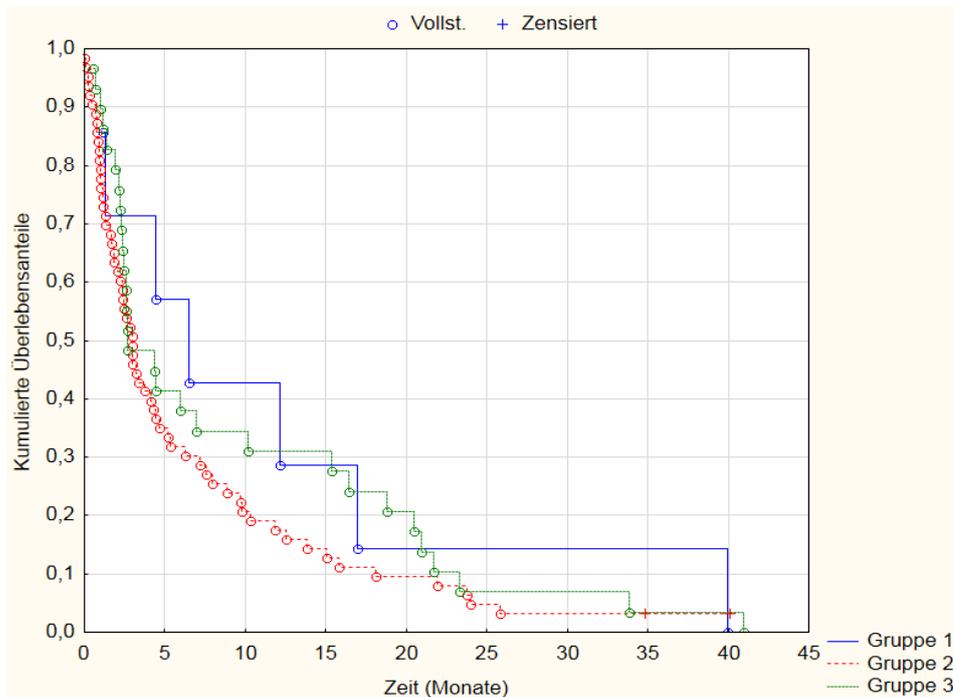


Abb. 31: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Therapievergleich 1; Gr. 1: Nur Lokale Bestrahlung, Gr. 2: Nur GHRT, Gr. 3: GHRT + lokale Therapie (p-Wert 0,264)

Im Vergleich 2 wurde die lokale Therapie weiter differenziert. Es ergaben sich folgende mediane Überlebenszeiten: Alleinige lokale Bestrahlung 6,5 Monate, alleinige GHRT 2,97 Monate, GHRT mit lokaler Bestrahlung 2,63 Monate, GHRT mit vorangegangener Resektion 3,45 Monate und GHRT mit vorangegangener Resektion und lokaler Bestrahlung 8,07 Monate. Diese Unterschiede waren im Log-Rank-Test nicht signifikant (p-Wert 0,479).

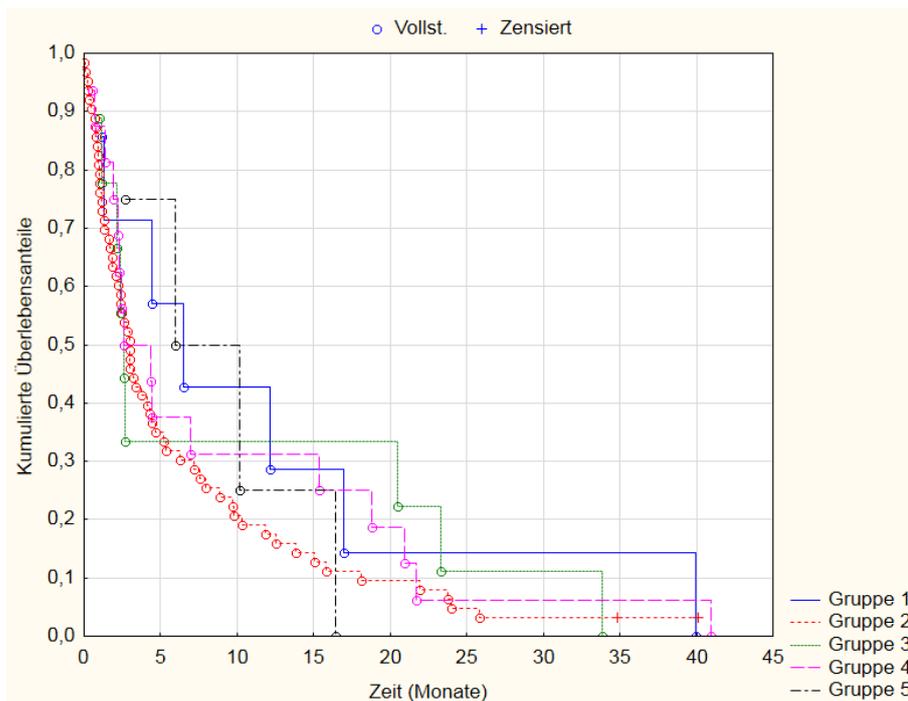


Abb. 32: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Therapievergleich 2; Gr. 1: Lokale Bestrahlung, Gr. 2: GHRT, Gr. 3: GHRT + lokale Bestrahlung, Gr. 4: GHRT + OP, Gr. 5: GHRT + lokale Bestrahlung + OP (p-Wert 0,479)

Unter Berücksichtigung der Gabe einer Chemotherapie zeigte diese einen signifikanten Einfluss auf das Überleben, wie die beiden folgenden Vergleiche zeigen:

Im Vergleich 3 betrug das mediane Überleben bei Patienten, die eine alleinige GHRT erhielten, 2,43 Monate. Durch eine zusätzliche Chemotherapie konnte dieses auf 10,03 Monate verlängert werden. Es zeigte sich weiterhin ein deutlicher Überlebensvorteil gegenüber anderer Therapieregime (medianes Überleben 4,4 Monate). Dieser Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch signifikant (p-Wert 0,006).

Im Vergleich 4 erfolgte ergänzend eine weitere Differenzierung: Patienten mit GHRT und Operation hatten ein medianes Überleben von 2,43 Monate. Bei zusätzlicher Chemotherapie betrug es 15,33 Monate. Im Vergleich dazu hatten Patienten mit GHRT und lokaler Bestrahlung ein medianes Überleben von 2,63 Monate und Patienten mit alleiniger lokaler Bestrahlung 12,17 Monate. Unterschiede im medianen Überleben waren im Log-Rank-Test statistisch signifikant (p-Wert 0,024).

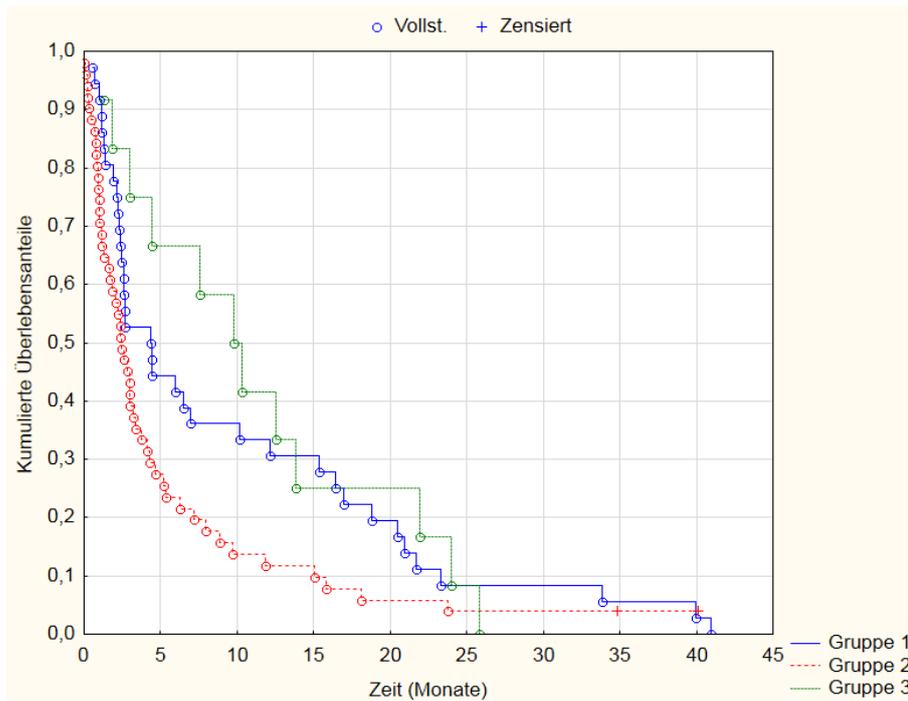


Abb. 33: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Therapievergleich 3; Gr. 1: Sonstige Therapieregime, Gr. 2: Nur GHRT, Gr. 3: GHRT + CTX (p-Wert 0,006)

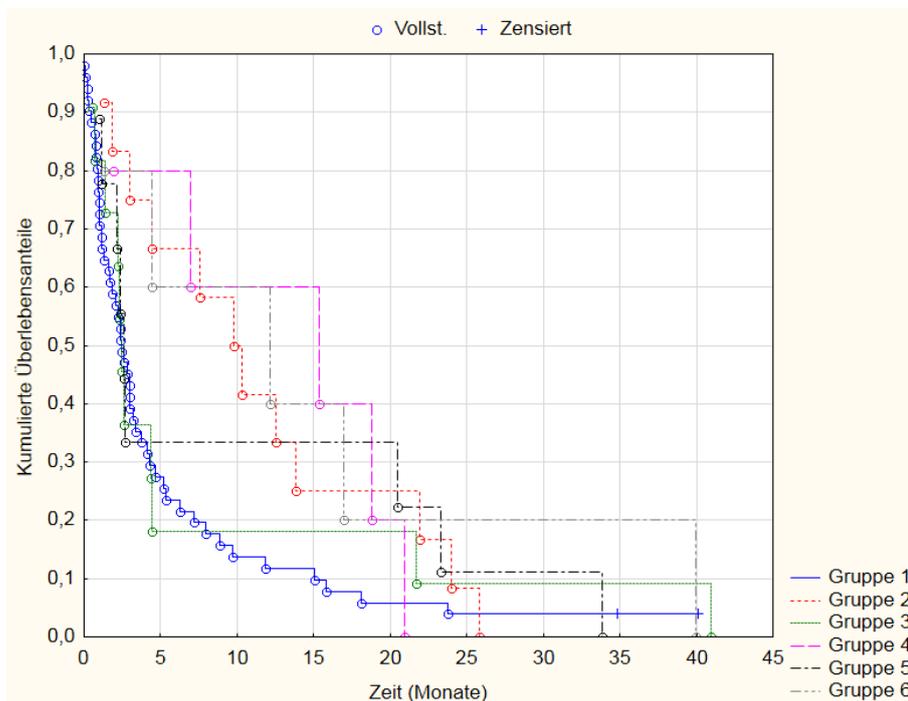


Abb. 34: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Therapievergleich 4; Gr. 1: Nur GHRT, Gr. 2: GHRT + CTX, Gr. 3: GHRT + OP, Gr. 4: GHRT + OP + CTX, Gr. 5: GHRT + lokale Bestrahlung, Gr. 6: Nur lokale Bestrahlung (p-Wert 0,024)

4.8.3 Nachfolgende Therapien

Patienten, bei denen im weiteren Verlauf eine erneute Therapie dokumentiert ist, hatten ein medianes Überleben von 10,17 Monaten. Bei Patienten ohne dokumentierte nachfolgende Therapie betrug das mediane Überleben 2,23 Monate. Dieser Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch signifikant (p-Wert 0,00003).

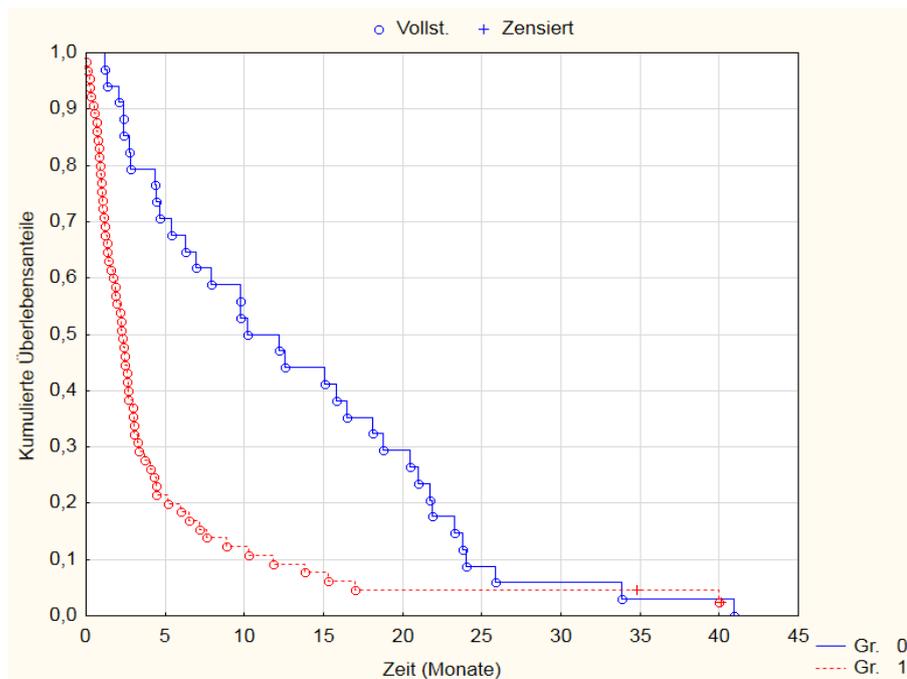


Abb. 35: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Einfluss nachfolgender Therapie; Gr. 0: Erhalten, Gr. 1: Nicht erhalten (p-Wert 0,00003)

4.9 Prognose-Scores

4.9.1 RPA

Patienten der RPA-Klasse 1 zeigten ein medianes Überleben von 21,9 Monaten, Patienten der Klasse 2 von 3,33 Monaten und Patienten der Klasse 3 von 1,33 Monaten. Dieser Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch signifikant (p-Wert 0,0001).

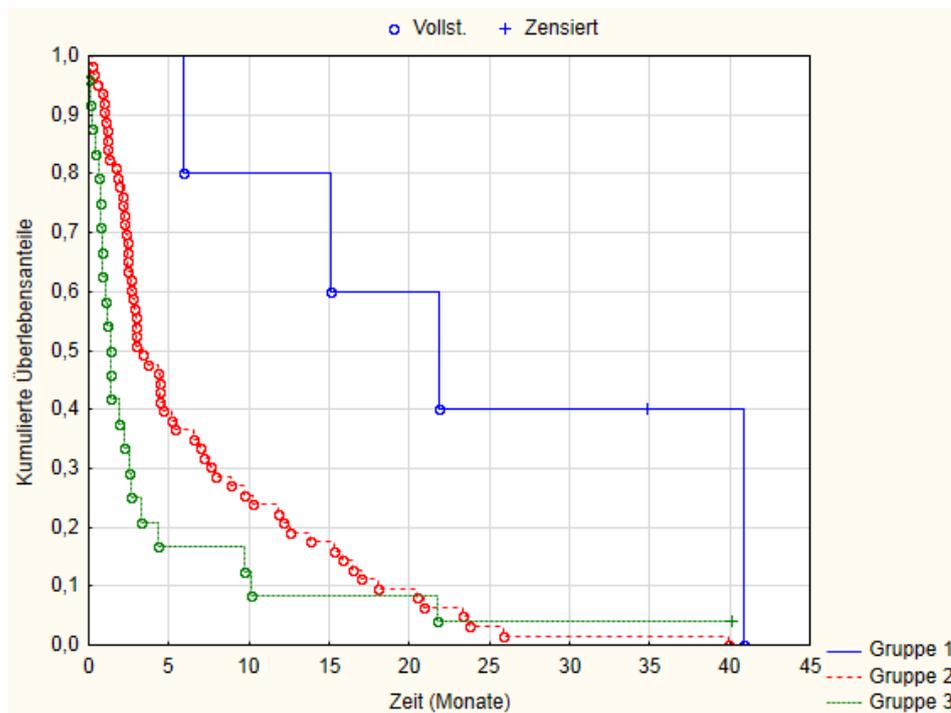


Abb. 36: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: RPA; Gr. 1: RPA-Klasse 1, Gr. 2: RPA-Klasse 2, Gr. 3: RPA-Klasse 3 (p-Wert 0,0001)

4.9.2 GPA

Bei Patienten mit einem GPA-Score von 0-1 Punkt betrug das medianes Überleben 1,83 Monaten, mit einem GPA-Score von 1,5-2,5 Punkten 4,47 Monate und mit einem GPA-Score von 3 Punkten 4,33 Monate. Der Gruppe 3,5-4 Punkte konnte nur ein Patient zugeordnet werden, dessen Überlebenszeit betrug 40,93 Monate. Die Unterschiede waren im Log-Rank-Test statistisch signifikant (p-Wert 0,008).

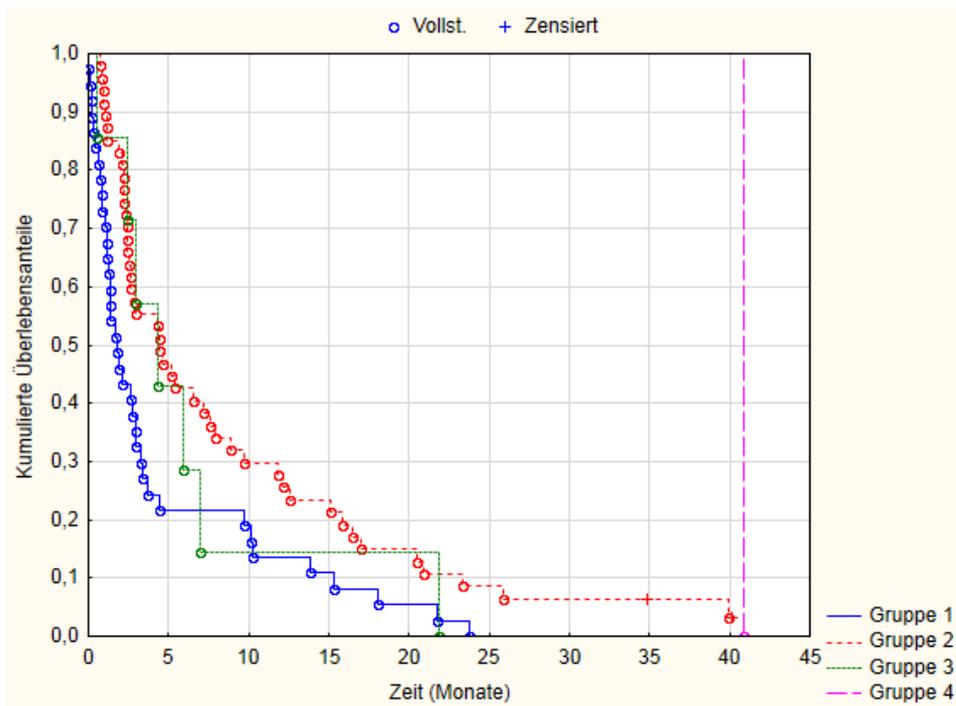


Abb. 37: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: GPA; Gr. 1: 0-1 Punkt, Gr. 2: 1,5-2,5 Punkte, Gr. 3: 3 Punkte, Gr. 4: 3,5-4 Punkte (p-Wert 0,008)

4.9.3 ds-GPA

Hinsichtlich des Diagnose-spezifischen GPA konnte bei Patienten mit 0-1 Punkt ein medianes Überleben von 2,6 Monaten ermittelt werden, bei Patienten mit 1,5-2 Punkten 4,67 Monate, bei Patienten mit 2,5-3 Punkten 6,73 Monate und bei Patienten mit 3,5-4 Punkten 5,97 Monate. Dieser Unterschied zeigte im Log-Rank-Test einen Trend zur Signifikanz (p-Wert 0,07).

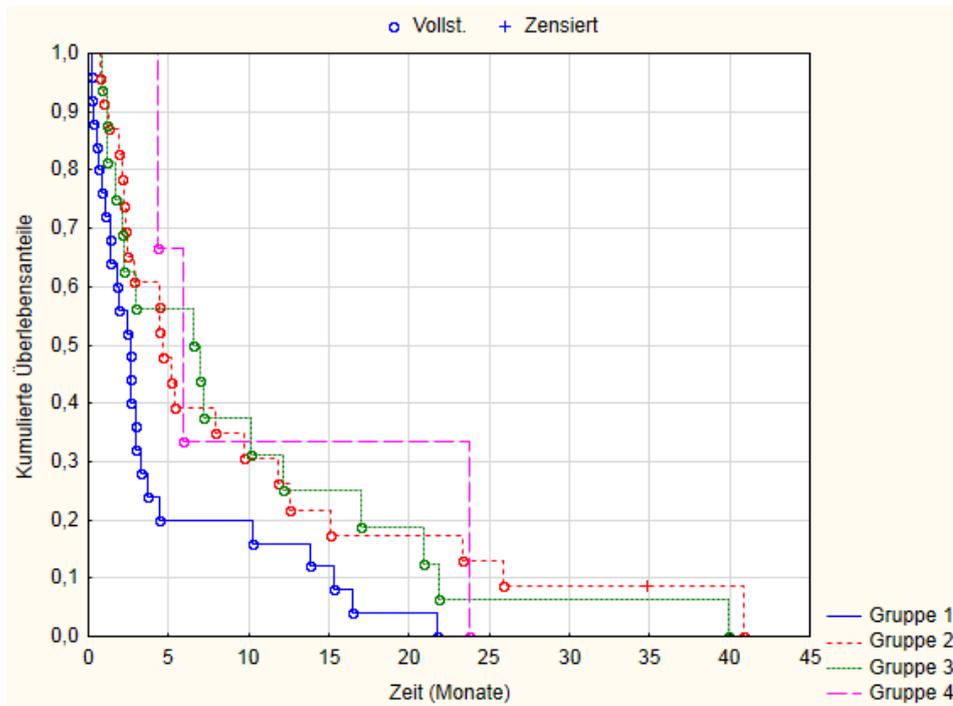


Abb. 38: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: ds-GPA-Score; Gr. 1: 0-1 Punkt, Gr. 2: 1,5-2 Punkte, Gr. 3: 2,5-3 Punkte, Gr. 4: 3,5-4 Punkte (p-Wert 0,07)

Patienten mit einem Bronchialkarzinom hatten in der ds-GPA-Gruppe 0-1 Punkt ein medianes Überleben von 1,85 Monaten, in der Gruppe 1,5-2 Punkte 4,43 Monate und in der Gruppe 2,5-3 Punkte 9,57 Monate. Kein Patient mit einem Bronchialkarzinom erreichte mehr als 3 Punkte. Der Unterschied zeigte im Log-Rank-Test einen Trend zur Signifikanz (p-Wert 0,09).

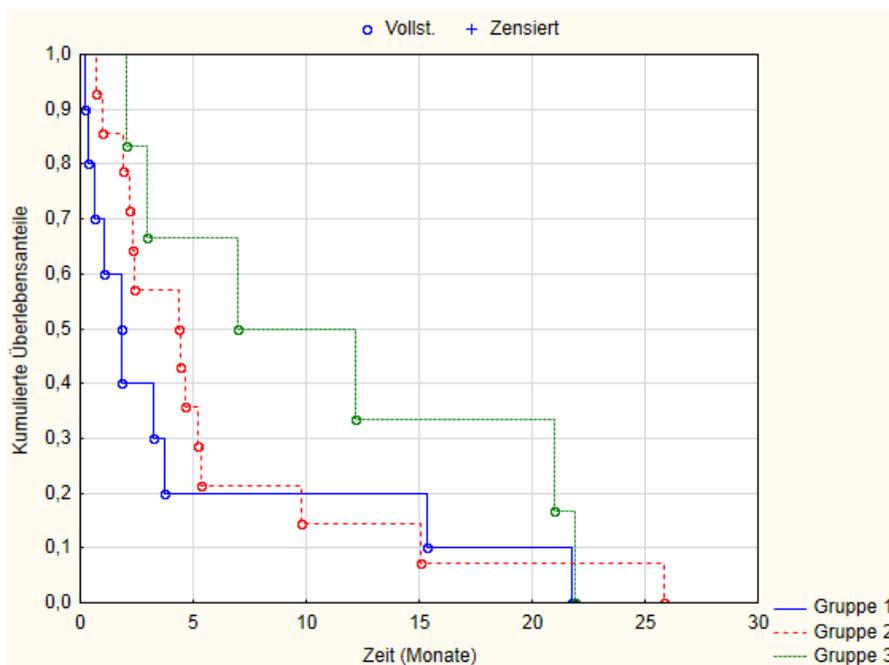


Abb. 39: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: ds-GPA-Score für das Bronchial- Ca; Gr. 1: 0-1 Punkt, Gr. 2: 1,5-2 Punkte, Gr. 3: 2,5-3 Punkte (p-Wert 0,09)

Unterschiede im medianen Überleben in den weiteren ds-GPA-Scores waren im Log-Rank-Test nicht signifikant. Die Ergebnisse für das jeweilige ds-GPA für das Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom, die GI-Tumore und das maligne Melanom sind in Tabelle 6 zusammen gefasst.

Tab. 6: Übersicht weiterer ds-GPA- Scores

Ds-GPA	Punkte	Medianes Überleben (Monate)	p-Wert
Mamma- Ca	0-1	13,8*	0,343
	1,5-2	17,57	
	2,5-3	5,92	
	3,5-4	23,77*	
NCC	0-1	1,37	0,175
	1,5-2	21,38	
	2,5-3	28,47	
	3,5-4	5,97*	
GI-Tumore	0-1	2,65	0,677
	1,5-2	2,13*	
	2,5-3	0,9*	
Malignes Melanom	0-1	6,45	0,704
	1,5-2	6,93	
	2,5-3	2,2	
	3,5-4	4,33*	

* nur ein Patient, daher keine Ermittlung des medianen Wertes möglich

4.10 Zusammenfassung der Ergebnisse der univariaten Analyse

Tab. 7: Zusammenfassung der Ergebnisse der univariaten Analyse

	p-Wert
Alter (Cut-off gemäß RPA)	0,011
Alter (Cut-off gemäß GPA)	0,007
Geschlecht	0,365
<i>Primärtumor</i>	<i>0,053</i>
<i>Initiales T-Stadium</i>	<i>0,098</i>
Initiales N-Stadium	0,339
Initiales M-Stadium	0,128
Therapie vor Diagnose der Hirnmetastasen	0,593
Anzahl der Hirnmetastasen	0,756
KI (Cut-off gemäß Median)	0,03
KI (Cut-off gemäß GPA)	0,002
Tumorkontrolle	0,034
Extrakranielle Metastasen	0,006
Hepatische Metastasen	0,006
<i>Ossäre Metastasen</i>	<i>0,077</i>
Resektion der Hirnmetastasen	0,444
GHRT	0,357
Stereotaktische Bestrahlung	0,107
3D-konformale Bestrahlung	0,501
<i>Chemotherapie</i>	<i>0,064</i>
Vergleich 1: Lokale Bestrahlung vs. GHRT vs. GHRT + lokale Therapie	0,264
Vergleich 2: Lokale Bestrahlung vs. GHRT vs. GHRT + lokale Bestrahlung vs. GHRT + OP vs. GHRT + OP + lokale Bestrahlung	0,479
Vergleich 3: GHRT vs. GHRT + CTX	0,006
Vergleich 4: GHRT vs. GHRT + CTX vs. GHRT + OP vs. GHRT + OP + CTX vs. GHRT + lokale Bestrahlung vs. lokale Bestrahlung	0,024
Nachfolgende Therapien	0,00003
RPA	0,0001
GPA	0,008
<i>ds-GPA</i>	<i>0,07</i>
<i>ds-GPA für Bronchial-Ca</i>	<i>0,09</i>
ds-GPA für Mamma-Ca	0,343
ds-GPA für NCC	0,175
ds-GPA für GI-Tumore	0,677
ds-GPA für malignes Melanom	0,704

Signifikant; *Trend zur Signifikanz*

Die fett hervorgehobenen Positionen waren signifikant, die kursiv geschriebenen zeigten einen Trend zur Signifikanz.

4.11 Multivariate Analyse

Zur Überprüfung des Einflusses der in der univariaten Analyse signifikanten Prognosefaktoren wurde die Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Es bestätigten sich die Signifikanz vom Alter (s. Tab. 8).

Tab. 8: Multivariate Analyse signifikanter Prognosefaktoren

		p-Wert	Hazard-Ratio	95%-Konfidenzintervall
Alter	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,012	0,563	0,36-0,883
Kontrolle Primärtumor	ja vs. nein	0,462	0,764	0,372-1,568
KI	< 70 % vs. ≥ 70 %	0,164	1,436	0,863-2,39
Therapievergleich 3	nur GHRT vs. GHRT + CTX	0,617	1,07	0,518-2,21
	Andere Therapieformen vs. GHRT + CTX	0,127	1,486	0,75-2,943
EKM	nein vs. ja	0,517	0,793	0,393-1,599

Unter Mitberücksichtigung der Prognosefaktoren, die in der univariaten Analyse einen Trend zur Signifikanz aufwiesen, zeigten sich in der Cox-Regressionsanalyse die Faktoren Primärtumorkontrolle, KI, Primärtumor, insbesondere das CUP-Syndrom, und das T-Stadium als signifikant (s. Tab. 9).

Tab.9: Multivariate Analyse signifikanter Prognosefaktoren und Prognosefaktoren mit Trend zur Signifikanz

		p-Wert	Hazard-Ratio	95%-Konfidenzintervall
Alter	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,800	1,092	0,551-2,164
Kontrolle Primärtumor	ja vs. nein	0,026	0,269	0,085-0,852
KI	< 70 % vs. ≥ 70 %	0,001	3,877	1,736-8,66
Therapievergleich 3	nur GHRT vs. GHRT + CTX	0,156	0,596	0,144-2,473
	Andere Therapieformen vs. GHRT + CTX	0,362	1,202	0,265-5,45
EKM	nein vs. ja	0,897	0,933	0,327-2,66
T-Stadium	T ₁ vs. T _x	0,951	0,282	0,01-7,744
	T₂ vs. T_x	0,006	0,071	0,016-0,327
	T ₃ vs. T _x	0,902	0,439	0,117-1,637
	T ₄ vs. T _x	0,288	0,61	0,186-1,999
Primärtumor	Bronchial-Ca vs. sonstige	0,393	1,294	0,205-8,155
	Mamma-Ca vs. sonstige	0,561	0,391	0,042-3,617
	NCC vs. sonstige	0,363	0,725	0,043-12,214
	GI-Tumore vs. sonstige	0,069	4,808	0,639-36,178
	Malignes Melanom vs. sonstige	0,738	0,763	0,06-9,745
	CUP vs. sonstige	0,035	0,166	0,027-1,009
CTX HM	nein vs. ja	0,266	2,188	0,551-8,694

5 Diskussion

In dieser Arbeit wurden die Daten von 99 Patienten ausgewertet, die von 2009 bis 2011 in der Universitätsklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther- Universität Halle-Wittenberg aufgrund von Hirnmetastasen bestrahlt wurden.

Das mediane Gesamtüberleben betrug 2,98 Monate. Es entspricht dem von Smedby und Kollegen ermittelten medianen Überleben von 2,7 Monate und mit dem medianen Überleben von drei bis sechs Monaten in der Leitlinie der DGN (DGN 03/2014; Smedby et al. 2009).

5.1 Alter

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung der Hirnmetastasierung lag bei 62,9 Jahren. Villà und Kollegen ermittelten ebenfalls ein Durchschnittsalter von 62 Jahren (Villà S et al. 2011).

Das Alter erwies sich in dieser Arbeit als prognostischer Faktor: Bei Patienten unter 65 Jahren betrug das mediane Überleben 4,47 Monate, bei älteren Patienten 2,35 Monaten. Dieses Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,011 statistisch signifikant. Bei Festlegung der Altersgrenzen des GPA zeigte sich ebenfalls eine Verschlechterung des Überlebens bei Patienten über 60 Jahren (p-Wert 0,007). Das höhere Alter geht auch in der Literatur mit einem kürzeren medianen Überleben einher: Bei Gaspar und Kollegen verkürzte es sich von 6,1 Monate bei Patienten unter 65 Jahren auf 4,0 Monate bei Patienten über 65 Jahren (Gaspar L et al. 1997).

Ältere Patienten sind häufig geprägt von Multimorbidität und eingeschränkter physiologischer Funktionsreserve. Daher ist die Wahl der Therapie für diese Patienten zumeist schwierig. Auch eine lange Therapiedauer mit vielen Bestrahlungssitzungen ist häufig nicht realisierbar (Park JY et al. 2015).

5.2 Geschlecht

In dieser Arbeit waren mehr Männern (64,6 %) als Frauen (35,4 %) von zerebralen Metastasen betroffen. Ein höherer Anteil an Männern findet sich auch in weiteren Studien: 56 % bei Agboola und Kollegen, 63 % bei Lagerwaard und Kollegen (Agboola O et al. 1998; Lagerwaard FJ et al. 1999).

Das mediane Überleben lag bei den Frauen mit 4,2 Monaten über dem der Männer mit 2,7 Monaten. Das Geschlecht hatte aber keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben (p-Wert 0,365). Auch in anderen Studien ist das mediane Überleben von Frauen länger: Männer 3,1 Monate und Frauen 4,2 Monate (Lagerwaard FJ et al. 1999) bzw. Männer

2,5 Monate und Frauen 2,9 Monate (Smedby KE et al. 2009). Es ist anzunehmen, dass die Ursache für diese Differenz in der unterschiedlichen Häufigkeit der Primärtumore zu finden ist: So ist bei Männern der mit Abstand häufigste hirnmetastasierende Primärtumor das Bronchialkarzinom, während bei Frauen neben dem Bronchialkarzinom auch das Mammakarzinom einen Großteil an Primärtumoren ausmacht (Smedby KE et al. 2009). Hirnmetastasen, welche vom Mammakarzinom ausgehen, sind mit einer besseren Prognose assoziiert als vom Bronchialkarzinom ausgehende zerebrale Metastasen (Sperduto PW et al. 2012).

5.3 Karnofsky-Index

In dieser Arbeit hatten 26,1 % der Patienten einen unter 70 % und 73,9 % einen KI \geq 70 %. In der Arbeit von Gaspar und Kollegen hatten nur 15 % der Patienten einen KI unter 70 % und 85 % der Patienten einen KI \geq 70 % (Gaspar L et al. 1997). Bei Sperduto und Kollegen zeigte sich sogar ein größerer Unterschied: Bei nur 9 % der Patienten lag der KI unter 70 %, bei den verbleibenden 91 % war der KI \geq 70 % (Sperduto PW et al. 2008). Der KI war in Bezug auf das mediane Überleben statistisch signifikant (p-Wert 0,03): Bei Patienten mit einem KI unter 70 % betrug es 1,33 Monate und bei einem KI \geq 70 % verlängerte es sich auf 4,33 Monate. Auch bei genauerer Abstufung zeigte sich ein signifikant längeres Überleben bei höheren KI-Werten (p-Wert 0,002): 3,17 Monate bei einem KI von 70-80 % und 5,67 Monate bei einem KI von 90-100 %. Daraus kann geschlussfolgert werden: Je höher der KI, desto länger das Überleben. Dies bestätigte sich auch bei Gaspar und Kollegen: Bei einem KI unter 70 % betrug das mediane Überleben 2,3 Monaten, bei einem KI \geq 70 % etwa 4,9 Monate (Gaspar L et al. 1997).

5.4 Primärtumor

Als häufigster Primärtumor gilt das Bronchialkarzinom (Sperduto PW et al. 2010; DGN 03/2014; Zabel-du Bois A und Engenhardt-Cabillic R 2013), was sich auch in dieser Arbeit zeigte.

Bereits Golden und Kollegen als auch Sperduto und Kollegen publizierten, dass der Primärtumor einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat (Golden DW et al. 2008; Sperduto PW et al. 2012). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein Trend zur Signifikanz (p-Wert 0,053). Abhängig vom Primärtumor ergaben sich unterschiedliche mediane Überlebenszeiten. Ein Vergleich dieser findet sich in Tabelle 10.

Tab. 10: Mediane Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Primärtumor, angegeben in Monaten

	Lagerwaard FJ et al. 1999	Smedby KE et al. 2009	Sperduto PW et al. 2012	Vorliegende Arbeit
Bronchial-Ca	3,2	2,5	-	4,4
NSCLC	-	-	7,0	-
SCLC	-	-	4,9	-
Mamma-Ca	4,5	3,2	13,8	10,17
NCC	4,3	4,7	9,63	7,93
Malignes Melanom	-	2,7	6,74	3,47
GI-Tumore	-	-	5,36	2,27
CUP-Syndrom	5,5	2,6	-	2,63
Sonstige Tumore	2,8	2,5	6,37	2,43

Primärtumore und ihre Subtypen beeinflussen durch ihr unterschiedliches Ansprechen auf systemische Therapien (z.B. Chemotherapie, molekular zielgerichtete Substanzen, hormonelle Therapieansätze) die Prognose (Sperduto PW et al. 2010). Beispielhaft sei das Mammakarzinom genannt: Die Metastasierung und das Überleben variieren mit der Expression biologischer Marker, i.e. der Hormonrezeptorstatus und der HER2-/neu-Status. Der biologische Subtyp beeinflusst das Überleben selbst noch nach einer Hirnmetastasierung (Braccini AL et al. 2013): Triple-negative Tumore haben aufgrund ihres raschen Fortschreitens und dem Fehlen von wirksamen systemischen Therapien die schlechteste Prognose. HER2-positive Tumore weisen durch ihr gutes Ansprechen auf eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab eine deutliche Verlängerung des Überlebens auf (Niwńska A und Murawska M 2012).

5.4.1 Tumorkontrolle

In dieser Arbeit lag die Tumorkontrollrate bei 23,2 %. Bei Agboola und Kollegen bestand sie ebenfalls nur bei 38 % der Patienten (Agboola O et al. 1998). In anderen Studien war sie deutlich höher: 60 % (Gaspar L et al. 1997), 63 % (Luo J et al. 2014) und 67 % (Sperduto PW et al. 2008).

Die Tumorkontrolle zeigte in dieser Arbeit mit einem p-Wert von 0,034 einen signifikanten Einfluss auf das Überleben: Bei bestehender Tumorkontrolle betrug das mediane Überleben 4,02 Monate, bei fehlender Tumorkontrolle reduzierte es sich auf 2,83 Monate. Dieser signifikante Einfluss zeigte sich auch bei Gaspar und Kollegen: War der Primärtumor kontrolliert lag das mediane Überleben bei 5,5 Monate, bei fehlender Tumorkontrolle bei 3,9 Monaten (Gaspar L et al. 1997). Daraus kann geschlussfolgert

werden, dass eine kontrollierte Primärtumorerkrankung ein prognostisch günstiger Faktor ist.

5.5 Anzahl der Hirnmetastasen

Die Anzahl der Hirnmetastasen wird in der Literatur als wertvoller prognostischer Faktor für das Überleben beschrieben (DGN 03/2014; Golden DW et al. 2008; Sperduto PW et al. 2010; Andrews DW et al. 2004). Sperduto und Kollegen nahmen die Anzahl der Hirnmetastasen daher als Kriterium in das GPA auf (Sperduto PW et al. 2008). In anderen Studien wiederum zeigte sich kein Einfluss auf das Überleben (Gaspar L et al. 1997; Agboola O et al. 1998). In der vorliegenden Arbeit hatte die Anzahl Hirnmetastasen keinen Einfluss auf die Überlebenszeit (p-Wert 0,756). Das erheblich verlängerte Überleben der Patientengruppe ohne bekannte Anzahl an Hirnmetastasen in dieser Arbeit kann nicht erkenntnisgewinnend interpretiert werden, da die kleine Fallzahl dieser Gruppe mit drei Patienten nicht ausreichende repräsentativ ist.

5.6 Extrakranielle Metastasen

Bei 69,7 % der Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Hirnmetastasen mindestens eine extrakranielle Metastase vor. Ein vergleichbarer Wert findet sich bei Luo und Kollegen mit 68 % (Luo J et al. 2014). Sowohl in einer Studie von Gaspar und Kollegen als auch bei Sperduto und Kollegen wiesen nur 38 % bzw. 36 % der Patienten extrakranielle Metastasen auf (Gaspar L et al. 1997; Sperduto PW et al. 2008).

Das Vorhandensein extrakranieller Metastasen verringerte in dieser Arbeit signifikant (p-Wert 0,006) das Überleben von 5,97 Monaten auf 2,65 Monate. Eine signifikante Verkürzung des medianen Überlebens wurde ebenso von Gaspar und Kollegen ermittelt: Bei Patienten ohne extrakranielle Metastasen betrug es 7,1 Monate und mit extrakraniellen Metastasen 4,8 Monate (Gaspar L et al. 1997). Daraus lässt sich schließen, dass eine vorhandene extrakranielle Metastasierung ein prognostisch ungünstiger Faktor ist. Insbesondere die hepatische Metastasierung zeigte sich in dieser Arbeit als signifikant (p-Wert 0,006): Patienten mit Lebermetastasen hatten ein deutlich schlechteres medianes Überleben (1,9 Monate vs. 4,3 Monaten ohne Lebermetastasen). Die ossäre Metastasierung wies einen Trend zu Signifikanz (p-Wert 0,077) auf: Ohne ossäre Metastasen betrug das mediane Überleben 3,33 Monate und mit Knochenmetastasen 2,0 Monate.

5.7 Therapie

Bezüglich der Therapie der Hirnmetastasen zeigte sich bei Patienten, die eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten im medianen Überleben ein Trend zur Signifikanz (p-Wert 0,064). Insbesondere die Kombination von GHRT und Chemotherapie war der alleinigen GHRT signifikant überlegen (p-Wert 0,006). In anderen Studien konnte z.B. durch die simultane Gabe von Temozolomid im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie eine Verbesserung von objektiver Ansprechrates und neurologischen Funktionen, eine signifikante Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens und nach zwei Monaten ein geringerer Bedarf an Kortikosteroiden nachgewiesen werden. Allerdings kam es zu keiner signifikanten Veränderung des Gesamtüberlebens (Antonadou D et al. 2002; Gamboa-Vignolle et al. 2012; Verger E et al. 2005).

Bei Patienten, die zusätzlich zur GHRT eine lokale Therapie, i.e. Resektion oder lokale Radiatio der Hirnmetastasen, erhielten, wurde kein Überlebensvorteil festgestellt (p-Wert > 0,1). Dagegen konnten Patchell und Kollegen nachweisen, dass bei solitären Hirnmetastasen eine chirurgische Resektion mit anschließender GHRT im Vergleich zur alleinigen GHRT zu einem längeren Überleben (40 Wochen vs. 15 Wochen), weniger Rezidive (20 % vs. 52 %) und einer verbesserter Lebensqualität führt (Patchell RA et al. 1990). Andrews und Kollegen untersuchten den Einfluss eines zusätzlichen stereotaktischen Boost zur GHRT. Bei einer zerebralen Metastase zeigte sich ein signifikant besseres medianes Überleben: GHRT 4,9 Monate vs. GHRT und Boost 6,5 Monate. Bei einer multiplen Hirnmetastasierung konnte kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Aus dieser Studie wurden allerdings Patienten mit einem KI unter 70 % sowie einer systemischer Tumorbehandlung innerhalb des letzten Monats ausgeschlossen (Andrews DW et al. 2004).

5.8 Prognosefaktoren

Signifikante Prognosefaktoren der vorliegenden Arbeit sind Alter, Tumorkontrolle, KI sowie das Vorhandensein extrakranieller Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Hirnmetastasierung, insbesondere das gleichzeitige Vorliegen von Lebermetastasen. Mit Ausnahme der Lebermetastasierung entsprechen diese Faktoren den Kriterien des RPA. Zusätzlich wiesen der Primärtumor, das initiale T- Stadium, eine ossäre Metastasierung sowie eine simultane Chemotherapie einen Trend zur Signifikanz auf. In der multivariaten Analyse bestätigten sich das Alter, das initiale T-Stadium, der KI, die Primärtumorkontrolle und der Primärtumor, insbesondere das CUP-Syndrom, als signifikante Prognosefaktoren.

In Tabelle 11 sind die in dieser Arbeit ermittelten Prognosefaktoren im Vergleich zu denen anderer Studien dargestellt.

Tab. 11: Vergleich prognostischer Faktoren

	Agboola O et al. 1998	DGN 03/2014	Gaspar L et al. 1997	Golden DW et al. 2008	Sperduto PW et al. 2010	Vorliegende Arbeit
Alter	x	x	x	x	x	x
KI	x	x	x	x	x	x
Primärtumor		x		x	x	x*
Initiales T- Stadium						x*
Intervall zw. Primum und Hirnetastasen		x				
Tumorkontrolle	x	x	x			x
Anzahl der Hirnetastasen		x		x	x	
EKM	x	x	x	x	x	x

x* Trend zur Signifikanz, signifikant in multivariater Analyse einschließlich Trends

Es zeigt sich eine Übereinstimmung der Prognosefaktoren Alter, KI und EKM in allen Studien. Zudem prognostizieren ebenso Sperduto und Kollegen, Golden und Kollegen sowie die DGN einen Einfluss des Primärtumors auf das Überleben. Die Tumorkontrolle ist außerdem ein Prognosefaktor bei Agboola und Kollegen, Gaspar und Kollegen sowie der DGN. Der Einfluss des initialen T-Stadiums konnte in keiner weiteren Studie belegt werden. Die Anzahl der Hirnetastasen, welche bei Sperduto und Kollegen, Golden und Kollegen sowie in den Leitlinien der DGN als wichtiger Prognosefaktor gilt, hatte in der vorliegenden Arbeit keinen Einfluss.

5.9 Prognose-Scores

Die Einschätzung der Prognose ist wichtig für das Erstellen eines individualisierten Therapieplans. Die Therapie sollte bei guter Prognose eher aggressiv sein, um das Überleben positiv zu beeinflussen, bei fortgeschrittener Erkrankung oder bestehenden Komorbiditäten dagegen auf Stabilisierung der Erkrankung, Symptomkontrolle und Minimierung toxischer Nebenwirkungen ausgerichtet sein (Nieder C und Mehta MP 2009).

Daher müssen Prognose-Scores möglichst genau sein, um einerseits die Übertherapie von Patienten mit kurzer Überlebenszeit und andererseits das Zurückhalten von

erfolgversprechenden Therapien bei längerer Überlebenszeit zu vermeiden (Viani GA et al. 2012).

Weiterhin können Prognose-Scores nicht nur als Ein- bzw. Ausschlusskriterium in klinischen Studien genutzt werden, sondern sie ermöglichen auch durch Einteilung der Patienten in Prognoseklassen die Bildung relativ homogener Patientengruppen zum Vergleich von Ergebnissen verschiedener Studien (Nieder C und Mehta MP 2009).

5.9.1 RPA

Die prognostische Aussagekraft der RPA konnte in dieser Arbeit bestätigt werden (p-Wert 0,0001)

Die medianen Überlebenszeiten der einzelnen RPA-Klassen werden in Tabelle 12 den Ergebnissen anderer Studien gegenübergestellt.

Tab. 12: Gegenüberstellung medianer Überlebenszeiten der RPA-Klassen, angegeben in Monaten

	Agboola O et al. 1998	Gaspar L et al. 1997	Luo J et al. 2014	Sperduto PW et al. 2008	Villà S et al. 2011	Vorliegende Arbeit
RPA-Klasse 1	14,8	7,1	17,5	7,7	7,2	21,9
RPA-Klasse 2	9,9	4,2	6,6	4,5	4,8	3,33
RPA-Klasse 3	6,0	2,3	3,2	2,3	2,5	1,33

Das mediane Überleben der Klasse 1 liegt deutlich über dem vergleichbarer Studien. Dagegen sind die medianen Überlebenszeiten der Klassen 2 und 3 niedriger. Von den 92 Patienten, die in die RPA-Klassifikation eingeschlossen wurden, konnten nur fünf Patienten der Klasse 1 zugeordnet werden. Der überwiegende Teil der Patienten (63) wurde der Klasse 2 zugeordnet und weitere 24 Patienten der Klasse 3. Trotz der inhomogenen Verteilung auf die unterschiedlichen Klassen, zeigte sich ein Überlebensvorteil je niedriger die RPA-Klasse war.

Bei Agboola und Kollegen sowie Luo und Kollege finden sich insgesamt höhere mediane Überlebenszeiten. In der Studie von Agboola und Kollegen erfolgte bei allen Patienten zunächst die Resektion der Hirnmetastasen und im Anschluss eine GHRT (Agboola O et al. 1998). In der Studie von Luo und Kollegen erhielten alle Patienten eine primäre GHRT und Patienten mit singulären Metastasen und gutem Allgemeinzustand zusätzlich einen Boost auf die lokale Läsion (Luo J et al. 2014). Allerdings ist diese Studie durch einen höheren Anteil an Mammakarzinomen (31 %) verglichen mit dieser Arbeit

(11,1 %) als auch anderen Studien (12 % bei Gaspar und Kollegen (Gaspar L et al. 1997) und 17 % bei Villà und Kollegen (Villà S et al. 2011)) gekennzeichnet. Wie in der vorliegenden Arbeit erfolgte auch bei Sperduto und Kollegen sowie Villà und Kollegen keine Selektion nach der erhaltenen Therapie (Sperduto PW et al. 2008; Villà S et al. 2011). Bei Gaspar und Kollegen erhielten die Patienten eine GHRT (Gaspar L et al. 1997).

Alle in der RPA aufgeführten Kriterien, d.h. Alter, KI, Tumorkontrolle und EKM, erwiesen sich in dieser Arbeit als statistisch signifikante Prognosefaktoren.

Der Vorteil der RPA ist die einfache klinische Anwendbarkeit. Allerdings berücksichtigt die RPA nicht die Anzahl der Hirnmetastasen, was sich in verschiedenen anderen Arbeiten als ein bedeutender Prognosefaktor herausgestellt hat (DGN Stand 03/2014; Golden et al. 2008; Sperduto et al. 2010). Weiterhin enthält die RPA-Klasse 3 alle Patienten mit einem KI unter 70 %, unabhängig von anderen prognostischen Faktoren oder vorhandenen Komorbiditäten (Venur VA und Ahluwalia MS 2015). So besteht das Risiko, dass möglicherweise allein aufgrund des KI „lediglich“ eine GHRT statt einer zumutbaren aggressiveren Behandlung in Betracht gezogen wird. Dieses zeigte sich in einer Studie von Marsh und Kollegen: Patienten der RPA-Klasse 3 erhielten eine alleinige GHRT. Dagegen erfolgte bei Patienten der RPA-Klassen 1 und 2 eine individuelle Therapie: alleinige GHRT, chirurgische Resektion mit adjuvanter GHRT, alleinige stereotaktische Bestrahlung (insbesondere bei RPA-Klasse 1) oder in Kombination mit einer GHRT (Marsh JC et al. 2010).

Ein weiterer Nachteil der RPA ist die erforderliche Einschätzung der Tumorkontrolle. Für diese finden sich in der Literatur unterschiedliche Definitionen: Agboola und Kollegen klassifizierten unter der Voraussetzung fehlender extrakranieller Metastasen den Primärtumor in folgenden Situationen als kontrolliert:

- a) Zerebrale Metastasen ohne auffindbaren Primärtumor trotz umfassender Diagnostik.
- b) Bei synchron auftretenden Hirnmetastasen, wenn der Primärtumor operativ entfernt oder radikal bestrahlt wurde.
- c) Bei metachron auftretenden Hirnmetastasen, wenn kein lokales Rezidiv des Primärtumor nachweisbar war (Agboola O et al. 1998).

Sanghavi und Kollegen betrachteten den Primärtumor in folgenden Situationen als kontrolliert:

- a) Resezierter Primärtumor ohne Nachweis eines Rezidives.
- b) Behandlung des Primärtumors mittels Chemo- und/ oder Radiotherapie, wobei diese mindestens einen Monat vor der Diagnose der Hirnmetastasen

abgeschlossen war und ohne Nachweis eines lokalen Progresses (Sanghavi SN et al. 2001).

Die in dieser Arbeit angewendete Definition stammt von Lagerwaard und Kollegen: Es sind weder extrakranielle Metastasen noch der Primärtumor nachweisbar (Lagerwaard FJ et al. 1999).

Trotz zahlreicher vorhandener Definitionen kann es auch klinisch unsicher sein, ob eine Tumorerkrankung tatsächlich kontrolliert oder doch progredient ist. Dieses führt nicht nur zu einer uneinheitlichen Beurteilung der Tumorkontrolle, sondern beeinflusst auch die Prognosekraft der RPA sowie die anderer Scores, welche eine Einschätzung der Tumorkontrolle erfordern (Sperduto PW et al. 2008).

Weiterhin wird ein Großteil der Patienten der RPA-Klasse 2 zugeordnet. Es entsteht eine große heterogene Patientengruppe mit einer großen Spannweite der individuellen Prognose.

5.9.2 GPA

Das GPA gilt als genauso prognostisch wie der RPA-Score (Luo J et al. 2014; Park YH et al. 2013; Villà S et al. 2011). Sperduto und Kollegen bezeichnen es sogar im Vergleich zur RPA als weniger subjektiv, quantitativer, einfacher in der Anwendung und leichter zu merken (Sperduto CM et al. 2008). In der Arbeit von Viani und Kollegen zeigte sich das GPA im Vergleich mit vier weiteren Prognose-Score statistisch am sensitivsten in der Vorhersage der Überlebensprognose (Viani GA et al. 2012).

Auch in dieser Arbeit erwies sich die Aussagekraft des GPA als signifikant (p-Wert 0,008).

Ein Vergleich der ermittelten medianen Überlebenszeiten mit denen anderer Studien ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tab. 13: Gegenüberstellung medianer Überlebenszeiten der verschiedenen GPA-Scores, angegeben in Monaten

	Luo J et al. 2014	Nieder C et al. 2009b	Sperduto PW et al. 2008	Villà S et al. 2011	Vorliegende Arbeit
GPA 0-1	3,2	1,9	2,6	3,3	1,83
GPA 1,5- 2,5	7	3,5	3,8	5,6	4,47
GPA 3	14,3	5,6	6,9	7,8	4,33
GPA 3,5-4	17,5	10,3	11,0	8,2	40,93*

* nur ein Patient, daher keine Ermittlung eines medianen Wertes möglich

In die Gruppe GPA 3,5-4 Punkte konnte in der vorliegenden Arbeit nur ein Patient eingeschlossen werden. Daher ist das Überleben von 40,93 Monaten nicht repräsentativ. Weiterhin befinden sich in der Gruppe GPA 3 Punkte nur sieben Patienten. Der Großteil der Patienten ist in den Gruppen GPA 0-1 Punkt (37 Patienten) und GPA 1,5-2,5 Punkte (47 Patienten). Damit erfolgt, wie bereits beim RPA, in dieser Arbeit keine gleichmäßige Aufteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen. Das mediane Überleben der GPA- Gruppen 0-1 Punkt sowie 3 Punkte ist annähernd vergleichbar mit dem von Nieder und Kollegen ermittelten Überleben von Patienten. In diese Studie sind Patienten eingeschlossen worden, die außerhalb randomisierter klinischer Studien behandelt wurden. Damit konnten sie die Validität des GPA auch im „normalen“ klinischen Alltag bestätigen (Nieder C et al. 2009b).

Die Kriterien des GPA, d.h. Alter, KI, Anzahl der Hirnmetastasen und EKM, zeigten sich in der vorliegenden Arbeit mit Ausnahme der Anzahl der zerebralen Metastasen als statistisch signifikante Prognosefaktoren.

Der GPA gilt als weniger subjektiv als der RPA, da er keine Einschätzung der Tumorkontrolle erfordert. Weiterhin integriert er die Anzahl der Hirnmetastasen, welche sich in der 2004 veröffentlichten RTOG 9508-Studie als prognostischer Faktor erwies (Andrews DW et al. 2004).

Venur und Ahluwalia kritisierten am GPA, dass Charakteristika des Primärtumors nicht berücksichtigt werden (Venur VA und Ahluwalia MS 2015).

5.9.3 ds-GPA

Das ds-GPA ist eine Erweiterung des GPA, welches zusätzlich den Primärtumor als prognostischen Faktor mit einbezieht. Es ermöglicht die Einschätzung der Prognose in Abhängigkeit vom Primärtumor. Somit können Effekte neuer Therapieansätze in Abhängigkeit vom Primum leichter erkannt werden (Sperduto PW 2010).

Der Primärtumor als Prognosefaktor zeigte in dieser Arbeit in der univariaten Analyse einen „Trend“ zur Signifikanz und war in der multivariaten Analyse signifikant. Die Aussagekraft des ds-GPA erwies lediglich für das Bronchialkarzinom einen Trend zur Signifikanz (p-Wert 0,09). Die ermittelten medianen Überlebenszeiten sind in Tabelle 14 zusammengefasst. Vergleichend sind in Tabelle 15 die medianen Überlebensraten von Sperduto und Kollegen aufgeführt.

Tab. 14: Zusammenfassung medianer Überlebenszeiten der ds-GPA-Scores der vorliegenden Arbeit, angegeben in Monaten

	Bronchial-Ca	Mamma-Ca	NCC	GI-Tumor	Malignes Melanom
GPA 0-1	1,85	13,8*	1,37	2,65	6,45
GPA 1,5-2	4,43	17,57	21,38	2,13*	6,93
GPA 2,5-3	9,57	5,92	28,47	0,9*	2,2
GPA 3,5-4	-**	23,77*	5,97*	-**	4,33*

* nur ein Patient, daher keine Ermittlung eines medianen Wertes möglich

** kein Patient

Tab. 15: Zusammenfassung medianer Überlebenszeiten der ds-GPA-Scores von Sperduto PW et al. 2012, angegeben in Monaten

	Bronchial-Ca	Mamma-Ca	NCC	GI-Tumor	Malignes Melanom
GPA 0-1	3,0	3,4	3,3	3,1	3,4
GPA 1,5-2	5,5	7,7	7,3	4,4	4,7
GPA 2,5-3	9,4	15,1	11,3	6,9	8,8
GPA 3,5-4	14,8	25,3	14,8	13,5	13,2

Die in dieser Arbeit ermittelten Werte weichen zum Großteil erheblich von den medianen Überlebensraten aus der Arbeit von Sperduto und Kollegen ab. Der ds-GPA konnte in dieser Arbeit nur für 67 Patienten ermittelt werden: Für das Bronchialkarzinom bei 30 Patienten, für das Mammakarzinom bei acht Patientinnen, für das Nierenzellkarzinom bei sieben Patienten, für GI-Tumore bei zwölf Patienten und für das maligne Melanom bei zehn Patienten. Damit findet sich innerhalb der ds-GPA-Scores kein repräsentativ großes Patientenkollektiv. Um die prognostische Aussagekraft der einzelnen ds-GPA-Scores beurteilen zu können, hätte es innerhalb dieser eines größeren Patientenkollektivs bedurft.

Da das ds-GPA nur für einige speziell definierte Primärtumore entwickelt worden ist, kann es auf Patienten mit anderen Primärtumoren oder CUP-Syndrom nicht angewendet werden, ebenfalls nicht bei fehlenden Angaben, z.B. zum KI oder zum Subtyp des Mammakarzinoms. Hier wird bereits ein Nachteil des ds-GPA sichtbar: Dieses ist ausschließlich für die fünf häufigsten Primärtumore anwendbar und nicht für andere und seltene Primärtumore. Des Weiteren ist es in der klinischen Routine durch die fünf verschiedenen Scores mit jeweils unterschiedlichen Kriterien wenig praktikabel.

5.10 Weitere Prognose-Scores

5.10.1 BSBM

Der „Basic Score for Brain Metastases“ (BSBM) wurde 2004 von Lorenzoni und Kollegen veröffentlicht. Er berechnet sich aus Punkte-Scores für die drei prognostischen Faktoren KI, Kontrolle des Primärtumors und extrakranielle Metastasierung (s. Tab. 16). Je höher der Summenscore ist, desto besser ist die Prognose (Lorenzoni J et al. 2004).

Tab. 16: BSBM (Lorenzoni J et al. 2004)

	Punkte	
	0	1
KI	50-70 %	80-100 %
Kontrolle Primärtumor	Nein	Ja
Extrakranielle Metastasen	Ja	Nein

Nachteile des BSBM sind, dass er die Einschätzung der Tumorkontrolle erfordert und weitere prognostische Faktoren wie das Alter des Patienten und die Anzahl der Hirnmetastasen nicht berücksichtigt.

5.10.2 SIR

Der „Score Index for Radiosurgery“ (SIR) wurde 2000 von Weltman und Kollegen veröffentlicht. Er wurde als Prognose-Score für Patienten, bei denen radiochirurgisch Hirnmetastasen entfernt werden sollen, entwickelt (Weltman E et al. 2000).

Es ist ein Summenscore, der sich aus den fünf prognostischen Faktoren Alter, KI, systemischer Tumorstatus, Anzahl der Hirnmetastasen und Volumen der größten zerebralen Metastase ergibt (s. Tab. 17). Auch hier gilt: Je höher der Summenscore, desto besser die Prognose. Dadurch sollen Patienten identifiziert werden, die von einer stereotaktischen Bestrahlung profitieren (Weltman E et al. 2000).

Tab. 17: SIR (Weltman E et al. 2000)

	0	1	2
Alter in Jahren	≥ 60	51-59	≤ 50
KI in %	≤ 50	60-70	> 70
Systemischer Tumorstatus	Progressives Fortschreiten der Erkrankung	Partielle Remission, stabile Erkrankung	Komplette klinische Remission, kein Nachweis der Erkrankung
Volumen der größten HM (cm ³)	> 13	5-13	< 5
Anzahl der HM	≥ 3	2	1

Nachteile des SIR sind die notwendige Einschätzung der Kontrolle der systemischen Tumorerkrankung sowie die Volumenangabe der größten Hirnmetastase. Letzteres kann je nach Messung der Dimension variieren (Sperduto PW et al. 2008).

5.10.3 Modifizierte RPA

Der Großteil der Patienten wird bei der RPA der Klasse 2 zugeordnet. Diese variiert hinsichtlich klinischer Faktoren sowie individueller Überlebenszeiten. Daher publizierten Yamamoto und Kollegen eine Teilung der Klasse 2 in drei Untergruppen (Yamamoto M et al. 2011). Die Kriterien der Subklassifizierung sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tab. 18: Subklassifizierung der RPA-Klasse 2 (Yamamoto M et al. 2012a)

	Punkte	
	0	1
KI	90-100 %	70-80 %
Anzahl der Hirnmetastasen	eine	multiple
Primärtumor	kontrolliert	nicht kontrolliert
EKM	keine	vorhanden

Anhand der Summe der Punkte ergeben sich folgende Subklassen: RPA-Klasse 2a 0-1 Punkt, RPA-Klasse 2b 2 Punkte und RPA-Klasse 2c 3-4 Punkte. Es gilt: Je höher die Summe, desto schlechter ist die Prognose. Da Patienten der RPA-Klassen 2a und 2b eine günstige Prognose aufweisen, profitieren diese von einer eher aggressive Therapien (Yamamoto M et al. 2011). In einer Studie von Serizawa und Kollegen war diese modifizierte RPA der originalen RPA und dem GPA überlegen. Allerdings konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen RPA-Klasse 1 und 2a festgestellt werden. Weiterhin wiesen beide Klassen nur eine geringer Anzahl an Patienten auf (Serizawa T et al. 2012).

Yamamoto und Kollegen entwickelten daraufhin die modifizierte RPA weiter: Aufgrund ähnlicher medianer Überlebensraten schlossen sie die RPA-Klassen 1 und 2a sowie 2c und 3 jeweils zusammen (Yamamoto M et al. 2012a). In einer weiteren Studie untersuchten sie die Anwendbarkeit der modifizierten RPA auf die Primärtumore NSCLC, SCLC, GI-Tumore, Mammakarzinom und Nierenzellkarzinom im Vergleich zum ds-GPA. Dabei ergaben sich signifikante Unterschiede im medianen Überleben (Yamamoto M et al. 2012b).

Wie Yamamoto und Kollegen selbst anführten, liegen die Schwächen dieser Studien darin, dass alle Patienten eine stereotaktische Bestrahlung erhielten und alle Patienten asiatischer Herkunft waren. In Bezug auf die ethnische Herkunft ist nicht bekannt, ob diese klinische Ergebnisse beeinflusst (Yamamoto M et al. 2012a). Bislang wurde die Anwendbarkeit der modifizierten RPA in der kaukasischen Population nicht überprüft.

5.10.4 Mammakarzinom-RPA

Hirnmetastasen von Mammakarzinomen unterscheiden sich im Hinblick auf Tumorbiologie, Überlebensrate und Ansprechen auf systemische Therapie von anderen Primärtumorentitäten (Niwińska A und Murawska M 2012).

Insbesondere Triple-negative und HER2-positive Tumore neigen zur zerebralen Metastasierung und haben daher von sich aus eine schlechtere Prognose. Der HER2-Subtyp weist allerdings ein gutes Ansprechen auf eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab auf, wodurch es zu einer deutlichen Verlängerung des Überlebens kommt. Der Triple-negative Subtyp hat aufgrund seines raschen Fortschreitens und des Fehlens von wirksamen systemischen Therapien die schlechteste Prognose (Niwińska A und Murawska M 2012).

Niwińska und Kollegen untersuchten, wie zerebrale Metastasen der verschiedenen Subtypen auf systemische Therapien nach vorangegangener GHRT ansprechen: Bei Luminal A, Luminal B und HER2-positiven Tumoren konnte eine Verbesserung der Überlebensraten festgestellt werden. Metastasen des Luminal-A-Subtyps zeigten insbesondere ein gutes Ansprechen auf eine Hormontherapie und HER2-positive Tumore auf eine Chemotherapie mit kombinierter Antikörpertherapie (Niwińska A et al. 2010). Durch diese effizienten systemischen Therapien weisen Hirnmetastasen von Mammakarzinomen im Vergleich zu anderen Primärtumorentitäten ein längeres Überleben auf (Laakmann E et al. 2016). Auf dieser Erkenntnis aufbauend entwickelten Niwińska und Murawska 2012 die Mammakarzinom-spezifische RPA (s. Tab. 19).

Tab. 19: Mamma-Ca-spezifische RPA (Niwińska A und Murawska M 2012)

Klasse 1	1-2 Hirnmetastasen, Fehlen oder Kontrolle einer extrakraniellen Tumorerkrankung, KI 100 %
Klasse 2	alle anderen
Klasse 3	multiple Hirnmetastasen und KI ≤ 60 %

Dieser konnte sich allerdings in weiteren Studien nicht bestätigen: Sowohl Nieder und Kollegen zeigten eine Überlegenheit der originalen RPA (Nieder C et al. 2009a) als auch Braccini und Kollegen von originaler RPA und GPA (Braccini AL et al. 2013). Weiterhin zeigte sich bei Laakmann und Kollegen der GPA sowie der Mammakarzinom-GPA statistisch signifikant (Laakmann E et al. 2016).

Ein weiterer Kritikpunkt an der Mamma-Ca-spezifischen RPA ist, dass der Subtyp des Mammakarzinoms trotz belegten prognostischen Unterschieden nicht berücksichtigt ist.

5.11 Neurokognition

Etwa 90 % der Patienten mit zerebralen Metastasen leiden aufgrund dieser unter Einschränkungen der neurokognitiven Funktionen. Dabei korreliert der Schweregrad der Beeinträchtigung mit dem Gesamtvolumen der Hirnmetastasen. Bei bis zu $\frac{2}{3}$ der Patienten kommt es innerhalb von zwei bis sechs Monaten nach erfolgter GHRT zu einer weiteren Verschlechterung der Neurokognition (Pinkham MB et al. 2015).

Die Ursachen der neurokognitiven Defizite sind eine bereits vorbestehende reduzierte Neurokognition, Alter des Patienten, Allgemein- und Ernährungszustand, vorbestehende vaskuläre Risikofaktoren, Depressionen und weitere Komorbiditäten sowie die verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität. Auch die Eigenschaften des Tumors, ein durch Metastasen verursachtes Hirnödem, erhöhter intrakranieller Druck sowie der intra- und extrakranielle Progress der Tumorerkrankung sind von Bedeutung. Ebenso beeinflussen Therapien und Medikamente wie chirurgische Interventionen, Radiotherapie, Chemotherapie, Antikonvulsiva, Steroide und Opiate die neurokognitiven Funktionen des Patienten (Le Péchoux C et al. 2011). Speziell für die Radiotherapie muss z.B. beachtet werden: Während der Bestrahlung und innerhalb weniger Wochen danach kann es zu vermehrter Müdigkeit, Alopezie, neurokognitiven Dysfunktionen wie Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnis und Wortfindungsstörungen sowie durch Exazerbation eines zerebralen Ödems zu Kopfschmerzen, Übelkeit, fokalen Defiziten und Verhaltensveränderungen kommen (Marsh JC et al. 2010). Innerhalb von drei Monaten nach Beendigung der Bestrahlung können Somnolenz und Leukenzephalopathien auftreten (Marsh JC et al. 2010). Sechs Monate und später kann es zur Ausbildung einer Radionekrose und durch zerebrale

Gefäßverschlüsse zu einem erhöhten Risiko für einen Schlaganfall kommen (Marsh JC et al. 2010). Weitere Folgen sind kognitive Einschränkungen bis hin zu Demenz und zerebellärer Dyfunktion (Gondi V et al. 2010).

Durch neuere und aggressivere Therapien hat sich aber auch das Überleben der Patienten verlängert. Daher rücken der Erhalt von neurokognitiven Funktionen und Lebensqualität zunehmend in den Fokus der Behandlung (Li J et al. 2007). Beides ist sowohl miteinander als auch mit dem medianen Überleben eng verbunden (Ghia A et al. 2007; Gondi V et al. 2010).

Eine Bestrahlung von Hirnmetastasen muss dementsprechend von zwei Seiten betrachtet werden: Einerseits kommt es aufgrund von im Bestrahlungsgebiet entstehenden Mikroangiopathien zu mikrovaskulären Ischämien und Infarkten, die wiederum zu neurokognitiven Dysfunktionen führen (Ghia A et al. 2007), andererseits kann bei gutem Ansprechen eine zerebrale Tumorkontrolle mit Stabilisierung neurokognitiver Funktionen erreicht werden. Letzteres ist insbesondere für den Erhalt von Grob- und Feinmotorik statistisch signifikant. Allerdings konnte bislang keine Verbesserung der Gedächtnisfunktion festgestellt werden (Gondi V et al. 2010; Li J et al. 2007; Tsai PF et al. 2015)

5.12 Hippocampus-schonende Ganzhirnradiotherapie (HS-GHRT)

Eine Verschlechterung neurokognitiver Funktionen beeinflusst in erheblichem Maße die Lebensqualität von Patienten. Der Erhalt der Lebensqualität gehört aber zu den Grundanliegen der Palliativmedizin. Dazu ist die Entwicklung neuer Bestrahlungsformen erforderlich, die die Verschlechterung neurokognitiver Funktionen infolge der Radiatio reduzieren und gleichzeitig eine zerebrale Tumorkontrolle erzielen (Kazda T et al. 2013). Daher gewinnt die Hippocampus-schonende Ganzhirnradiotherapie (HS-GHRT) immer mehr an Bedeutung. Die Grundgedanke, dass eine HS-GHRT zum signifikanten Erhalt kognitiver Funktionen führt, beruht auf folgender Annahme: Durch die Bestrahlung des Hippocampus wird die lokale Neurogenese beeinträchtigt, was mit Verschlechterungen der neurokognitiven Funktionen assoziiert ist. Entsprechend können durch Schonung des Hippocampus neurokognitive Funktionen erhalten werden (Lin SY et al. 2015).

Lin und Kollegen untersuchten bei 25 Patienten die neurokognitive Entwicklung innerhalb von vier Monaten nach Erhalt einer prophylaktischen oder therapeutischen HS-GHRT. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen oder gar Verschlechterungen spezifischer neurokognitiver Funktionen wie Gedächtnis, exekutive Funktionen und psychomotorische Geschwindigkeit. Während des Follow-up wurde in

der mit weniger Strahlung belasteten Hippocampusregion kein Progress der intrakraniellen Tumorerkrankung festgestellt. Daraus schlussfolgerten Lin und Kollegen, dass die HS-GHRT eine gute Alternative ist, um eine intrakranielle Tumorkontrolle zu erreichen und gleichzeitig die neurokognitiven Funktionen zu bewahren (Lin SY et al. 2015).

Tsai und Kollegen konnten dieses bestätigen: Vier Monate nach einer HS-GHRT zeigten neurokognitive Funktionen, insbesondere Gedächtnis, exekutive Funktionen und psychomotorische Geschwindigkeit zwar keine signifikanten Veränderungen jedoch die Tendenz zur Stabilisierung und Verbesserung (Tsai PF et al. 2015).

Bei der HS-GHRT ist zu beachten, dass, auch wenn sich der Großteil zerebraler Metastasen außerhalb der Hippocampusregion entwickelt (Ghia A et al. 2007), dennoch in diesem Bereich und der perihippocampale Region (5 mm Abstand vom Hippocampus) ein erhöhtes Risiko intrakranieller Tumorprogression besteht. Dabei hängt das Risiko vom Volumen des ausgesparten Hirngewebes ab (Gondi V et al. 2010).

5.13 Die prophylaktische Ganzhirnradiotherapie

Nugent und Kollegen veröffentlichten 1979, dass 80 % der Patienten mit SCLC innerhalb von zwei Jahren nach der Diagnosestellung Hirnmetastasen entwickeln (Nugent JL et al. 1979). Auch aktuellere Studien belegen, dass sich bei 10-18 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose des SCLC bereits zerebrale Metastasen gebildet haben. Im weiteren Verlauf steigt das Risiko für die Entwicklung von Hirn-metastasen um 2 % pro Monat auf 50 % im Krankheitsverlauf an (Sauer R 2012).

Die Entwicklung zerebraler Metastasen kann durch eine prophylaktische GHRT und die intrathekaler Gabe von Methotrexat reduziert werden (Nugent JL et al. 1979).

Ziel der prophylaktischen GHRT ist die Zerstörung mikroskopisch kleiner Tumorzellnester im Gehirn und im Hirnstamm bevor sie sich klinisch manifestieren (Marsh JC et al. 2010). Dadurch gelingt es, die Inzidenz von Hirnmetastasen nach einem Jahr von 25 % auf 6 % und nach drei Jahren von 60 % auf 30 % zu reduzieren (Sauer R 2012). Slotman und Kollegen zeigten, dass sich weiterhin das krankheitsfreie Intervall von 12,0 Wochen auf 14,7 Wochen und das Gesamtüberleben von 5,4 Monate auf 6,7 Monate verlängerten (Slotman B et al. 2007).

Le Péchoux und Kollegen untersuchten, wie die Bestrahlungsdosis der prophylaktischen GHRT Lebensqualität sowie neurologische und kognitive Funktionen beeinflusst: Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einer Gesamtdosis von 25 Gy und 36 Gy festgestellt werden. Innerhalb von drei Jahren wiesen viele Patienten milde kognitive Einschränkungen auf, bei wenigen kam es zur dramatischen Verschlechterung von

Lebensqualität oder neurologischen und kognitiven Funktionen. Dabei zeigte sich vor allem eine Verschlechterung von Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Lernen und exekutiven Funktionen. Selten entwickelten sich das Vollbild einer Demenz und motorische Manifestationen wie Gangunsicherheit oder Apraxie. Die auf 36 Gy gesteigerte Gesamtdosis konnte die Inzidenz der Hirnmetastasen verglichen mit der niedrigeren Gesamtdosis von 25 Gy nicht signifikant reduzieren, führte aber zu einer signifikanten Zunahme der Gesamtmortalität. Zusätzlich zeigte diese Studie, dass das Alter ein wichtiger Kofaktor ist: Patienten über 60 Jahre hatten ein schlechteres neurologisches Ergebnis. Folglich sollte bei der Erwägung einer prophylaktischen GHRT das Alter des Patienten berücksichtigt werden (Le Pécoux C et al. 2011).

Um neurokognitive Beeinträchtigungen infolge einer prophylaktischen GHRT zu reduzieren oder gar zu vermeiden, gewinnt die HS-GHRT auch im Rahmen der prophylaktischen GHRT zunehmend an Bedeutung (Kundapur V et al. 2015).

5.14 Konsequenz für die Therapie

Eine Bestrahlung von zerebralen Metastasen hat den Vorteil, dass sie im Gegensatz zu systemischen Therapien nicht durch die Blut-Hirn-Schranke limitiert wird und verglichen mit einer alleinigen symptomatischen Therapie mit Kortikosteroiden zu einer Verlängerung des Überlebens führt (DGN 03/2014). Zusätzlich werden durch eine GHRT nicht nur bildgebend sichtbare Hirnmetastasen behandelt, sondern auch mikroskopisch kleine Absiedlungen. Dadurch kann das Rezidivrisiko von zerebralen Metastasen bedeutend gesenkt werden (Gondi V et al. 2010; Sperduto PW et al. 2010). Allerdings müssen auch die in den vorherigen Kapiteln geschilderten Nebenwirkungen der Bestrahlung beachtet werden. Daher sind eine individuelle Risiko- Nutzen- Abwägung und Anpassung der Therapie notwendig, damit der Patient einerseits maximal von einer Therapie profitieren kann und andererseits unnötige Risiken vermieden werden. Hierfür sind prognostische Faktoren und Prognose-Scores ein wichtiges Hilfsmittel. Zum Beispiel reduziert eine aggressive Therapie bei guter Prognose das Risiko eines intrakraniellen Progresses, kann aber mit kognitiven Beeinträchtigungen und einer Verringerung der Lebensqualität einhergehen (Kazda T et al. 2013). Patienten mit schlechter Prognose profitieren dagegen eher von einer "best supportive care"-Therapie (Laakmann E et al. 2016). Insbesondere in der Therapie letzterer Patienten ist es das Ziel, bestehende Symptome zu reduzieren, potenzielle Nebenwirkungen der Therapie zu minimieren, eine gute Lebensqualität zu erhalten und den Patienten nicht mit langen Behandlungszeiträumen zu belasten. Dazu wurden neue Bestrahlungstechniken wie z.B. die stereotaktische Bestrahlung und die HS-GHRT entwickelt (Kazda T et al. 2013).

5.15 Limitationen der Arbeit

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Die Einschätzung der Tumorkontrolle und teilweise des KI erfolgte im Nachhinein anhand der Dokumentationen in den Patientenakten. Eine leicht abweichende Einschätzung ist aus diesem Grund nicht ausgeschlossen, sodass einzelne Patienten einer nicht korrekten RPA-Klasse und GPA-Gruppe zugeordnet sein könnten.

Bei sieben Patienten war im Nachhinein keine Einschätzung des KI mehr möglich, sodass bei diesen keine Einteilung in die Prognose-Scores erfolgen konnte.

Bei 28 Patienten kann das TNM-Stadium nicht angegeben werden: Bei 19 Patienten fand sich keine Angabe des initialen TNM-Stadiums in der Patientenakte und neun Patienten mit malignem Melanom wurden nach dem Clark-Level klassifiziert. Patienten mit einem CUP-Syndrom und Patienten, bei denen zu Beginn der Strahlentherapie der zerebralen Metastasierung die Primärtumordiagnostik noch nicht abgeschlossen war, wurden in das T-Stadium T_x bzw. N-Stadium N_x eingeordnet.

Schwächen in der Analyse der Prognosekraft des ds-GPA finden sich vor allem in der zu geringen Patientenzahl innerhalb der verschiedenen Prognose-Scores, insbesondere im ds-GPA. So konnte eine Bestimmung des ds-GPA bei sieben Patienten aufgrund des fehlenden KI, bei 14 Patienten mit CUP-Syndrom und bei zwei Patientinnen mit Mammakarzinom aufgrund von fehlendem Hormonrezeptorstatus nicht erfolgen. Weiterhin wurden zehn Patienten nicht in der statistischen Aufarbeitung berücksichtigt, da für den jeweiligen Primärtumor kein entsprechender ds-GPA entwickelt werden konnte.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von Patientencharakteristika in der palliativen Strahlentherapie auf das Überleben von Patienten mit Hirnmetastasen untersucht. Das mediane Gesamtüberleben betrug 2,98 Monate (0,03- 40,3 Monate). Einen signifikant positiven Einfluss auf das Überleben hatten ein jüngeres Alter bei Diagnosestellung der Hirnmetastasierung, ein hoher KI, eine vorhandene Primärtumorkontrolle und eine fehlende extrakranielle Metastasierung. Dagegen zeigte das Vorhandensein von hepatischen Metastasen einen signifikant schlechteren Einfluss auf das Überleben und das Vorhandensein von ossären Metastasen einen Trend zur signifikanten Verkürzung der Überlebenszeit.

Weiterhin korrelierten ein niedriges initiales T-Stadium und eine kombinierte Radiochemotherapie tendenziell mit einem Überlebensvorteil.

Die Aussagekraft von RPA und GPA waren in dieser Arbeit signifikant. Der ds-GPA für das Bronchialkarzinom zeigte einen Trend zur Signifikanz. Für die Analyse der weiteren ds-GPA war die eigene Patientenpopulation zu gering, sodass weiterführende Studien notwendig sind.

7 Literatur

Agboola O, Benoit B, Cross P, Da Silva V, Esche B, Lesiuk H, Gonsalves C (1998) Prognostic factors derived from recursive partition analysis (RPA) of radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials applied to surgically resected and irradiated brain metastatic cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:155–159.

Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ (2004) Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363:1665–1672.

Antonadou D, Paraskevidis M, Sarris G, Coliarakis N, Economou I, Karageorgis P, Throuvalas N (2002) Phase II Randomized Trial of Temozolomide and Concurrent Radiotherapy in Patients With Brain Metastases. *J Clin Oncol* 20:3644–3650.

Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G (2006) Stereotactic Radiosurgery Plus Whole-Brain Radiation Therapy vs Stereotactic Radiosurgery Alone for Treatment of Brain Metastases- A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 295:2483–2491.

Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE (2004) Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 22:2865–2872.

Braccini AL, Azria D, Thezenas S, Romieu G, Ferrero JM, Jacot W (2013) Comparative performances of prognostic indexes for breast cancer patients presenting with brain metastases. *BMC cancer* 13:70.

Braverman AS (2012) Brain Metastases. In: Hayat MA (Hrsg) *Brain metastases from primary tumors. Epidemiology, biology, and therapy*. Elsevier, London.

DGN (03/2014) S2k- Leitlinie: Metastasen und Meningeosis neoplastica. <http://www.dgn.org/leitlinien/11-leitlinien-der-dgn/2979-II-77-metastasen-und-meningeos-neoplastica>. Zugegriffen: 18. März 2015.

Fink KR, Fink JR (2013) Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int* 4:209–219.

Gamboa-Vignolle C, Ferrari-Carballo T, Arrieta Ó, Mohar A (2012) Whole-brain irradiation with concomitant daily fixed-dose temozolomide for brain metastases treatment: A randomised phase II trial. *Radioth Oncol* 102:187–191.

Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R (1997) Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:745–751.

Gavrilovic IT, Posner JB (2005) Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol* 75:5–14.

Ghia A, Tomé WA, Thomas S, Cannon G, Khuntia D, Kuo JS, Mehta MP (2007) Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:971–977.

Golden DW, Lamborn KR, McDermott MW, Kunwar S, Wara WM, Nakamura JL, Sneed PK (2008) Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site. *J Neurosurg* 109:77–86.

Gondi V, Tomé WA, Mehta MP (2010) Why Avoid the Hippocampus? A Comprehensive Review. *Radiother Oncol* 97:370–376.

Kazda T, Pospíšil P, Doleželová H, Jančálek R, Slampa P (2013) Whole brain radiotherapy: Consequences for personalized medicine. *Rep Pract Oncol Radiother* 18:133–138.

Kundapur V, Ellchuk T, Ahmed A, Gondi V (2015) Risk of hippocampal metastases in small cell lung cancer patients at presentation and after cranial irradiation: a safety profile study for hippocampal sparing during prophylactic or therapeutic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91:781–786.

Laakmann E, Riecke K, Goy Y, Kersten JF, Krüll A, Müller V, Petersen C, Witzel I (2016) Comparison of nine prognostic scores in patients with brain metastases of breast cancer receiving radiotherapy of the brain. *J Cancer Res Clin Oncol* 142:325–332.

Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJCM, Eijkenboom WMH, Hanssens PEJ, Schmitz PIM (1999) Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:795–803.

Le Pécoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C, Ciuleanu T, Wanders R, Lerouge D, Keus R, Hatton M, Videtic GM, Senan S, Wolfson A, Jones R, Arriagada R, Quoix E, Dunant A (2011) Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01). *Ann Oncol* 22:1154–1163.

Lee JS, Murphy WK, Glisson BS, Dhingra HM, Holoye PY, Hong WK (1989) Primary chemotherapy of brain metastasis in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 7:916–922.

Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP (2007) Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* 25:1260–1266.

Lin SY, Yang CC, Wu YM, Tseng CK, Wei KC, Chu YC, Hsieh HY, Wu TH, Pai PC, Hsu PW, Chuang CC (2015) Evaluating the Impact of Hippocampal Sparing During whole brain radiotherapy on neurocognitive functions: A preliminary report of a prospective phase II study. *Biomed J* 38:439–449.

Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, David P, Ruíz S, Vanderlinden B, van Houtte P, Brotchi J, Levivier M (2004) Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:218–224.

Luo J, Zhu H, Tang Y, Wang H, Zhou X, Lu X, Zhang S, Li Y (2014) Analysis of prognostic factors and comparison of prognostic index scores in patients with brain metastases after whole-brain radiotherapy. *Int J Clin Exp Med* 7:5217–5225.

Marsh JC, Gielda BT, Herskovic AM, Abrams RA (2010) Cognitive Sparing during the Administration of Whole Brain Radiotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: Current Concepts and Approaches. *J Oncol* 2010.

Masuhr KF, Neumann M (2007) *Neurologie*. THIEME, Stuttgart.

Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Cobbs CS, Gaspar LE, Kondziolka D, Linskey ME, Loeffler JS, McDermott M, Olson JJ, Patchell RA, Ryken TC, Kalkanis SN (2010) The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of neuro-oncology* 96:71–83.

Mumenthaler M, Mattle H (2008) *Neurologie*. THIEME, Stuttgart.

Nieder C, Marienhagen K, Astner ST, Molls M (2009a) Prognostic scores in brain metastases from breast cancer. *BMC cancer* 9:105.

Nieder C, Marienhagen K, Geinitz H, Molls M (2009b) Validation of the graded prognostic assessment index for patients with brain metastases. *Acta oncol* 48:457–459.

Nieder C, Mehta MP (2009) Prognostic indices for brain metastases – usefulness and challenges. *Radiat Oncol* 4.

Niwińska A, Murawska M, Pogoda K (2010) Breast cancer subtypes and response to systemic treatment after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases. *Cancer* 116:4238–4247.

Niwińska A, Murawska M (2012) New breast cancer recursive partitioning analysis prognostic index in patients with newly diagnosed brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:2065–2071.

Nugent JL, Bunn PA Jr, Matthews MJ, Ihde DC, Cohen MH, Gazdar A, Minna JD (1979) CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma. Increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer* 44:1885–1893.

Park JY, Moon KS, Lee KH, Lim SH, Jang WY, Lee H, Jung TY, Kim IY, Jung S (2015) Gamma knife radiosurgery for elderly patients with brain metastases: evaluation of scoring systems that predict survival. *BMC cancer* 15:54.

Park YH, Kim TH, Jung SY, Kim YE, Bae JM, Kim YJ, Choi JH, Lee NK, Moon SH, Kim SS, Shin KH, Kim JY, Kim DY, Cho KH (2013) Combined primary tumor and extracranial metastasis status as constituent factor of prognostic indices for predicting the overall survival in patients with brain metastases. *J Korean Med Sci* 28:205–212.

Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B (1990) A Randomized Trial of Surgery in the Treatment of Single Metastases to the Brain. *N Engl J Med* 322:494–500.

Pinkham MB, Sanghera P, Wall GK, Dawson BD, Whitfield GA (2015) Neurocognitive Effects Following Cranial Irradiation for Brain Metastases. *Clinical Oncology* 27:630–639.

Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R, Buatti JM, Sneed PK, Suh JH, Regine WF, Weltman E, King VJ, Goetsch SJ, Breneman JC, Sperduto PW, Scott C, Mabanta S, Mehta MP (2001) Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional

analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:426–434.

Sauer R (2012) *Strahlentherapie und Onkologie*. Elsevier, München.

Serizawa T, Higuchi Y, Nagano O, Hirai T, Ono J, Saeki N, Miyakawa A (2012) Testing different brain metastasis grading systems in stereotactic radiosurgery: Radiation Therapy Oncology Group's RPA, SIR, BSBM, GPA, and modified RPA. *J Neurosurg* 117:31–37.

Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, Postmus P, Collette L, Musat E, Senan S (2007) Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 357:664–672.

Smedby KE, Brandt L, Backlund ML, Blomqvist P (2009) Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer* 101:1919–1924.

Sperduto CM, Watanabe Y, Mullan J, Hood T, Dyste G, Watts C, Bender GP, Sperduto PW (2008) A validation study of a new prognostic index for patients with brain metastases: the Graded Prognostic Assessment. *J Neurosurg* 109:87–89.

Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W (2008) A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:510–514.

Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih H, Kirkpatrick J, Schwer A, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely J, Sperduto CM, Mehta M (2010) Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:655–661.

Sperduto PW (2010) What is your patient's GPA and why does it matter? Managing brain metastases and the cost of hope. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:643–644.

Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely JPS, Sperduto CM, Lin N, Mehta M (2012) Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 30:419–425.

Steinbach J, Vordermark D, Gutzmer R (2013) ZNS-Metastasen-eine interdisziplinäre Herausforderung. *Onkologie* 36:2–6.

Timmermann C (2013) 'Just give me the best quality of life questionnaire': the Karnofsky scale and the history of quality of life measurements in cancer trials. *Chronic Illn* 9:179–190.

Tsai PF, Yang CC, Chuang CC, Huang TY, Wu YM, Pai PC, Tseng CK, Wu TH, Shen YL, Lin SY (2015) Hippocampal dosimetry correlates with the change in neurocognitive function after hippocampal sparing during whole brain radiotherapy: a prospective study. *Radiat Oncol* 10.

Venur VA, Ahluwalia MS (2015) Prognostic scores for brain metastasis patients: use in clinical practice and trial design. *Chin Clin Oncol* 4:18.

Verger E, Gil M, Yaya R, Viñolas N, Villà S, Pujol T, Quintó L, Graus F (2005) Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:185–191.

Viani GA, da Silva LGB, Stefano EJ (2012) Prognostic indexes for brain metastases: which is the most powerful? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:325–330.

Vilà S, Weber DC, Moretones C, Mañes A, Combescure C, Jové J, Puyalto P, Cuadras P, Bruna J, Verger E, Balaña C, Graus F (2011) Validation of the new Graded Prognostic Assessment scale for brain metastases: a multicenter prospective study. *Radiat Oncol* 6.

Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Morais Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, de Oliveira Borges SR, Wajsbrot DB (2000) Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:1155–1161.

Yamamoto M, Kawabe T, Higuchi Y, Sato Y, Barfod BE, Kasuya H, Urakawa Y (2012a) Validity of three recently proposed prognostic grading indexes for breast cancer patients with radiosurgically treated brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:1110–1115.

Yamamoto M, Sato Y, Serizawa T, Kawabe T, Higuchi Y, Nagano O, Barfod BE, Ono J, Kasuya H, Urakawa Y (2011) Subclassification of recursive partitioning analysis Class II patients with brain metastases treated radiosurgically. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:1399–1405.

Yamamoto M, Serizawa T, Sato Y, Kawabe T, Higuchi Y, Nagano O, Barfod BE, Ono J, Kasuya H, Urakawa Y (2012b) Validity of two recently-proposed prognostic grading

indices for lung, gastro-intestinal, breast and renal cell cancer patients with radiosurgically-treated brain metastases. *J Neurooncol* 111:327–335.

Zabel-du Bois A, Engenhardt-Cabillic R (2013) Strahlentherapie von Hirnmetastasen solider Tumoren. In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J (Hrsg) *Strahlentherapie*. Springer, Berlin, S 412–418.

8 Thesen

1. Das Alter von Patienten mit Hirnmetastasen hat nach der Strahlentherapie einen signifikanten Einfluss auf das Überleben.
2. Die Höhe des Karnofsky-Index zeigt einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.
3. Der Primärtumor ist tendenziell mit der Dauer der Überlebenszeit assoziiert.
4. Das initiale T-Stadium beeinflusst tendenziell die Überlebenszeit bei Beginn der Strahlentherapie von zerebralen Metastasen.
5. Die Anzahl der Hirnmetastasen hat keinen Einfluss auf die Überlebenszeit.
6. Die Tumorkontrolle beeinflusst signifikant das Überleben.
7. Das Vorhandensein von extrakraniellen Metastasen, insbesondere von Lebermetastasen, bei Diagnosestellung der zerebralen Metastasierung verringert signifikant die Überlebenszeit.
8. Eine simultan zur Radiotherapie verabreichte Chemotherapie weist tendenziell einen Überlebensvorteil auf.
9. Die Aussagekraft der Prognose-Scores RPA und GPA ist signifikant gegeben.

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Gütersloh, den 05.02.2019

(Wiebke Rahden)

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Promotionsverfahren abhängig ist oder war. Ich stelle den Antrag auf Eröffnung eines Promotionsverfahrens erstmals an die Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Gütersloh, den 05.02.2019

(Wiebke Rahden)

Lebenslauf

Name: Wiebke Rahden

Geboren: 18. Dezember 1989

Geburtsort: Stralsund

Schulbildung: 1996 - 2000: Grundschule in Franzburg
2000 - 2008: Johannes- Bugenhagen- Gymnasium in Franzburg

Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife, Juni 2008

Auslandsaufenthalte: 29. September 2008 - 27. März 2009: EF International Language School in Sydney, Australien
30. März - 29. Mai 2009: EF International Language School in Auckland, Neuseeland
19. Januar- 02. Februar 2014: Hungarian Language & Culture Winter University an der University of Pécs, Ungarn, Sprachlevel A1

Studium: September 2009 - Dezember 2016: Studium der Medizin an der Martin-Luther-Universität Halle/ Wittenberg
Sommersemester 2012 - Wintersemester 2013/14, Wintersemester 2014/15 - Sommersemester 2015: wissenschaftliche Hilfskraft am Julius-Bernstein-Institut für Physiologie in Halle
Sommersemester 2014: Studienaufenthalt in Ungarn an der Semmelweis Universität in Budapest
16. November 2015 - 06. März 2016: Praktisches Jahr in der Strahlentherapie am Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle/ Wittenberg
07. März - 26. Juni 2016: Praktisches Jahr in der Chirurgie am St. Elisabeth- Hospital in Gütersloh

27. Juni - 16. Oktober 2016: Praktisches Jahr in der
Innere Medizin am Kantonsspital Luzern

Hochschulabschluss:

1. Staatsexamen, September 2011

2. Staatsexamen, Oktober 2015

3. Staatsexamen, Dezember 2016

Weitere Abschlüsse:

Cambridge Certificate in Advanced English (CAE), Juni
2009

Berufliche Tätigkeit:

seit 01. April 2017 Ärztin in Weiterbildung, Klinik für
Innere Medizin am Klinikum Gütersloh

Gütersloh, den 05.02.2019

(Wiebke Rahden)

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dirk Vordermark für die Ermöglichung dieser Promotion sowie die Unterstützung und Zeit bedanken.

Ebenso gilt ein großes Dankeschön Frau Wolf für die unschätzbare Hilfe im Archiv.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Familie für die moralische Unterstützung bedanken.