

Aus dem Department für Radiologische Diagnostik und Therapie  
Klinik für Strahlenheilkunde  
des Universitätsklinikums Freiburg i. Br.



# **Ganzhirnbestrahlung bei Hirnmetastasen von 2005 bis 2011 in der Klinik für Strahlenheilkunde des Universitätsklinikums Freiburg**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur  
Erlangung des Medizinischen Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Albert-Ludwigs-Universität  
Freiburg im Breisgau

vorgelegt 2016  
von Mandy Hintz  
geboren in Erfurt

<b>Dekanin:</b>	Prof. Dr. K. Krieglstein
<b>1. Gutachterin:</b>	Prof. Dr. A.-L. Grosu
<b>2. Gutachterin:</b>	PD Dr. A. Weyerbrock
<b>Jahr der Promotion:</b>	2017

# INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>3</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>1.THEORETISCHER HINTERGRUND</b>	<b>8</b>
<i>1.1. Einleitung</i>	8
1.1.1. Einführende Worte	8
<i>1.2. Hirnmetastasen</i>	9
1.2.1. Allgemein	9
1.2.2. Epidemiologie	9
1.2.3. Histopathologie	10
1.2.4. Blut-Hirn-Schranke	11
1.2.5. Lokalisation	11
1.2.6. Klinische Zeichen von Hirnmetastasen	11
1.2.7. Diagnostik	12
1.2.8. Differentialdiagnosen	14
1.2.9. Therapiemöglichkeiten	15
1.2.9.1. Ganzhirnbestrahlung	15
1.2.9.2. Resektion	15
1.2.9.3. Radiochirurgie	16
1.2.9.4. Brachytherapie	17
1.2.9.5. Chemotherapie	17
1.2.9.6. Watch and Wait	18
1.2.9.7. Symptomatische Therapie	18
1.2.10. Therapieleitlinien	18
1.2.11. Prognose	20
<i>1.3. Ganzhirnbestrahlung</i>	21
1.3.1. Technik	21
1.3.1.1. Bestrahlungsgerät	21
1.3.1.2. Bestrahlungsplanung	22
1.3.1.3. Ablauf der Bestrahlung	23
1.3.2. Ganzhirnbestrahlung als Therapie	23
1.3.3. Nebenwirkungen	24
1.3.4. Weitere Einsatzmöglichkeiten	25

<b>2. MATERIAL UND METHODIK</b>	<b>26</b>
2.1. Datenerhebung	26
2.2. Patienten und ihre Daten	27
2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien	27
2.2.2. Patientenkollektiv	28
2.2.3. Fraktionen- und Dosisschema der Strahlentherapie	28
2.2.4. Subgruppen	28
2.2.5. Parameter	29
2.3. Statistik	31
2.3.1. Variablengruppen	31
2.3.2. Statistische Analyse	32
2.3.2.1. Kaplan-Meier-Methode	33
2.3.2.2. Logrank-Test	33
2.3.2.3. Cox-Regression	33
2.3.2.4. Erläuterung zu Prozentangaben, fehlenden Werten und Grenzwert	34
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>35</b>
3.1. Gesamtpopulation	35
3.1.1. Geschlechtsverteilung	35
3.1.2. Alter	35
3.1.3. Karnofsky Performance Status	36
3.1.4. Primärtumor	36
3.1.5. Anzahl der Hirnmetastasen und Lokalisation	37
3.1.6. Gesamtüberleben	37
3.1.7. Progressionsfreies Überleben	40
3.1.8. Lokale Tumorkontrolle	40
3.1.9. Symptomkontrolle	41
3.1.10. Kognitives Defizit	41
3.1.11. Todesursachen	42
3.2. Gruppe 1: 1. Ganzhirnbestrahlung beendet	43
3.2.1. Abweichende Häufigkeiten vom Gesamtkollektiv	43
3.2.2. Fraktionen- und Dosisschema der Strahlentherapie	43
3.2.3. Gesamtüberleben	43
3.2.4. Progressionsfreies Überleben	45
3.2.5. Lokale Tumorkontrolle	46
3.2.6. Symptomkontrolle	46
3.2.7. Kognitives Defizit	46
3.2.8. Univariate Analyse mit Kaplan-Meier: Faktoren der Überlebenszeit	46
3.2.8.1. Geschlecht	47
3.2.8.2. Karnofsky Performance Status	48
3.2.8.3. Alter	49
3.2.8.4. Histologie	50
3.2.8.5. Anzahl	51
3.2.8.6. Radiochirurgie und/oder Resektion	52
3.2.8.7. Extrakranielle Metastasen	53

3.2.9. Multivariate Analyse mit Cox-Regression: Faktoren der Überlebenszeit	55
3.2.9.1. Ergebnisse der multivariaten Analyse	55
3.3. Gruppe 2: 1. Ganzhirnbestrahlung abgebrochen	57
3.3.1. Abweichende Häufigkeiten	57
3.3.2. Fraktionen- und Dosisschema der Strahlentherapie	57
3.3.3. Abbruch	58
3.4. Gruppe 3: 1. Meningeoseschädel-Bestrahlung beendet	59
3.4.1. Abweichende Häufigkeiten vom Gesamtkollektiv	59
3.4.2. Fraktionen- und Dosisschema der Strahlentherapie	59
3.4.3. Gesamtüberleben	60
3.4.4. Progressionsfreies Überleben	61
3.4.5. Lokale Tumorkontrolle	61
3.4.6. Symptomkontrolle	62
3.4.7. Kognitives Defizit	62
3.4.8. Univariate Analyse mit Kaplan-Meier: Faktoren der Überlebenszeit	62
3.4.8.1. Histologie	62
3.5. Gruppe 4: 1. Meningeoseschädel-Bestrahlung abgebrochen	64
3.5.1. Abweichende Häufigkeiten	64
3.5.2. Fraktionen- und Dosisschema der Strahlentherapie	64
3.5.3. Abbruch	64
3.6. Gruppe 5: 2. Ganzhirn-/ Meningeoseschädel-Bestrahlung beendet	65
3.6.1. Abweichende Häufigkeiten vom Gesamtkollektiv	65
3.6.2. Fraktionen- und Dosisschema der Strahlentherapie	65
3.6.3. Gesamtüberleben	66
3.6.4. Progressionsfreies Überleben	67
3.6.5. Lokale Tumorkontrolle	67
3.6.6. Symptomkontrolle	68
3.6.7. Kognitives Defizit	68
3.7. Gruppe 6: 2. Ganzhirn-/ Meningeoseschädel-Bestrahlung abgebrochen	69
3.7.1. Abweichende Häufigkeiten	69
3.7.2. Fraktionen- und Dosisschema der Strahlentherapie	69
3.7.3. Abbruch	69
3.8. Gruppe 7: Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung	70
3.8.1. Abweichende Häufigkeiten vom Gesamtkollektiv	70
3.8.2. Fraktionen- und Dosisschema der Strahlentherapie	70
3.8.3. Gesamtüberleben	70
3.8.4. Progressionsfreies Überleben	72
3.8.5. Lokale Tumorkontrolle	72
3.8.6. Symptomkontrolle	73
3.8.7. Kognitives Defizit	73
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>74</b>
4.1. Gesamtkollektiv	74
4.2. 1. Ganzhirnbestrahlung	76

4.3. 1. Meningeoseschädel-Bestrahlung	83
4.4. 2. Ganzhirnbestrahlung	85
4.5. Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung	87
4.6. Schlussfolgerungen und Ausblick	89
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>91</b>
<b>6. ANHANG</b>	<b>92</b>
6.1. Charakteristika des Patientenkollektivs	92
6.2. Abbildungsverzeichnis	95
6.3. Tabellenverzeichnis	96
6.4. Literaturverzeichnis	97
6.5. Lebenslauf	104
6.6. Danksagung	106

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

---

Adeno	Adenokarzinom bronchial (NSCLC)
CR	Complete Remission
CS	Corticosteroide
CT	Computertomographie
EHM	Erstdiagnose der Hirnmetastase(n)
EKE	Extrakranielle Erkrankung
EKM	Extrakranielle Metastasen
EPT	Erstdiagnose des Primärtumors
GHB	Ganzhirnbestrahlung
GPA	Graded Prognostic Assessment
GZ	Großzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)
HM	Hirnmetastase(n)
HR	Hazard Ratio
KPS	Karnofsky Performance Status, Karnofsky Index
MC	Meningeosis carcinomatosa, Meningeosis neoplastica
MRT	Magnetresonanztomographie
MSB	Meningeoseschädel-Bestrahlung
NSCLC	Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PD	Progressive Disease
PE	Plattenepithelkarzinom bronchial (NSCLC)
PIZ	Patientenidentifikationsnummer
PR	Partial Remission
PT	Primärtumor
RC	Radiochirurgie
RK	Regressionskoeffizient
RPA	Recursive Partitioning Analysis
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCLC	Kleinzelliges Bronchialkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SD	Stable Disease
SF	Standardfehler

# 1. THEORETISCHER HINTERGRUND

---

---

---

## 1.1. EINLEITUNG

---

### **1.1.1. Einführende Worte**

Die Therapieform der Ganzhirnbestrahlung (GHB) beim Vorliegen von Hirnmetastasen (HM) wird seit den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts eingesetzt und ist somit eine seit mehr als 60 Jahren etablierte und anerkannte Behandlungsmethode [39].

Eine Vielzahl von Studien haben bereits die große Rolle von Strahlentherapie und Resektion belegt. Ganzhirnbestrahlung wird standardmäßig in der palliativen Therapie von multiplen Hirnmetastasen angewendet. Ziel dieser Arbeit ist eine retrospektive monozentrische Studie zur Analyse der Ganzhirnbestrahlung in einer großen universitären Einrichtung. Neben dem Gesamtüberleben als primärer Endpunkt, zählen das progressionsfreie Überleben, die lokale Tumorkontrolle und Symptomkontrolle sowie palliative Effekte zu den sekundären Endpunkten. Zu den potenziellen Nachteilen und Nebenwirkungen gehören Reaktionen auf die Strahlentherapie in Form von Ödembildung und in seltenen Fällen Strahlennekrose sowie eine Verschlechterung der Neurokognition. Letzteres konnte aufgrund einer fehlenden standardisierten Testung im Rahmen der Verlaufskontrollen nach Ganzhirnbestrahlung nicht zuverlässig evaluiert werden.

---

## 1.2. HIRNMETASTASEN

---

### 1.2.1. Allgemein

Die häufigste intrazerebrale Tumormanifestation ist die Hirnmetastase, die die primären Hirntumoren zahlenmäßig übertrifft [76, 97]. Als Hirnmetastasen bezeichnet man Absiedlungen von extrakraniellen Primärtumoren im Bereich des Gehirns. Hirnmetastasen können somit auch als sekundäre Neoplasien bezeichnet werden und sind für 20-30% der intrakraniellen Tumoren verantwortlich. Tumorpatienten können bis zu einem Anteil von 50% von Hirnmetastasen betroffen sein. Die Prognose der onkologischen Erkrankung wird durch ihr Auftreten entscheidend verschlechtert. Unter anderem wurde festgestellt, dass sie in 10% bis 20% der Tumorpatienten die ersten klinischen Symptome überhaupt verursachen [90]. Nicht in allen Fällen ist es möglich, eine primäre Tumorlokalisation zu eruieren. Eine Tatsache, die sowohl die Datenerhebung dieser Studie zeigte als auch von der Literatur mit einer Angabe von etwa 5-15% repräsentiert wird [8, 63, 90]. Wenngleich die intrakraniellen Absiedlungen prinzipiell zu jedem Zeitpunkt der Tumorerkrankung auftreten können, so zählen sie wohl eher zu deren Spätzeichen. Hirnmetastasen können entweder einzeln oder multipel vorliegen. Ist die einzelne Hirnmetastase auch die einzige Metastase des Primärtumors (PT) ohne das Vorhandensein anderer systemischer Metastasen, so wird sie als solitäre Metastase bezeichnet, im anderen Fall als singulär.

### 1.2.2. Epidemiologie

Das höchste Risiko, eine onkologische Erkrankung zu entwickeln, liegt laut der American Cancer Society bei einem Alter zwischen 60 und 79 Jahren. Männer und Frauen sind in etwa gleicher Häufigkeit vom Auftreten der Hirnmetastasen betroffen, wobei eine gewisse Geschlechterdifferenz bei bestimmten Tumorentitäten besteht [76]. Das Vorkommen von Hirnmetastasen wird oft unterschätzt. Dies ist häufig der Tatsache geschuldet, dass die Tumordatenbanken nur den Primärtumor, nicht aber die Absiedlungen im Gehirn erfassen [31]. Alle malignen Tumoren haben grundsätzlich die Fähigkeit zu metastasieren. Die Histologien der Primärtumoren sind jedoch bei den Hirnmetastasen unterschiedlich stark vertreten. Gynäkologische und gastrointestinale Tumoren sind neben Sarkomen eher

selten. Bronchialkarzinome (Kleinzelliges Bronchialkarzinom - SCLC 60%, Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom - NSCLC 10–30%), Mammakarzinome (20–40%), maligne Melanome (10–15%) sowie Nierenzellkarzinome metastasieren bei Erwachsenen am meisten in das zentrale Nervensystem. [90] Auch die Anzahl der Hirnmetastasen variiert je nach Histologie: denn Mamma-, Kolorektale- und Nierenzellkarzinome verursachen eher singuläre Läsionen, wohingegen sie beim Bronchialkarzinom und malignen Melanom häufiger multipel anzutreffen sind [31].

### **1.2.3. Histopathologie**

Eine Zelle entwickelt sich zu einer Tumorzelle, indem sie über mehrere Differenzierungsschritte die Verbindung zum Zellverband verliert und damit zu einem Primärtumor proliferiert. Durch die Fähigkeit zur Angiogenese der mutierten Zellen bilden diese eigene Blutgefäße und treiben die Invasion in das umliegende Gewebe an. Mittels der Invasion in Blut- oder Lymphgefäße erhalten die Tumorzellen Anschluss an den Körperkreislauf und können sich somit systemisch ausbreiten. Am Zielort gelangen sie durch Extravasation wieder in das Gewebe, wo sie über Proliferation und Angiogenese Metastasen bilden. Primärtumor und Metastasen bestehen aus heterogenen Zellen, die sich biologisch unterschiedlich verhalten. Dieser Sachbestand erklärt, warum der Primarius und die einzelnen Metastasen unterschiedlich gut auf die verschiedenen Therapien ansprechen [76]. Hirnmetastasen zeichnen sich durch ihre kugelartige Form und ihr eher verdrängendes als invasives Wachstum aus. Läsionen im Bereich der Dura können die kortikale Oberfläche infiltrieren und sich plaqueförmig ausbreiten. Anzahl sowie Größe können stark variieren von mikroskopisch bis zu mehreren Zentimetern. Ein buntes Erscheinungsbild mit zystischen, nekrotischen und hämorrhagischen Anteilen ist nicht selten, und besonders bei Melanometastasen findet man pigmenthaltige Läsionen. Mikroinvasion ist typisch für Melanom und SCLC. Bei der Meningeosis neoplastica (MC) schimmern die Leptomeningen opalgleich vor allem im Bereich der Schädelbasis und der spinalen Nervenwurzeln. Selten sieht man eine oberflächliche, knotige Infiltration des Hirnparenchyms [82].

#### **1.2.4. Blut-Hirn-Schranke**

Als Blut-Hirn-Schranke wird die isolierende Struktur zwischen Blutgefäßen und Hirnparenchym bezeichnet. Sie besteht aus einem kontinuierlichen, nicht-fenestrierten Endothel mit „Tight Junctions“, welches bedeckt wird von Astrozytenfortsätzen. Die Regulierung erfolgt über passiven Transport der Makromoleküle und aktiven Transport mittels Pumpsystemen sowie dem Plexus choroideus. Das Eindringen von Mikroorganismen und schädlichen Substanzen wird somit verhindert. Studienergebnisse präsentieren die unterschiedliche Beschaffenheit der Neuvaskularisierung bei Hirnmetastasen. Mikrometastasen benötigen für das Wachstum ausreichende Blutzufuhr, welche über Angiogenese gewährleistet wird. Eine Schlüsselrolle kommt hierbei dem Vascular Endothelial Growth Factor zu. Dieser wird von den Metastasenzellen ausgeschüttet und aktiviert die Angiogenese [91].

#### **1.2.5. Lokalisation**

Grundsätzlich können sekundäre Neubildungen im gesamten zentralen Nervensystem auftreten. Hirnmetastasen befinden sich laut der Literatur besonders an der Grenzschicht zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz und somit zu 80% supratentoriell in den Großhirnhemisphären. Im Kleinhirn sind 15% der Hirnmetastasen lokalisiert, im Hirnstamm etwa 5%. Multiple Läsionen können bei Zweidrittel bis Dreiviertel der Patienten nachgewiesen werden [6]. Es gibt jedoch auch Studien, die in ihrer Studienpopulation einen Anteil von 40-50% mit nur einer Hirnmetastase aufweisen [90].

#### **1.2.6. Klinische Zeichen von Hirnmetastasen**

Bei asymptomatischen Patienten werden die kranialen Raumforderungen als zufällige Diagnose oder im Rahmen von Staging-Untersuchungen bei Bildgebung des Neurokraniums oder der spinalen Achse gestellt. Auch Hirnmetastasen als eine Form der Hirntumore können entweder durch fokale oder generalisierte Symptomatik auffällig werden, je nach Lokalisation und Ausmaß. So ist das häufig assoziierte Hirnödem vor allem für die generalisierte Klinik verantwortlich und die Hirnmetastase selbst als lokale Gewebeschädigung verursacht fokale Symptome. Typisch ist besonders eine langsam

progrediente Neurologie, beispielsweise Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit sowie motorische Schwäche, Persönlichkeitsveränderungen und Gleichgewichtsstörungen. Akut einsetzende Symptomatik, wie beispielsweise ein epileptischer Anfall, kann hinweisend auf eine Einblutung sein. Der Allgemeinzustand kann bei den Patienten auch bedingt durch die systemische Erkrankung reduziert sein. Die Größe der Neoplasie muss nicht zwingend mit dem Symptomausmaß korrelieren. Große Metastasen können lange unauffällig bleiben oder kleinere Metastasen rufen an zentralen und wichtigen Lokalisationen gravierende Beschwerden hervor [16].

### **1.2.7. Diagnostik**

Die Bildgebung ist nicht nur in der Lage, Hirnmetastasen nachzuweisen oder auszuschließen, sie hilft auch bei der Therapiefindung. Hierzu gehören Anzahl, Lage und sekundäre Masseneffekte. Außerdem wird sie bei Nachuntersuchungen zur Kontrolle des Therapieerfolgs eingesetzt und zum Nachweis der lokalen Tumorkontrolle [76]. Zentrale nicht-invasive bildgebende Diagnostikmethoden für Raumforderungen im Bereich des Kopfes stellen die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) mit und ohne Kontrastmittel dar. Letztere gilt als bevorzugte Methode, durch ihre größere Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur CT. Diese ist allerdings die Methode der Wahl in der Akutsituation, da hier die Verfügbarkeit und Schnelligkeit der Untersuchung von entscheidender Bedeutung sind. Essentiell ist die MRT-Bildgebung bei Läsionen im Bereich des Kleinhirns oder Hirnstamms sowie bei kleineren Raumforderungen, die im CT nicht abgebildet werden. In der Bildgebung erscheinen die Hirnmetastasen hyperdens (CT) beziehungsweise hyperintens (MRT), oft mit perifokalem Ödemsaum. Sie reichern stark Kontrastmittel an, da ihnen eine Störung der Blut-Hirn-Schranke eigen ist [90]. In der MRT lassen sich Hirnmetastasen am besten mit Kontrastmittel darstellen. Hier zeichnen sie sich durch einen kontrastmittelaufnehmenden Ring, dem Bereich der Blut-Hirn-Schranken-Störung, aus. Bei den kontrastmittelfreien Sequenzen sind T2w-Sequenzen zu bevorzugen. Wichtig ist vor allem die T2w-FLAIR, eine Spezialsequenz, bei der das Signal von Flüssigkeiten unterdrückt wird und die entsprechenden Bereiche hyperintens erscheinen. Sie ist somit ideal für die meist ödemreichen Metastasen geeignet [6]. Im Rahmen des Tumorstagings findet auch die Positronen-Emissions-Tomographie Verwendung. Aus Kostengründen jedoch zählt sie

nicht zu der Primärdiagnostik und steht auch nicht flächendeckend zur Verfügung. Radioaktive Bildgebungsverfahren kommen eher differentialdiagnostisch zum Einsatz und helfen zum Beispiel bei der Differenzierung zwischen Lymphom und Toxoplasmose [76].

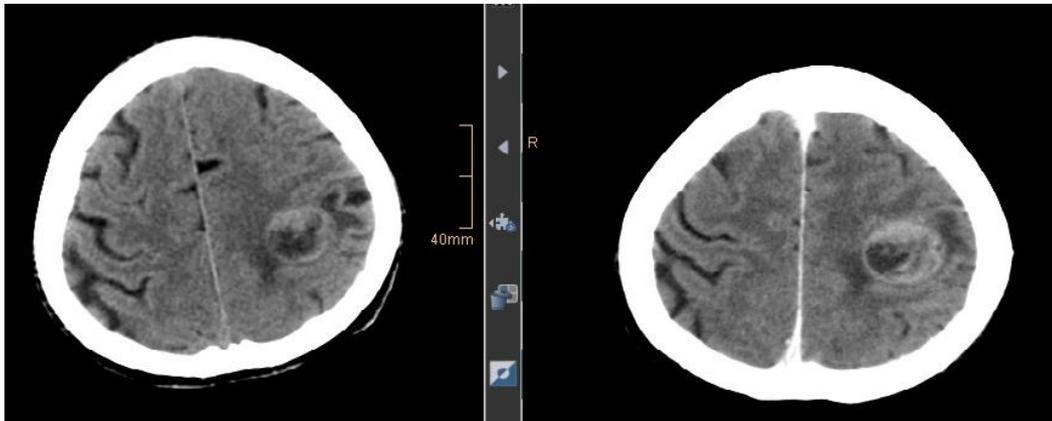


Abb. 1: Axiale CT links ohne und rechts mit Kontrastmittel, mit Darstellung einer Hirnmetastase in der linken Hemisphäre (Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Freiburg)

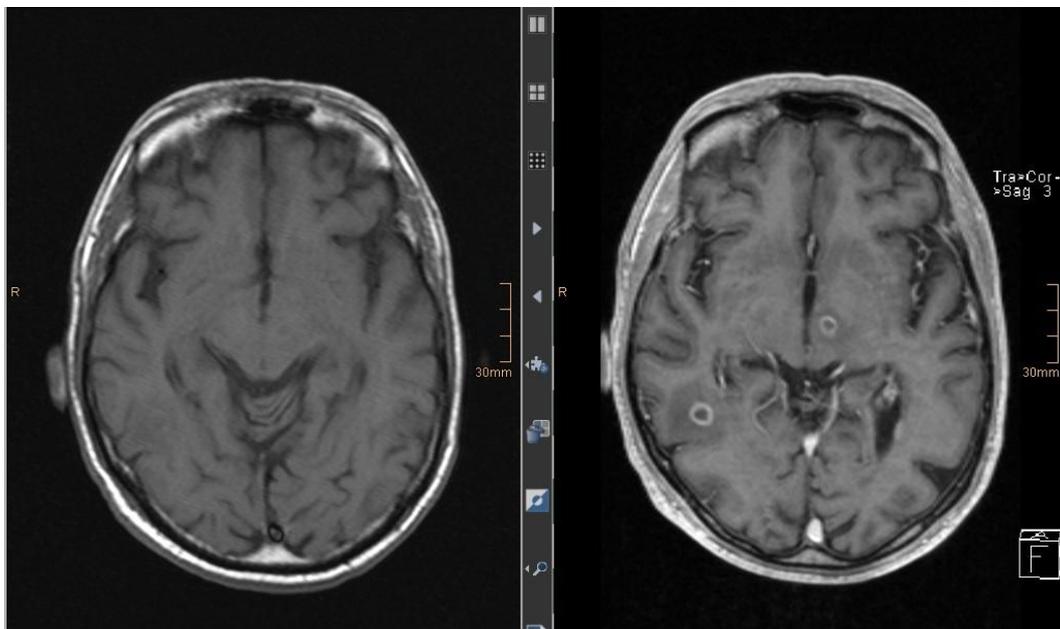


Abb. 2: Axiale MRT links ohne und rechts mit Kontrastmittel, mit Darstellung von jeweils einer Hirnmetastase in der rechten und linken Hemisphäre mit kontrastmittelaufnehmendem Ödemsaum (Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Freiburg)

CT-Sequenz	Bildmorphologische Eigenschaften der Hirnmetastasen
ohne Kontrastmittel	iso- oder hypodens, hyperdens bei hämorrhagischer Einblutung oder Kalzifikation
mit Kontrastmittel	homogen oder mit peripherer KM-Aufnahme
MRT-Sequenz	
T1w ohne Kontrastmittel	hypo- bis isointens
T1w mit Kontrastmittel	ringförmiges KM-Enhancement
T2w	iso- bis hyperintens
T2w FLAIR	stellt das periphere vasogene Ödem der Metastase hyperintens dar
T2w GRE	hämorrhagische Einblutung und Kalzifikationen erscheinen hier hyperintens

Tab. 1: Tabellarische Übersicht über Darstellung von Hirnmetastasen in einzelnen Sequenzen (Case-based brain imaging [94])

Das Vorliegen einer Meningeosis carcinomatosa kann einerseits durch kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie diagnostiziert und andererseits durch den Nachweis von malignen Zellen im Liquor bei Liquorpunktion bestätigt werden.

Die klinisch-neurologische Untersuchung als diagnostisches Mittel hilft bei der besseren Eingrenzung der Symptome und ermöglicht Vermutungen bezüglich der Metastasenlokalisation.

Bei unklaren kraniellen Raumforderungen ist es notwendig, eine bioptische Sicherung durchzuführen, um die Diagnose der Hirnmetastase eindeutig sicher zu stellen, und die histologische Herkunft zu klären. Auf eine neuropsychologische Testung wird im Rahmen der Tumornachsorge zurückgegriffen, um neurologische und kognitive Defizite einzugrenzen.

### 1.2.8. Differentialdiagnosen

Viele nicht-neoplastischen Erkrankungen können bildmorphologisch Hirnmetastasen imitieren. Als vaskuläre Ursachen kommen hier insbesondere eine Thrombose oder eine Blutung in Betracht. Auch immunologische Erkrankungen, insbesondere autoimmunologische und autoinflammatorische Erkrankungen können einer zerebralen Neubildung ähnlich sein, wie z.B. Vaskulitiden, Multiple Sklerose oder die seltene Neurosarkoidose. Darüber hinaus sind auch infektiologische Ursachen, insbesondere die Zystizerkose, eine Pilzinfektion oder auch die Neurosyphilis differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen. Die wichtigsten Differentialdiagnosen zu sekundären Neubildungen sind jedoch primäre niedrig- oder höhergradige Hirntumoren sowie das Lymphom des

zentralen Nervensystems. Eine endgültige Diagnosestellung ist nur durch Biopsie und histologische Aufarbeitung des Materials möglich [65].

### **1.2.9. Therapiemöglichkeiten**

Als Standardbehandlungsmethoden gelten operative Resektion, stereotaktische Radiochirurgie, stereotaktisch-fraktionierte Radiotherapie, welche in der Regel als Ganzhirnbestrahlung angewendet wird sowie medikamentöse Therapie [36, 56]. Der Stellenwert der Strahlentherapie und die Rolle der neurochirurgischen Exstirpation sind durch zahlreiche retrospektive Auswertungen und prospektive randomisierte Studien belegt. Für die Patienten bedeutet dies eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität. Auch das Gesamtüberleben wird günstig beeinflusst [90, 96]. Die Bedeutung von Strahlentherapie und neurochirurgischer Exstirpation wurden anhand vielerlei retrospektiver sowie prospektiver randomisierten Studien eruiert und bestärkt, da sie sowohl die Lebensqualität als auch die Gesamtüberlebensraten verbessern [90]. Da solitäre Hirnmetastasen in der Regel früher entdeckt werden, verbessert sich auch die Prognose dieser Patienten. Hier sollten daher bevorzugt lokale Therapien wie chirurgische Resektion oder Radiochirurgie zum Einsatz kommen. Bei multiplen zerebralen Läsionen hingegen wird der Ganzhirnbestrahlung der Vorzug gegeben [66, 98].

#### *1.2.9.1. Ganzhirnbestrahlung*

Die Ganzhirnbestrahlung ist eine Form der stereotaktisch-fraktionierten Strahlentherapie und gilt seit vielen Jahren als Standardtherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen, vor allem bei multiplem Vorliegen und in palliativen Situationen zur Verbesserung der Lebensqualität [90]. Als Hauptgegenstand dieser Arbeit wird sie in den folgenden Kapiteln ausführlicher behandelt.

#### *1.2.9.2. Resektion*

Die operative Resektion wurde in zahlreichen randomisierten Studien [4, 71, 95] untersucht und zeigt positive Auswirkungen bei Patienten mit einer Hirnmetastase, die zu

groß für radiochirurgische Behandlung ist. Die Resektion sollte eine absehbare Überlebens- oder Funktionsverbesserung zur Folge haben. Bei singulären oder solitären Hirnmetastasen ist die vorgeschaltete Resektion einer alleinigen Ganzhirnbestrahlung eindeutig überlegen und verbessert das mediane Gesamtüberleben um 6-9 Monate [32, 71, 95]. In der Vergangenheit war die Situation bei multiplen Metastasen unklar und es wurde keine Empfehlung für die Resektion ausgesprochen [76]. Neue Daten hingegen konnten zeigen, dass die Resektion von bis zu 3 Hirnmetastasen indiziert sein kann, insbesondere wenn die Läsionen operativ gut zugänglich sind [80]. Eine Empfehlung, die auch in die aktuellen Leitlinien aufgenommen wurde. Ausnahme sind Metastasen, die sich in lebensbedrohlichen Lokalisationen befinden oder zur Verminderung des Hirndrucks reseziert werden müssen. Bei Metastasendurchmesser von über 3-4 cm ist die Resektion die Vorgehensweise der Wahl und wird auch bei Unsicherheit des histologischen Ursprungs bevorzugt [38]. Verbesserte Technologien ermöglichen es heutzutage auch, Läsionen zu resezieren, die früher als nicht-resezierbar galten. Als Beispiele hierfür die Neuronavigation, der intraoperative Ultraschall, Neuromonitoring sowie die Einbindung von funktioneller Bildgebung und MRT-Faserbahndarstellung in die Operationsplanung, die die Präzision erhöhen und die Komplikationsrate vermindern [16].

### *1.2.9.3. Radiochirurgie*

In den Therapieansätzen für Hirnmetastasen gewinnt die Radiochirurgie als Behandlungsoption vor allem bei individuellem Auftreten immer mehr an Bedeutung. Grund ist einerseits die klare Abgrenzbarkeit der Raumforderungen sowie die runde Form mit einem Durchmesser von oft weniger als 3 cm. Die Strahlentherapieformen mittels Gamma-Knife und Stereotaktischem Linearbeschleuniger beinhalten eine hohe Dosiskonzentration im Bestrahlungszentrum und einen starken Abfall zum Rand hin. Sie sind somit ideal geeignet für die Behandlung von Hirnmetastasen [38]. Hauptindikation sind ein oder zwei kleine Metastasen (< 3 cm) bei gutem Allgemeinzustand sowohl beim Erstauftreten als auch in Rezidivsituationen. Bei inoperablen Patienten oder bei nicht-resezierbaren Metastasen in eloquenten Arealen stellen sie eine Alternative dar [16]. Im Rahmen von Studien wurden Versuche unternommen, ein geeignetes Patientenkollektiv für die Kombinationstherapie von Radiochirurgie und GHB zum Beispiel anhand der Recursive Partitioning Analysis (RPA) abzugrenzen [19, 72]. So gibt es auch Auswertungen

bezüglich der Verschlechterung der Neurokognition, die bei der Kombinationstherapie gravierender ausfällt als bei der Radiochirurgie allein [14, 18]. Bisläng gibt es noch keine randomisierten Studien, die die lokale Tumorkontrolle zwischen Radiochirurgie und Resektion vergleichen [22].

### *1.2.9.4. Brachytherapie*

Eine eher abnehmende Rolle bei der Behandlung von solitären Hirnmetastasen spielt die interstitielle Brachytherapie, da es heutzutage andere, weniger invasive Optionen der fokussierten Bestrahlung gibt. Verwendet werden bei der Brachytherapie für gewöhnlich Iod-125 oder Iridium-192 Seeds, die zur gezielten Boostbestrahlung temporär ins Hirnparenchym implantiert werden [16].

### *1.2.9.5. Chemotherapie*

Die Chemotherapie ist trotz chemosensitivem Primarius nicht zwingend hilfreich bei der Therapie der Hirnmetastasen. Viele Chemotherapeutika können die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden, auch wenn diese durch die Metastasen beeinträchtigt ist. Außerdem ist es unklar, in welcher Konzentration die systemischen Chemotherapeutika das Gehirn erreichen. Einige Tumoren sind auch chemoresistent. Bei Entscheidung für eine Chemotherapie wird die Medikamentenwahl durch die Sensitivität des Primärtumors beeinflusst. Zu beachten sind auch die nicht unerheblichen Nebenwirkungen der Therapie, die gerade für Patienten in palliativen Situationen keine Empfehlung zulassen [16]. Es existieren bisher keine eindeutigen Empfehlungen, ob Chemotherapie als kuratives Mittel der Wahl oder Salvage-Therapie zur Anwendung kommen sollte [38]. Chemotherapie-Kandidaten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand befinden und bevorzugt solitäre Hirnmetastasen bei chemosensitivem Primärtumor aufweisen [16]. Beispielsweise wurde bereits innerhalb von Studien die Kombinationstherapie von Temozolomid und Ganzhirnbestrahlung getestet, welche positive Ergebnisse bezüglich der Lebensqualität zeigte [1].

#### *1.2.9.6. Watch and Wait*

Die Vorgehensweise des "Watch and Wait" wird für Patienten in Betracht gezogen, die eine fortgeschrittene systemische Erkrankung aufweisen und sich in einem schlechten Allgemeinzustand befinden. Ohne Behandlung liegt die mediane Überlebenszeit bei etwa einem Monat, wobei die Todesursache oftmals im kranialen Progress zu finden ist. Bei der Therapie mit lediglich Corticosteroiden (CS) verbessert sich das Überleben auf bis zu zwei Monate [16].

#### *1.2.9.7. Symptomatische Therapie*

Die symptomatische Therapie ist neben der zuvor zusammengefassten Tumorthherapie von ebenso großer Bedeutung und umfasst die antikonvulsive Behandlung von epileptischen Anfällen, die antiödematöse Therapie mittels Corticosteroiden, Protonenpumpeninhibitoren zur Ulcusprophylaxe unter Glucocorticoiden sowie die logopädische Kontrolle und Übung der Schluckfunktion. Zur symptomatischen Therapie gehören auch die Prophylaxe von thrombembolischen Ereignissen mittels Antikoagulation sowie die psychoonkologische Mitbetreuung [76]. Medikamente erster Wahl für Erwachsene bei generalisierten Anfällen sind Phenytoin, Carbamazepin und Valproat, sie werden auch bevorzugt bei fokalen und komplex-fokalen Anfällen eingesetzt [12, 13]. Levetiracetam findet als neuere Medikamentengeneration immer mehr mit guten Erfolgen Anwendung [52, 76].

Zur antiödematösen Therapie wird auf Corticosteroide zurückgegriffen und hierbei besonders auf das hochpotente Dexamethason, um die Symptome zu kontrollieren, die durch erhöhten intrakraniellen Druck hervorgerufen werden können wie z.B. Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen und Verwirrung [51, 53, 76]. Bei der Therapie mit Steroiden ist jedoch auch mit Nebenwirkungen zu rechnen, zu denen Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Gewichtszunahme, periphere Ödeme, Diabetes, gastrointestinale Ulcera und Myopathie zählen [103].

#### **1.2.10. Therapieleitlinien**

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie konzipiert gemeinsam mit ihren Partner-

gesellschaften Leitlinien für die Therapie von Hirnmetastasen im Erwachsenenalter. Diese Leitlinien sind eine Hilfestellung zur Vereinheitlichung und Vereinfachung für das diagnostische und therapeutische Vorgehen und unterscheiden zwischen gesicherten Standardtherapien, Therapiemaßnahmen, die gut begründbar sind, und Therapieoptionen, für die es keine wissenschaftliche Evidenz gibt. Ziel ist die Verbesserung von Diagnostik und Therapie, eine bessere Tumorkontrolle und ein verlängertes Überleben sowie weniger Komplikationen.

Hauptgegenstand der Leitlinien neben Prävention, Früherkennung, Diagnostik und Nachsorge ist die einheitliche Empfehlung bezüglich des therapeutischen Vorgehens. Dabei spielen der Allgemeinzustand des Patienten, ausgedrückt durch den Karnofsky Performance Status (KPS), sowie die neurologische Verfassung des Patienten eine besondere Rolle. Die Gesellschaften befürworten bei soliden Tumoren mit einzelner Hirnmetastase die Resektion. Nach den aktuellsten Leitlinien, kann diese auch bei bis zu 3 Hirnmetastasen indiziert sein. Ausnahme sind kleinzellige Bronchialkarzinome und Germinome. Alternativ wird die Radiochirurgie empfohlen, insofern der Durchmesser bei maximal 3 cm liegt und keine Mittellinienverschiebung vorhanden ist. Ihr wird auch bei einer Anzahl von bis zu vier Hirnmetastasen (nicht größer als 2,5 cm) der Vorzug gegeben. Das progressionsfreie Überleben wird intrakraniell verlängert, wenn diese beiden Therapiemöglichkeiten mit der Ganzhirnbestrahlung kombiniert werden. Letztere ist Therapie der Wahl bei multiplen Metastasen. Die Histologie des Primarius gibt den Ausschlag bei der Wahl der medikamentösen Tumortherapie, die primär bei Keimzelltumoren und Lymphomen Anwendung findet und auch beim SCLC empfohlen wird [104].

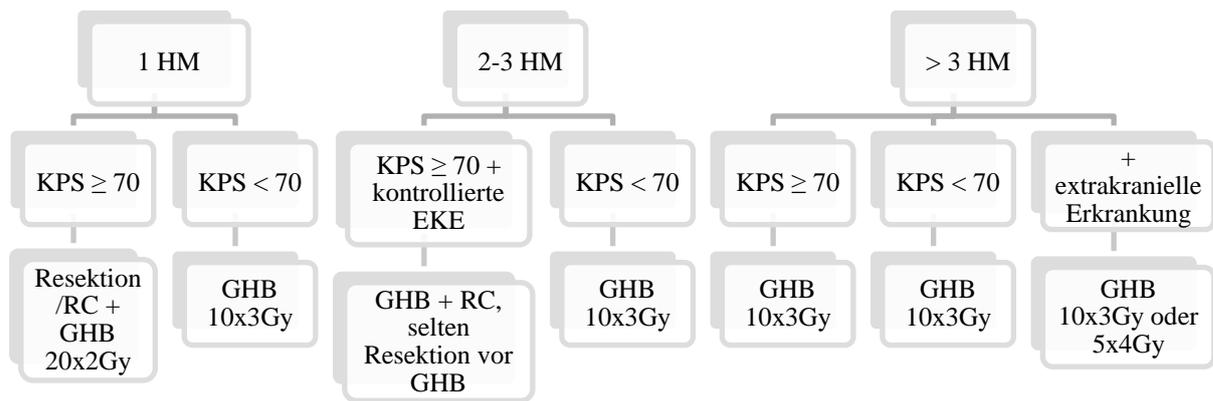


Abb. 3: Adaptiertes Therapievorgehen bei Hirnmetastasen [26] (HM = Hirnmetastase(n), KPS = Karnofsky Performance Status, RC = Radiochirurgie, GHB = Ganzhirnbestrahlung, EKE = Extrakranielle Erkrankung)

### 1.2.11. Prognose

Da nur wenige Patienten mit Hirnmetastasen Aussicht auf Heilung haben, besteht das primäre Therapieziel darin, die neurologischen Symptome zu kontrollieren und die Lebensqualität zu verbessern. Prognostisch entscheidend sind der neurologische und allgemeine Zustand, Lokalisation und Anzahl der Hirnmetastasen sowie die Kontrolle und Therapiesensitivität der systemischen Erkrankung [16]. Eine weitere Rolle spielen auch die Histologie des Primärtumors und das Alter [38]. Assoziiert mit schlechter Prognose sind ein Alter über 45 Jahren, schwere neurologische Defizite, vorhandene Symptome über mehr als 6 Monate, Nekrose bei der histologischen Untersuchung und inkomplette Resektion [44]. Die Therapieentscheidung und -steuerung orientiert an Subgruppen gewinnt immer mehr an Bedeutung und führt zu einer Streuung der Überlebenszeiten, die auch innerhalb einer Primärtumorgruppe variieren können. Eine amerikanische Arbeitsgruppe analysierte die mediane Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Primärtumor und dem Graded Prognostic Assessment Score (GPA). Hierbei lagen die Überlebenszeiten zwischen 2,79 und 25,3 Monaten, bei einem Gesamtüberleben von 7,16 Monaten. Während bei der Diagnose SCLC die schlechtesten Überlebenszeiten dokumentiert wurden (4,9 Monate), waren sie beim Mammakarzinom am längsten (13,8 Monate) [89].

---

## 1.3. GANZHIRNBESTRAHLUNG

---

### 1.3.1. Technik

#### 1.3.1.1. Bestrahlungsgerät

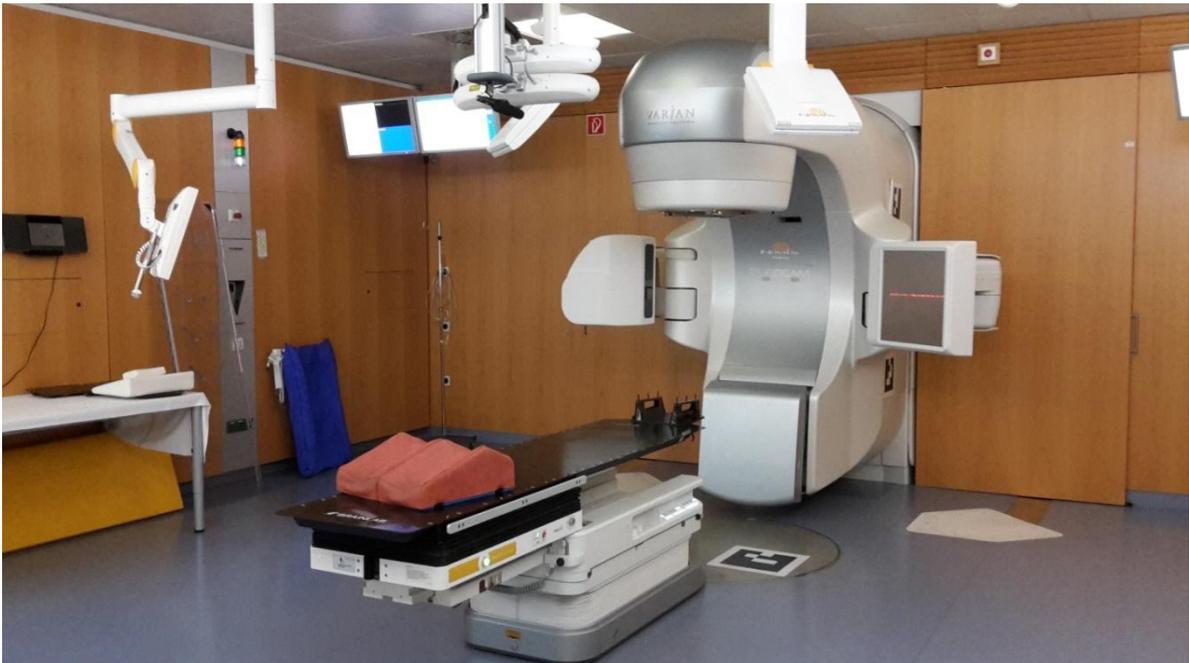


Abb. 4: Bestrahlungsgerät 3 (Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg)

Das Bestrahlungsgerät befindet sich in einem gut abgeschotteten Raum, sodass die schädliche Strahlung im Raum bleibt, ohne nach außen zu dringen. Die Maschine besteht aus einem Bestrahlungstisch, auf dem der Patient positioniert wird und der Bestrahlungsanlage selbst, die frei um den Tisch rotieren kann.

### *1.3.1.2. Bestrahlungsplanung*

Das Strahlenfeld umfasst das gesamte Hirn unter Einbeziehung der Schädelbasis zusammen mit den basalen Zisternen, wobei wichtige und sensible Bereiche wie Augen, Sehnerv und Pharynx nach Möglichkeit ausgespart werden. Kaudal wird das Zielvolumen begrenzt durch eine gedachte Verbindungslinie zwischen lateraler Augenbraue und Mastoidunterrand. Ein erweitertes Strahlenfeld kann je nach Indikation auch die Lamina cribrosa sowie Kleinhirn, Temporallappen und Medulla oblongata bis hin zum zweiten Halswirbel enthalten [90]. Die Strahlentherapie erfolgt durch zwei seitlich gegenüberliegende Photonfelder. Ein dreidimensionales Planungsvolumen wird durch CT-Bildgebung ermittelt und sichert die gleichmäßige Bestrahlung.

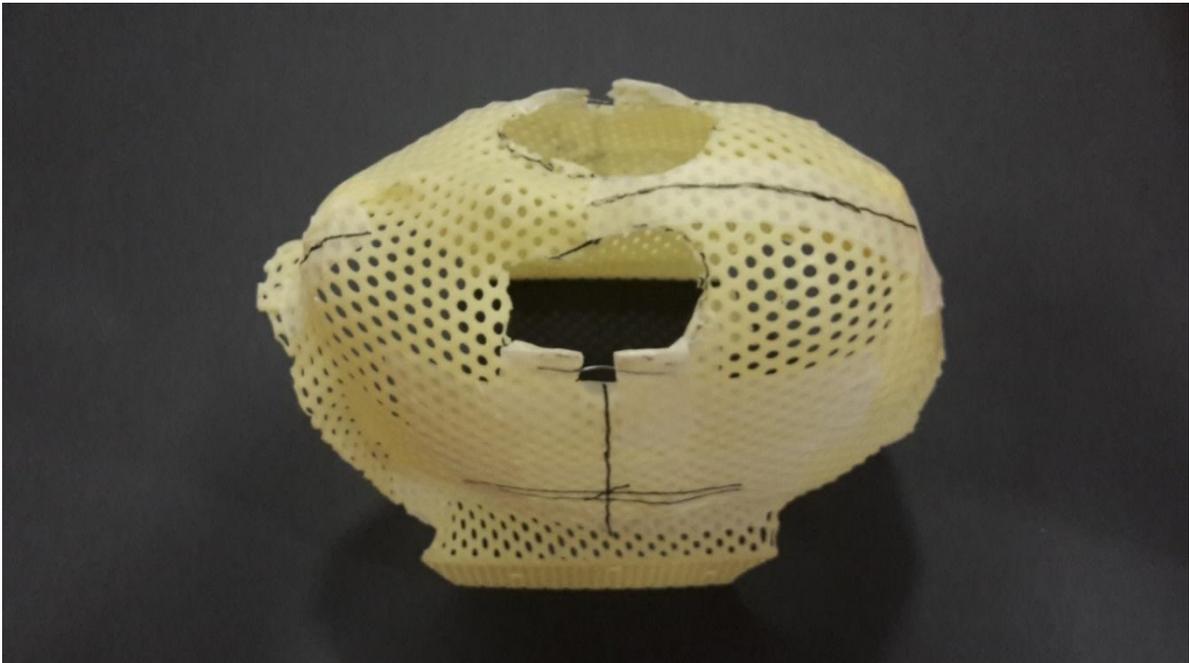


Abb. 5: Beispiel für eine Bestrahlungsmaske (Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg)

### *1.3.1.3. Ablauf der Bestrahlung*

Dosis-, Zeit- und Fraktionierungspläne sind in mehreren Studien variiert worden, ohne dass ein eindeutig überlegenes Regime ermittelt werden konnte [82]. Bei der Dosisfindung und der Erstellung des Bestrahlungszeitplans werden die Prognose und der Allgemeinzustand des Patienten in die Überlegungen miteinbezogen. Etablierte Schemata sind Bestrahlungen von 5 x 2 Gy (bei günstiger Prognose) bis zu 5 x 3 Gy (bei schlechter Prognose) pro Woche mit korrespondierender Gesamtdosis von 40 Gy oder 30 Gy. Zusätzlich kann mit lokalen Boosts von 10-16 Gy aufgesättigt werden [90].

Die korrekte Bestrahlungsposition kann über spezielle Markierungen im Gesicht oder Kopfhautbereich festgelegt werden. In der Regel erhalten die Patienten eine individuell angefertigte Maske, die diese Markierung erübrigt und eine täglich identische Behandlungsposition garantiert [16].

### **1.3.2. Ganzhirnbestrahlung als Therapie**

Studien haben die Fähigkeit der Ganzhirnbestrahlung bestätigt, die lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben zu verbessern. Bei korrekter Anwendung profitieren die Patienten bezüglich der Symptome und Lebensqualität. Dies gilt besonders für Patienten mit multiplen und diffusen Absiedlungen, bei Wegfall anderer Therapiemöglichkeiten oder bei Patienten mit Komorbiditäten [76]. Die Ganzhirnbestrahlung kann als Therapie in vielfältiger Weise eingesetzt werden. So kann sie prophylaktisch bereits vor dem ersten Nachweis von Hirnmetastasen zur Anwendung kommen oder als alleinige Therapie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Möglich ist es auch, nach anderer Vortherapie und/oder bei intrakraniellen Rezidiven eine Ganzhirnbestrahlung durchzuführen, oder sie auch ein zweites Mal mit geringerem Dosisschema anzuwenden. Zahlreiche Studien haben den Vorteil einer adjuvanten GHB beschrieben, insbesondere bei Kombination von Resektion oder stereotaktischer Radiochirurgie mit anschließender Strahlentherapie [38, 40, 47, 69, 70]. Neben der adjuvanten Ganzhirnbestrahlung gibt es auch die ergänzende Möglichkeit der radiochirurgischen Boost-Strahlentherapie nach einer Ganzhirnbestrahlung [75]. Da mehrere randomisierte Studien gezeigt haben, dass prätherapeutische Parameter die höchste prognostische Aussagekraft haben, wurde die Recursive Partitioning Analysis (RPA) entworfen. Dieses statistische Mittel unterteilt die Patienten anhand ihrer prätherapeutischen Parameter und Tumorcharakteristika in prognostische Gruppen und

schaft somit eine sinnvolle prognostische Klassifikation. Diese Klassifikation der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) besteht aus einer dreigeteilten Tabelle mit einer Abnahme der mediane Überlebenszeit von Spalte 1 zu Spalte 3. Die RPA-Klassifikation identifiziert KPS, Primärtumorkontrolle, Alter unter 65 Jahren und keine extrakranielle Metastasierung als günstige prognostische Faktoren [29, 76]. Im Jahr 2008 wurde mit dem Graded Prognostic Assessment (GPA) ein neuer Score (0-4) entwickelt, der die Erfassungsproblematik der systemischen Erkrankungskontrolle sowie auch neuere Daten berücksichtigt. Die Einteilung erfolgt anhand folgender Kriterien: KPS, Alter, Zahl der Metastasen und extrakranielle Metastasen (EKM). Die medianen Überlebenszeiten lagen für GPA 0-1 bei 2,6 Monaten, für GPA 1,5-2,5 bei 3,8 Monaten, für GPA 3 bei 6,9 Monaten und für GPA 3,5-4 bei 11,0 Monaten [87]. Grundlegende Therapiemaßnahme ist die Ganzhirnbestrahlung. Im Verlauf erfolgte die Ergänzung durch Primärtumor-spezifische Indices, da sich abhängig vom Primärtumor Unterschiede bei den prognostischen Faktoren zeigten [88, 89].

### **1.3.3. Nebenwirkungen**

Während der Strahlentherapie können sich die neurologischen Symptome vorübergehend verschlechtern. Eine begleitende Therapie mit Steroiden soll diesem Phänomen entgegenwirken. Die Wirksamkeit ist derzeit jedoch noch nicht gesichert. Darüber hinaus berichten die meisten Patienten von einem Haarverlust für 6-12 Monate. Geschuldet der Tatsache, dass die Überlebenszeit der Patienten mit Hirnmetastasen trotz Therapie meist begrenzt ist, spielen langfristige Therapienebenwirkungen eine untergeordnete Rolle und es gibt somit auch keine genauen Daten bezüglich ihres Auftretens [20]. Zu den häufigsten Nebenwirkungen nach der Ganzhirnbestrahlungen gehören vor allem neurologische und endokrinologische Ausfälle sowie Hirnödeme und Nekrosen im Bereich des Bestrahlungsfeldes. Dosis- und volumenbezogen treten Strahlungsnekrosen etwa ein bis zwei Jahre nach Strahlentherapie auf. Eine progrediente kognitive Leistungsminderung kann auch noch viele Jahre nach Ganzhirnbestrahlung beobachtet werden. Weitere Einflussfaktoren sind Chemotherapie, Alter und Diabetes [101].

#### **1.3.4. Weitere Einsatzmöglichkeiten**

Bei der akuten lymphoblastischen Leukämie kann die GHB entweder prophylaktisch oder auch kurativ zum Einsatz kommen. Die Strahlentherapie erfolgt hier unter Einbeziehung von Lamina cribrosa, Temporalpol, des Retroorbitalraumes und der hinteren Bulbusabschnitte nach kaudal bis auf Höhe des zweiten Halswirbels [90]. Die früher verwendete Ganzhirnbestrahlung bei Vorliegen eines Glioblastoms gilt heute als obsolet [90].

## 2. MATERIAL UND METHODIK

---

---

### 2.1. DATENERHEBUNG

---

Die Datenbank der Klinik für Strahlenheilkunde des Universitätsklinikums Freiburg wurde durchsucht nach Patienten mit Hirnmetastasen, die im Zeitraum von 2005 bis Ende Juli 2011 in der hiesigen Klinik einer Ganzhirnbestrahlung zugeführt worden waren. Hierdurch war es möglich, eine Anzahl von 641 Patienten zu extrahieren, welche die zuvor genannten Merkmale aufwiesen. Im Zuge der Datenerhebung wurden zwei Excel Tabellen erstellt, um einerseits eine anonyme Datenbank zu erschaffen, und andererseits eine langfristige Nachvollziehbarkeit gewährleisten zu können. Eine der Tabellen enthält die Basisdaten des ermittelten Patientenguts mit Fallnummer, Geburtsdatum, Patientenidentifikationsnummer (PIZ) und Sterbedatum. Die zweite beinhaltet wiederum die Fallnummer zur Identifizierung sowie sämtliche Parameter, die im Rahmen der Arbeit festgestellt werden konnten. Da es sich um eine retrospektive Evaluationsstudie handelt, wurden die Daten vorrangig anhand der medizinischen Dokumentation erhoben, die in der Klinik für Strahlheilkunde zur Verfügung stehen. Es wurden sowohl die elektronischen Akten beziehungsweise Daten von Medoc, Mosaiq, Impax und das elektronische Briefe-Archiv der Strahlenklinik zur Erfassung herangezogen als auch die Papierakten der jeweiligen Patienten, bei Fehlen von elektronischen Daten. Das Todesdatum, vorgesehen als primärer Endpunkt, konnte in einem Großteil der Fälle schon mit Hilfe der Akten eruiert werden. Des Weiteren wurden die jeweiligen Einwohnermeldeämter für Informationen bezüglich des Todesdatums angeschrieben. Der Beobachtungszeitraum endete mit dem Jahr 2013. Ein Ethikvotum wurde zu Beginn der Studie bei der entsprechenden Institution der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg beantragt und unter der Antragsnummer 331/12 (23.08.2012) erteilt.

---

## 2.2. PATIENTEN UND IHRE DATEN

---

### 2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Als hauptsächliche Einschlusskriterien fungierten die Eigenschaften Hirnmetastase(n) beziehungsweise Meningeosis carcinomatosa vorhanden/vorhanden gewesen/zu erwarten und die im Hause erfolgte Behandlung mittels Ganzhirnbestrahlung oder eines modifizierten Verfahrens sowie ein ermittelbares Todesdatum beziehungsweise Informationen bezüglich des letzten Lebensdatums.

Im Gegenzug die Ausschlusskriterien: Hirnmetastase(n) oder Meningeosis carcinomatosa weder vorhanden gewesen noch zu erwarten; hirneigene Tumoren als Primärdiagnose; Fehlen von Todesdatum und Informationen in Bezug auf Nachuntersuchung als Referenzdatum; ausländische Patienten, die nur zur Ganzhirnbestrahlung in unsere Einrichtung gekommen waren und folglich spärliche medizinische Dokumentationen sowohl vor Therapie und vor allem im Nachhinein aufwiesen; Patienten mit sehr unvollständigen Akten; Strahlentherapie außerhalb des zuvor genannten Zeitraums.

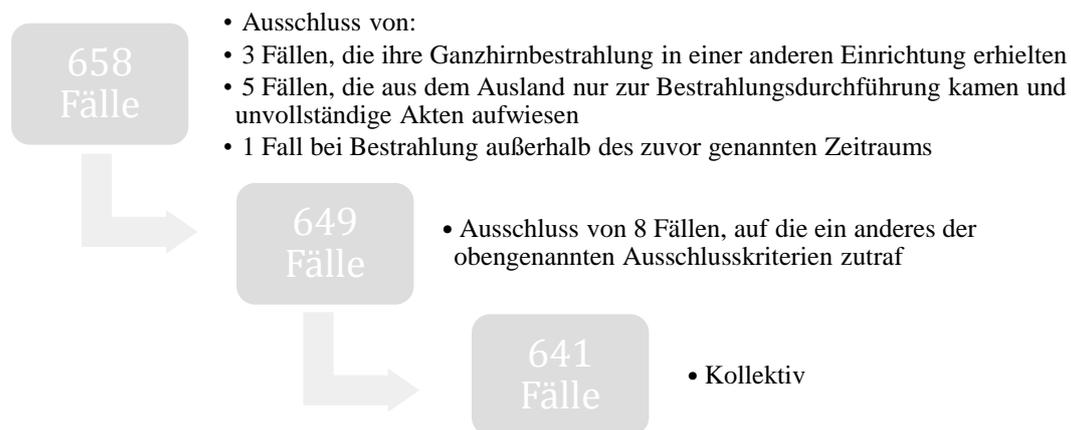


Abb. 6: Schaubild zu Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs

In der nachfolgenden Arbeit beziehen sich alle Berechnungen und Angaben auf die Anzahl von 641 Fällen, beziehungsweise auf die Gesamtanzahl der jeweiligen Subgruppe.

### 2.2.2. Patientenkollektiv

Unter Betrachtung der angeführten Ein- und Ausschlusskriterien erhielten wir ein heterogenes Patientenkollektiv mit 641 Fällen. Die Bezeichnung „Fall“ ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass einige Patienten auch zwei Bestrahlungen erhielten und somit die Fallzahl nicht der Patientenzahl entspricht. Das untersuchte Gesamtfeld zeigte eine gleichmäßige Geschlechtsverteilung mit 323 (50,4%) Frauen und 318 (49,6%) Männern. Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Ganzhirnbestrahlung hingegen wies eine große Spanne von 26 bis 88 Jahren auf. Das Durchschnittsalter lag bei 61,15 Jahren mit einer Standardabweichung von 11,021 Jahren und einem medianen Alterswert von 62 Jahren.

### 2.2.3. Fraktionen- und Dosisschema der Strahlentherapie

Schemata	Fallanzahl	Prozent
30 Gy = 3 Gy x 10 Fraktionen	291	45,4%
30 Gy = 2 Gy x 15 Fraktionen	34	5,3%
35 Gy = 2,5 Gy x 14 Fraktionen	164	25,6%
36 Gy = 3 Gy x 12 Fraktionen	11	1,7%
40 Gy = 2 Gy x 20 Fraktionen	29	4,5%
<b>Gesamt</b>	<b>641</b>	<b>100%</b>

Tab. 2: Übersicht zu den verschiedenen Bestrahlungsfractionen, die innerhalb des gesamten Patientenkollektivs zur Anwendung kamen

### 2.2.4. Subgruppen

Um das Kollektiv zu homogenisieren, nahmen wir eine Einteilung in verschiedene Subgruppen vor. Zuerst erfolgte eine Unterteilung in prophylaktische und therapeutische Ganzhirnbestrahlung, da bei einigen wenigen Patienten zum Zeitpunkt der Strahlentherapie bei primärer Tumordiagnose noch keine Hirnmetastasen nachgewiesen worden waren. Mit dem Ziel, eventuell noch nicht nachweisbare Mikrometastasen zu erfassen oder einem generellen Metastasenwachstum im Bereich des Gehirns vorzubeugen, wurden diese Patienten im Rahmen eines prophylaktischen Therapieansatzes bestrahlt. Außerdem galt es zu differenzieren zwischen Patienten, die eine erste Strahlentherapie des Ganzhirns erhielten und solchen, bei denen es die zweite war. Als einen weiteren Gruppenunterschied definierten wir eine konventionelle Ganzhirnbestrahlung oder eine sogenannten

Meningeoseschädel-Bestrahlung (MSB). Zuletzt trennten wir die einzelnen Gruppen nach beendeter und abgebrochener Strahlentherapie, da leider nicht alle Patienten die volle vorgesehene Dosis erhielten. Die Gründe für einen Therapieabbruch waren vielfältig: Wunsch des Patienten, Nichterscheinen des Patienten, plötzliches Krankheitsgeschehen mit oder ohne Abhängigkeit von der Tumorerkrankung, systemischer Progress, schlechter Allgemeinzustand oder Tod des Patienten vor Therapieende.

Die Ausführungen führten zu folgender Gruppenbildung:

(1) 1. GHB beendet	482 Fälle
(2) 1. GHB abgebrochen	56 Fälle
(3) 1. MSB beendet	48 Fälle
(4) 1. MSB abgebrochen	15 Fälle
(5) 2. GHB beendet	26 Fälle
(6) 2. GHB abgebrochen	4 Fälle
(7) Prophylaktische GHB	10 Fälle

### 2.2.5. Parameter

Nach Literaturrecherche und Evaluation wurden für die Studie die aufgeführten Parameter festgelegt und erfasst:

- Geschlecht
- KPS vor GHB
- Primärtumor
- Erstdiagnose Primärtumor (EPT)
- Status des Primarius vor GHB
- Metastasen in Leber, Lunge, Knochen
- Status dieser Metastasen vor GHB
- Extrakranielle Metastasen
- Status anderer Metastasen vor GHB
- Erstdiagnose Hirnmetastase (EHM)
- Alter bei Erstdiagnose HM
- Anzahl der HM
- Lokalisation der HM
- Zeitintervall EPT-EHM
- Symptome vor GHB
- Vortherapie der HM
- Systemische Vortherapie
- Corticosteroidtherapie vor/während

GHB mit klinischer Besserung

- Paralleltherapie zur GHB
- Status der HM vor GHB
- Typ der Radiotherapie
- Beginn und Ende der GHB
- Alter bei GHB
- Einzel-/Gesamtdosis, Fraktionen
- Status der GHB
- Symptomkontrolle nach GHB
- Progressionsfreies Zeitintervall
- Lokale Kontrolle nach

3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten

- Meningeosis carcinomatosa
- Therapie der HM nach GHB
- Systemische Therapie nach GHB
- Nebenwirkungen der GHB
- Laborwerte und Tumorwerte  
maximal eine Woche vor GHB
- Rezeptorstatus
- Todesdatum und Überlebenszeit

---

## 2.3. STATISTIK

---

### 2.3.1. Variablengruppen

Für mehr Übersichtlichkeit und zur Verbesserung der statistischen Aussagekraft wurden für verschiedene Variablen vereinfachte Kategorien definiert, wenn zu viele unterschiedliche Kategorien vorlagen. Es wurden die nachfolgenden Gruppierungen verwendet:

- KPS:
  - (1)  $\leq 50$
  - (2) 51-60
  - (3) 61-70
  - (4) 71-80
  - (5) 81-90
  - (6) 91-100
- Alter:
  - (1) 26-51 Jahre
  - (2) 52-58 Jahre
  - (3) 59-65 Jahre
  - (4) 66-70 Jahre
  - (5) 71-88 Jahre
- Einzeldosis
  - (1)  $< 2,5$  Gy
  - (2) 2,5 Gy
  - (3)  $> 2,5 < 3$  Gy
  - (4) 3 Gy
  - (5)  $> 3$  Gy
- Gesamtdosis
  - (1)  $< 30$  Gy
  - (2) 30 Gy
  - (3)  $> 30 < 35$  Gy
  - (4) 35 Gy
  - (5)  $> 35$  Gy
- Primärtumor:
  - (1) Mamma
  - (2) Lunge
    - a. Adenokarzinom (Adeno)
    - b. Plattenepithelkarzinom (PE)
    - c. Großzelliges Karzinom (GZ)
    - d. SCLC
    - e. Bronchiales Karzinom, ohne eindeutige Histologie
  - (3) Malignes Melanom
  - (4) Nierenzellkarzinom
  - (5) Kolorektales Karzinom
  - (6) Andere

### 2.3.2. Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurde die Excel-Datenbank in das Programm SPSS Version 22 für Windows (SPSS, Chicago (IL), USA) transferiert.

Bei den Berechnungen und Auswertungen wurde die zuvor unter **2.2.4.** genannte Einteilung der Subgruppen zugrunde gelegt. Die Überlebenszeit wurde definiert als Zeitspanne zwischen der ersten Bestrahlungsfraction und dem Todesdatum des Patienten oder dem letzten bekannten Datum, an dem der Patient noch lebte. Die progressionsfreie Überlebenszeit bezieht sich auf den Zeitraum von Beginn der Ganzhirnbestrahlung bis zur Feststellung einer intrakraniellen Progredienz, andernfalls wurde das letzte progressionsfreie Nachuntersuchungsdatum in die Berechnung mit einbezogen. Lebende Patienten ohne bekannte Progression wurden zum letztbekannten Datum zensiert. Auch der Tod des Patienten wurde als Ereignis „Progress“ gewertet. Bei Patienten, die keine Information zur Frage bezüglich Progression oder Nicht-Progression zwischen Strahlentherapie und Tod aufwiesen, wurde ebenfalls das Todesdatum als Ereignis in die Berechnungen miteinbezogen. Daher ist es möglich, dass der Zeitraum bis zur Progression leicht überschätzt wurde. Wenn man diese Patientengruppe mit fehlenden Informationen allerdings als zum Zeitpunkt „0“ zensiert betrachtete, ergaben sich vergleichbare Ergebnisse. Der Bias fällt somit gering aus.

Für die Analysen wurden die Standardmethoden der deskriptiven Statistik verwendet, um Mittelwerte, Median- sowie Modalwerte zu berechnen oder Häufigkeiten zu bestimmen. Des Weiteren erfolgten Überlebensanalysen mittels der Kaplan-Meier-Methode und Cox-Regression.

Analysen von Ereigniszeiten dienen zur Beurteilung der Therapiewirksamkeit und können sich zum Beispiel auf die Überlebenszeit oder die Zeit bis zur Progression einer Krankheit beziehen. Als Ereigniszeit wird ein Zeitabschnitt mit festgelegtem Anfangspunkt sowie Endpunkt bei Eintritt eines definierten Ereignisses gesehen [81], im Fall dieser Studie, die oben bereits erläuterte Gesamtüberlebenszeit sowie die progressionsfreie Überlebenszeit. Während der Tod als Ereignis in der Regel ein einfach zu bestimmendes Datum darstellt, ist die Ermittlung der Zeitpunkte von Remission und Progredienz schwerer und meist nur ungenau möglich. Außerdem gilt es, zu beachten, dass nicht alle Patienten bis zum Ende der Ereigniszeiten beobachtet werden konnten und mit zensierten Daten erscheinen. Eine Zensierung wird entweder bedingt durch Anlage der Studie, wenn am Ende des

Beobachtungszeitraumes das Ereignis noch nicht eingetreten ist oder durch sogenannte „Drop-Outs“ beziehungsweise „Losses to Follow-up“ [81].

### *2.3.2.1. Kaplan-Meier-Methode*

Die Kaplan-Meier-Methode verkörpert das weit verbreitete Vorgehen, die Überlebenswahrscheinlichkeit zu schätzen, und somit in Funktion der Zeit die allgemeine Wahrscheinlichkeit, zu einem Zeitpunkt  $t$  noch ohne Ereignis zu sein. Zufällige Schwankungen der lediglich geschätzten Kurven werden anhand des Standardfehlers repräsentiert. Das sogenannte Konfidenzintervall hilft bei der Abschätzung der 1-Jahres-Überlebensrate und die mediane Überlebenszeit beschreibt den Zeitpunkt für den eine Überlebensfunktion von kleiner oder gleich 0,5 zutrifft [81]. In der vorliegenden Arbeit wurde diese Methode sowohl für die Ermittlung der Überlebenszeit genutzt als auch für die univariate Analyse von prognostischen Faktoren.

### *2.3.2.2. Logrank-Test*

Standard für die Gegenüberstellung verschiedener Gruppen oder Faktoren ist das Verfahren des Logrank-Tests. Gegenstand des Vergleichs ist die Nullhypothese, wonach zwischen den Ereignisverteilungen der Gruppen/Faktoren keine Unterschiede bestehen, anderenfalls wird sie verworfen. Der Test nach Logrank reagiert auf spätere Differenzen zwischen Überlebenskurven, wohingegen der verallgemeinerte Wilcoxon-Test frühere Differenzen besser erkennt [81].

### *2.3.2.3. Cox-Regression*

Auch die Cox-Regression ist eine Möglichkeit, die Überlebenszeit zu ermitteln. Hier liegt der Vorteil darin, dass auch zeitliche Faktoren-Variablen verwendet werden können. Das Zielkriterium in diesem Fall sind entweder Tod oder intrakranieller Krankheitsprogress. Die verwendeten Kovariablen und ihr entsprechender Einfluss werden durch spezielle Regressionskoeffizienten wiedergegeben. Geschätzt werden letztere gemeinsam mit den entsprechenden Standardfehlern durch die Maximum-Likelihood-Methode. Eine zentrale Maßzahl ist das relative Risiko, welches den Einfluss einer Kovariablen auf Mortalität und

Morbidität quantitativ darstellt. Problematisch ist, dass die Patienten, wie bereits oben erläutert, unterschiedliche Nachbeobachtungszeiträume aufweisen sowie auch eine eventuelle Abhängigkeit der Maßzahl durch den definierten Zeitabschnitt besteht. Die Überlebens Tabellen, die zur Berechnung erstellt werden, veranschaulichen das Auftreten der Ereignisse. Die Hazardfunktion ist bekannt als Grenzwert der bedingten Ereigniswahrscheinlichkeit. Durch ihre Proportionalität beschreibt sie einen über die Zeit konstanten Therapieeffekt [81]. Die Berechnung mit Cox-Regression wurde für die multivariate Analyse zur Bestimmung der prognostisch relevanten Faktoren verwendet.

### *2.3.2.4. Erläuterung zu Prozentangaben, fehlenden Werten und Grenzwert*

Bei den im Ergebnisteil angeführten Prozentangaben bilden die fehlenden Werte eine Teilgruppe innerhalb der vollständigen 100%. Prozentangaben erfolgen als Rundungswerte auf ein, zwei oder drei Dezimalstellen.

Als Grenzwert für den Standardfehler  $\alpha$  wird ein Wert von kleiner gleich 0,05 betrachtet, bei dessen Auftreten die Nullhypothese verworfen wird und somit ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden kann.

## 3. ERGEBNISSE

---

---

### 3.1. GESAMTPOPULATION

---

#### 3.1.1. Geschlechtsverteilung

Das Gesamtkollektiv (641 Fälle) weist eine sehr gleichmäßige Geschlechterverteilung auf – die Population setzt sich zusammen aus 323 Frauen (50,4%) sowie 318 Männern (49,6%).

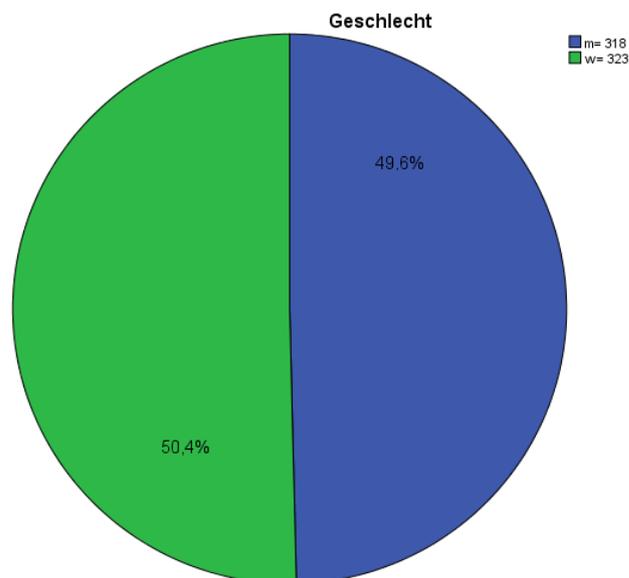


Abb. 7: Ausgewogene Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv (m, blau = 49,6%, w, grün = 50,4%)

#### 3.1.2. Alter

Als metastasierte onkologische Erkrankung beinhaltet das gesamte Patientenkollektiv eher ältere Patienten ab einem Alter von 50 Jahren. Der Altersdurchschnitt zum Diagnosezeitpunkt der Hirnmetastase(n)/Meningeosis neoplastica lag im Mittel bei 60,95 Jahren und im Median bei 62,0 Jahren. Zu Beginn der Ganzhirnbestrahlung, die in der Regel zeitnah erfolgte, zeigten sich korrespondierende Werte von 61,15 Jahren im Mittel sowie 62,0 Jahren im Median. Der jüngste Patient wurde im Alter von 26 Jahren bestrahlt,

der älteste war 88 Jahre alt. Die Altersklasseneinteilung mit der entsprechenden Fallverteilung ist aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich.

Altersklassen in Jahren	Fallanzahl	Prozent
26-51	126	19,7%
52-58	128	20,0%
59-65	144	22,5%
66-70	117	18,3%
71-88	126	19,7%
<b>Gesamt</b>	<b>641</b>	<b>100%</b>

Tab. 3: Übersicht zum Anteil der verschiedenen Altersklassen im Gesamtkollektiv

### 3.1.3. Karnofsky Performance Status

Der KPS zur Klassifizierung des Allgemeinzustandes wurde vor Beginn der Ganzhirnbestrahlung ermittelt. Gut Zweidrittel der behandelten Patienten waren bei Behandlungsbeginn in einem relativ guten Allgemeinzustand mit KPS von 70% oder mehr. Zusammenfassend in Klassen erhält man die anschließende Tab. 4.

KPS-Klassen (%)	Fallanzahl	Prozent
≤ 50	48	7,5%
51-60	78	12,2%
61-70	95	14,8%
71-80	96	15,0%
81-90	148	23,1%
91-100	112	17,5%
<b>Gesamt</b>	<b>641</b>	<b>100%</b>

Tab. 4: Übersicht zum Anteil der verschiedenen KPS-Klassen im Gesamtkollektiv

### 3.1.4. Primärtumor

Die Histologie der Primärtumoren und dementsprechend auch der Hirnmetastasen war vielseitig. Einige Histologien waren häufiger vertreten als andere. Über die Hälfte der Patienten wiesen Primärtumoren in der Lunge auf. Hierbei waren das Adenokarzinom und der Kleinzeller am meisten vertreten. Das Mammakarzinom nahm den zweiten Platz ein. Tumoren mit unbekanntem Ursprung machten etwa 3,1% aus.

Histologie		Fallanzahl	Prozent
Mamma		119	18,6%
Bronchial	Total	334	52,1%
	Adeno	147	22,9%
	GZ	20	3,1%
	PE	30	4,7%
	SCLC	100	15,6%
Melanom		43	6,7%
Nierenzellkarzinom		26	4,1%
Kolorektales Karzinom		28	4,4%
Andere		91	14,2%
Gesamt		641	100%

Tab. 5: Übersicht der Primärtumoren im Gesamtkollektiv

### 3.1.5. Anzahl der Hirnmetastasen und Lokalisation

Bei den analysierten Fällen lag eine unterschiedliche Anzahl sowie Lokalisationsverteilung der Hirnmetastasen vor: 100 (15,6%) mit einer Hirnmetastase, 37 (5,8%) mit zwei, 59 (9,2%) mit drei und 416 (64,9%) mit vier oder mehr Läsionen. Das Großhirn war in 565 Fällen (88,1%) betroffen, das Kleinhirn in 331 (51,6%) und der Hirnstamm in 70 (10,9%). Davon wiesen 293 (45,7%) die Metastasen nur in einer der drei genannten Regionen auf, bei 275 (42,9%) in zwei sowie bei 41 (6,4%) in allen drei Gebieten.

### 3.1.6. Gesamtüberleben

Bei der Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens der 641 behandelten Patienten wurden 619 Verstorbene verzeichnet und 22 zensierte Patienten, bei denen das Datum des letzten Patientenkontaktes in die Berechnung einging. Die mittlere Überlebenszeit für das gesamte Kollektiv betrug  $9,649 \pm 0,615$  Monate ( $41,93 \pm 2,67$  Wochen), die mediane Überlebenszeit  $4,373 \pm 0,353$  Monate ( $19,0 \pm 1,53$  Wochen). Die korrespondierenden 95%-Konfidenzintervalle lagen zwischen 8,444 und 10,854 Monaten (36,69 bis 47,16 Wochen) sowie 3,681 und 5,064 Monaten (16,0 bis 22,0 Wochen).

Zum Zeitpunkt 12 Monate nach Strahlentherapie waren noch 146 Patienten (22,8%) am Leben, nach 24 Monaten betrug die Anzahl 64 (10%).

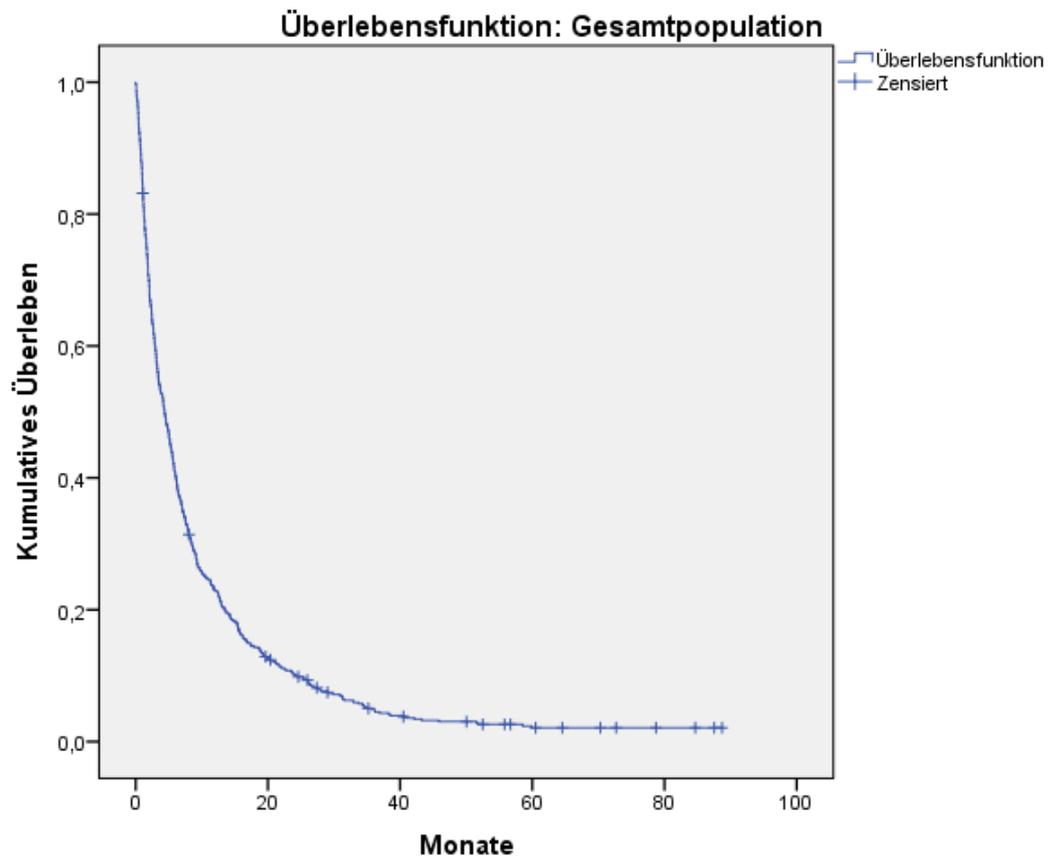


Abb. 8: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens für das Gesamtkollektiv (mittel = 9,649 Monate, median = 4,373 Monate)

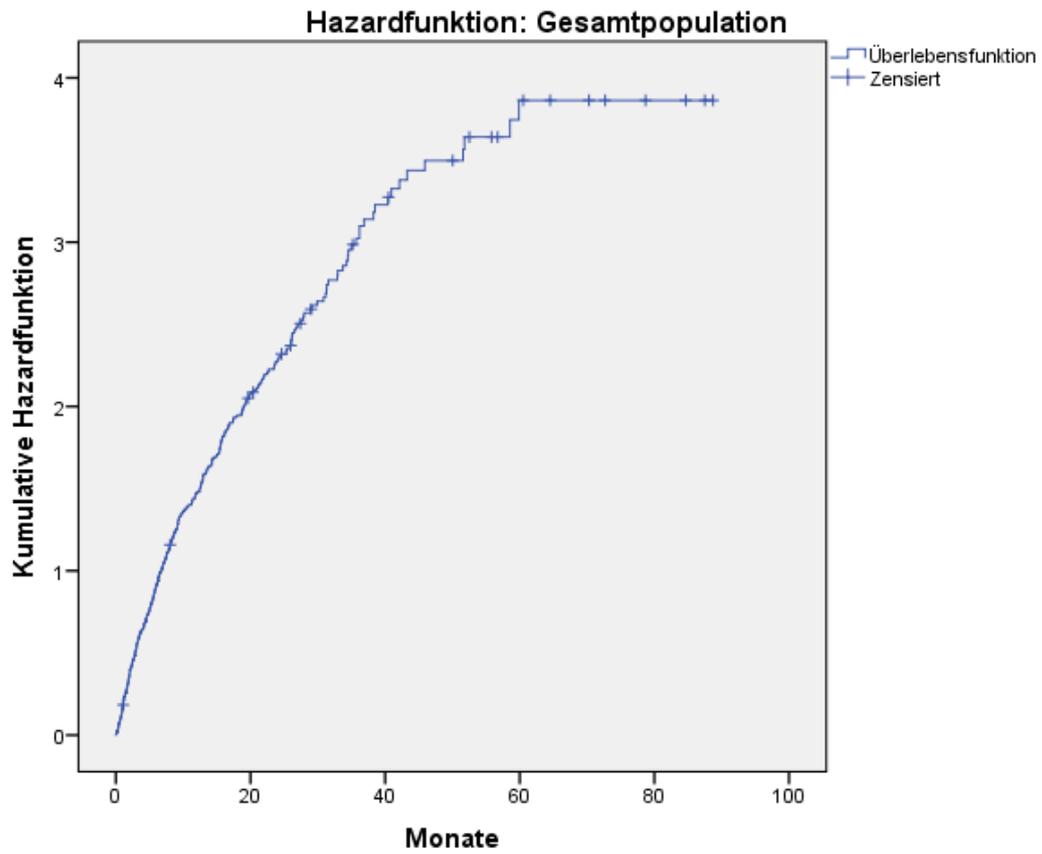


Abb. 9: Zugehörige Hazardfunktion für das Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs (mittel = 9,649 Monate, median = 4,373 Monate)

### 3.1.7. Progressionsfreies Überleben

Für die Bewertung der lokalen Tumorkontrolle ist die Zeitspanne des progressionsfreien Überlebens von Bedeutung. Der Mittelwert für das ganze Patientenfeld lag bei  $7,413 \pm 0,566$  Monaten ( $32,21 \pm 2,46$  Wochen) mit einem 95%-Konfidenzintervall von 6,304 bis 8,522 Monaten ( $27,39$  bis  $37,03$  Wochen) und einer medianen Überlebenszeit von  $3,386 \pm 0,251$  Monaten ( $14,71 \pm 1,09$  Wochen) mit 95%-Konfidenzintervall zwischen 2,895 und 3,877 Monaten ( $12,58$  bis  $16,85$  Wochen).

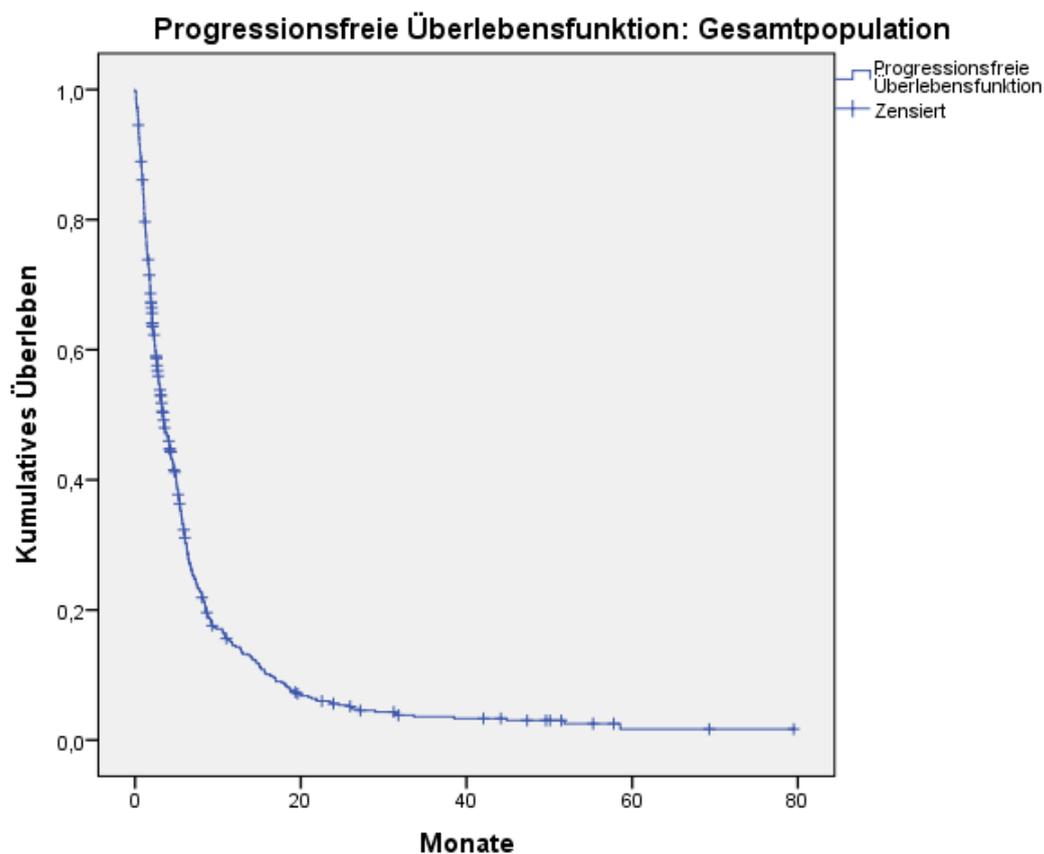


Abb. 10: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs (mittel = 7,413 Monate, median = 3,386 Monate)

### 3.1.8. Lokale Tumorkontrolle

Insofern die Patienten zu den Kontrollterminen erschienen, konnten im Rahmen der regelmäßigen Nachuntersuchungen nach 3 Monaten 250 Patienten (38,9%) ohne klinische Progredienz im Bereich der zerebralen Metastasierung ermittelt werden. Nach 6 Monaten waren es noch 131 (20,4%), nach 9 Monaten 99 (15,4%), nach 12 Monaten 69 (10,8%) und

nach 18 Monaten 50 (7,8%). Bei den Langzeitüberlebenden war die Anzahl der Patienten ohne Progress nach 24 Monaten auf 33 gefallen, dies entspricht einem Prozentsatz von 5,2% in Bezug auf das Gesamtkollektiv.

	3 Monate		6 Monate		9 Monate		12 Monate		18 Monate		24 Monate	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>CR</b>	83	12,9	61	9,5	54	8,4	45	7,0	31	4,8	23	3,6
<b>PR</b>	120	18,7	41	6,4	31	4,8	14	2,2	10	1,6	3	0,5
<b>SD</b>	47	7,3	29	4,5	14	2,2	10	1,6	9	1,4	7	1,1
<b>PD</b>	51	8,0	51	8,0	36	5,6	43	6,7	21	3,3	22	3,4
<b>Tod</b>	276	43,1	393	61,3	465	72,5	499	77,8	553	86,3	578	90,2
<b>n/a</b>	64	10,0	66	10,3	41	6,4	30	4,7	17	2,7	8	1,2
<b>Gesamt</b>	641	100	641	100	641	100	641	641	641	100	641	100

Tab. 6: Lokale Tumorkontrolle im Gesamtkollektiv nach 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten (CR = complete remission, PR = partial remission, SD = stable disease, PD = progredient disease)

### 3.1.9. Symptomkontrolle

Ein wichtiger Aspekt der Ganzhirnbestrahlung ist die Verbesserung der Lebensqualität und somit die Symptomkontrolle nach Beendigung der Strahlentherapie. Posttherapeutisch schilderten 74 Patienten (11,5%) eine gleichbleibende Symptomatik, 186 Patienten (29,0%) berichteten eine partielle Verbesserung. Bei 222, mehr als einem Drittel (34,6%) der Patienten, konnte sogar eine komplette Remission der Symptome dokumentiert werden. Zusammenfassend wiesen somit Dreiviertel der Patienten nach Strahlentherapie zumindest eine stabile Symptomatik auf.

### 3.1.10. Kognitives Defizit

Anhand der Dokumentation konnten 16 Patienten identifiziert werden, die im Rahmen der Nachuntersuchungen kognitive Probleme und Konzentrationsstörungen anführten. 2,5% der Patienten beschrieben kognitive Defizite, die ohne spezielle neurologische Testung ermittelt wurden. Andere Nebenwirkungen der Strahlentherapie wurden nicht evaluiert.

### **3.1.11. Todesursachen**

Für einigen Patienten (10,6%) war es möglich, die Todesursache zu erfassen. Bei 11 Patienten (1,7%) wurde ein zerebraler Progress für den Tod verantwortlich gemacht, bei 43 Patienten (6,7%) die systemische Progression. 14 Patienten (2,2%) verstarben aufgrund von nicht einer der beiden genannten Ursachen.

---

### 3.2. GRUPPE 1: 1. GANZHIRNBESTRAHLUNG BEENDET

---

#### 3.2.1. Abweichende Häufigkeiten vom Gesamtkollektiv

Diese Gruppe ist mit Abstand die größte der untersuchten Subgruppen mit 482 Patienten und ist somit hauptverantwortlich für die Parameterverteilung im Gesamtkollektiv, weshalb die Ergebnisse der Gruppe 1 sich regelmäßig mit denen der Gesamtpopulation decken. Die singulären Hirnmetastasen waren in dieser Gruppe mit 18% prozentual am häufigsten vertreten. Im Gegenzug dazu waren Radiotherapien außer Radiochirurgie vor der GHB verhältnismäßig selten (2,9%).

#### 3.2.2. Fraktionen- und Dosisschema der Strahlentherapie

Bestrahlungsgesamtdosis zwischen 12,5 Gy und 45 Gy. Die Gruppe wurde mit einer mittleren Einzeldosis von 2,77 Gy und einer mittleren Gesamtdosis von 32,44 Gy bestrahlt.

Schemata	Fallanzahl	Prozent
30 Gy = 3 Gy x 10 Fraktionen	265	55,0%
35 Gy = 2,5 Gy x 14 Fraktionen	146	30,3%
36 Gy = 3 Gy x 12 Fraktionen	9	1,9%
40 Gy = 2 Gy x 20 Fraktionen	27	5,6%
<b>Gesamt</b>	<b>482</b>	<b>100%</b>

Tab. 7: Übersicht zu den verschiedenen Bestrahlungsfraktionen, die innerhalb Gruppe 1 zur Anwendung kamen

#### 3.2.3. Gesamtüberleben

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt das Gesamtüberleben der 482 Patienten, von denen 21 zensuriert wurden, mit einem mittleren Überleben von  $11,414 \pm 0,781$  Monaten ( $49,6 \pm 3,4$  Wochen) mit einem 95%-KI zwischen 9,882 und 12,945 Monaten (42,94 bis 56,25 Wochen) sowie einem medianen Überleben von  $5,556 \pm 0,353$  Monaten ( $24,14 \pm 1,53$  Wochen) mit 95%-KI zwischen 4,864 und 6,248 Monaten (21,14 bis 27,15 Wochen).

12 Monate nach Strahlentherapie waren noch 130 Patienten (27%) am Leben, nach 24 Monaten noch 58 (12%).

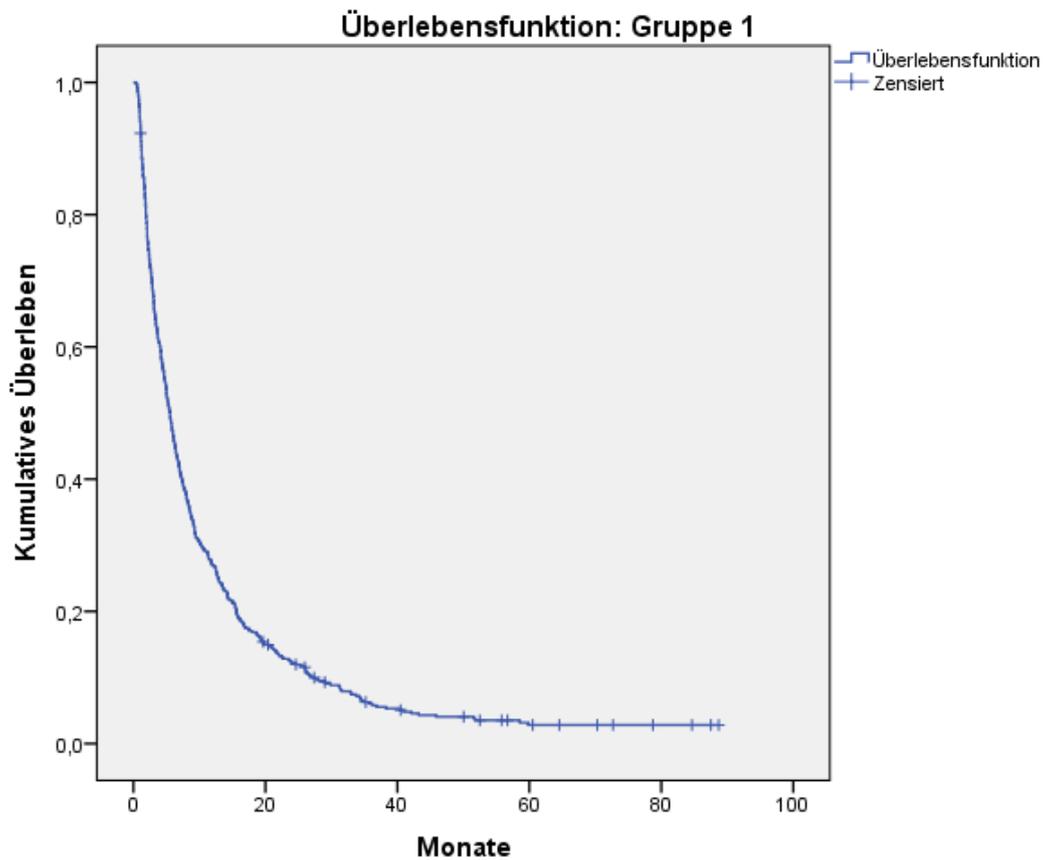


Abb. 11: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens innerhalb Gruppe 1 (mittel = 11,414 Monate, median = 5,556 Monate)

### 3.2.4. Progressionsfreies Überleben

Bei der Kaplan-Meier-Analyse für das progressionsfreie Überleben wurden 56 Patienten zensiert. Es ergab sich ein Mittelwert von  $8,733 \pm 0,734$  Monaten ( $37,95 \pm 3,19$  Wochen) mit einem 95%-KI von 7,294 bis 10,172 Monaten (31,7 bis 44,2 Wochen) und ein Medianwert von  $4,373 \pm 0,315$  Monaten ( $19,0 \pm 1,37$  Wochen) mit einem 95%-KI von 3,756 bis 4,989 Monaten (16,32 bis 21,68 Wochen).

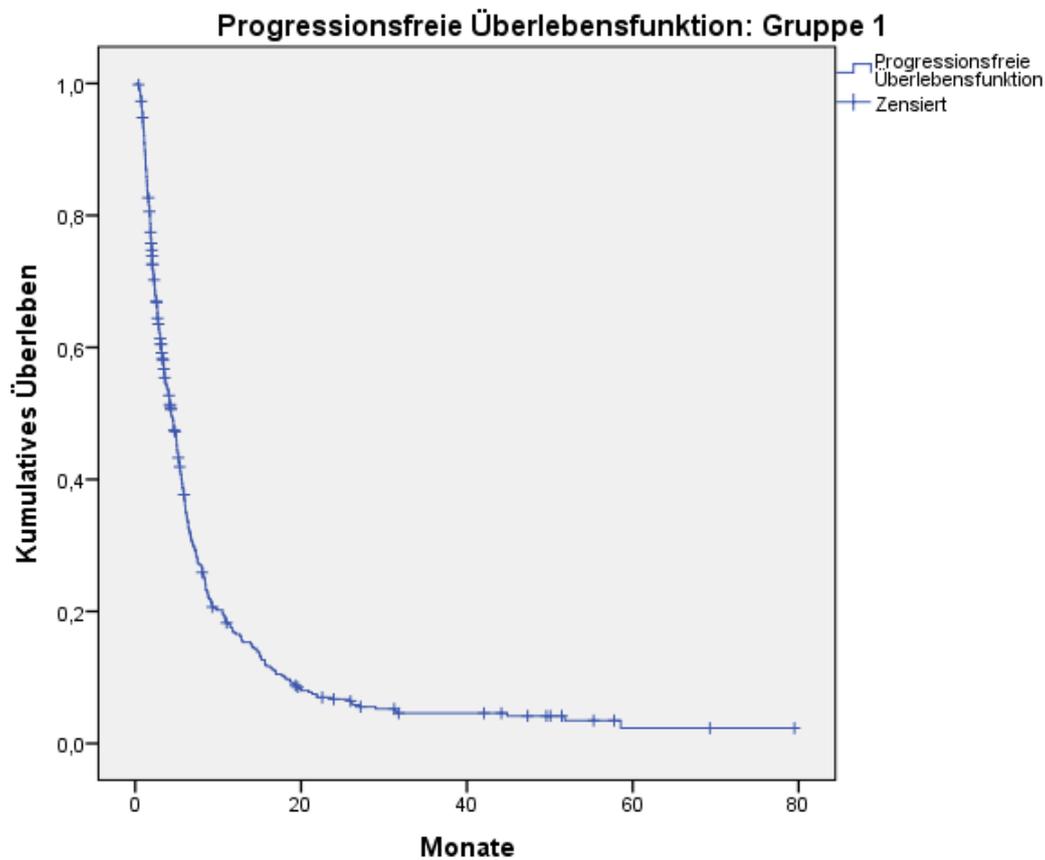


Abb. 12: Progressionsfreies Überleben in Gruppe 1 (mittel = 8,733 Monate, median = 4,373 Monate)

### 3.2.5. Lokale Tumorkontrolle

Zu den Kontrollterminen waren nach 3 Monaten noch 216 Patienten (44,8%) ohne klinischen Progress der zerebralen Metastasierung. Nach 6 Monaten waren es noch 115 (23,9%), nach 9 Monaten 88 (18,2%), nach 12 Monaten 64 (13,3%) und nach 18 Monaten 46 (9,6%). Als Langzeitüberlebende waren nach 24 Monaten 31 Patienten (6,5%) ohne Progress.

	3 Monate		6 Monate		9 Monate		12 Monate		18 Monate		24 Monate	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>CR</b>	71	14,7	52	10,8	44	9,1	40	8,3	27	5,6	21	4,4
<b>PR</b>	107	22,2	35	7,3	30	6,2	14	2,9	10	2,1	3	0,6
<b>SD</b>	38	7,9	28	5,8	14	2,9	10	2,1	9	1,9	7	1,5
<b>PD</b>	44	9,1	45	9,3	32	6,6	38	7,9	16	3,3	18	3,7
<b>Tod</b>	168	34,9	265	55,0	325	67,4	356	73,9	405	84,0	425	88,2
<b>n/a</b>	54	11,2	57	11,8	37	7,7	24	5,0	15	3,1	8	1,7
<b>Gesamt</b>	482	100	482	100	482	100	482	100	482	100	482	100

Tab. 8: Lokale Tumorkontrolle in Gruppe 1 nach 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten

### 3.2.6. Symptomkontrolle

Eine stabile Symptomatik nach GHB wurde von 48 Patienten (10%) berichtet, eine Verbesserung von 157 Patienten (32,6%). Die Mehrheit der Patienten (199, 41,3%) schilderten eine komplette Remission der Symptome. Bei über 80% der Behandelten wurde somit mindestens eine stabile Symptomatik nach Strahlentherapie dokumentiert.

### 3.2.7. Kognitives Defizit

Von den Patienten berichteten 14 (2,9%) kognitive Verschlechterungen und Konzentrationsstörungen nach Ganzhirnbestrahlung.

### 3.2.8. Univariate Analyse mit Kaplan-Meier: Faktoren der Überlebenszeit

Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit wurden zunächst anhand einer univariaten Analyse mit der Kaplan-Meier-Methode untersucht.

3.2.8.1. *Geschlecht*

Der Faktor Geschlecht (w = 251, m = 231) hatte auf das Überleben keinen signifikanten Einfluss. Bei den Männern betrug die mediane Überlebenszeit  $5,622 \pm 0,548$  Monaten und bei den Frauen war sie mit  $5,490 \pm 0,444$  unbedeutend kürzer (p-Werte für Logrank Test 0,227; Breslow 0,527 und Tarone-Ware 0,393).

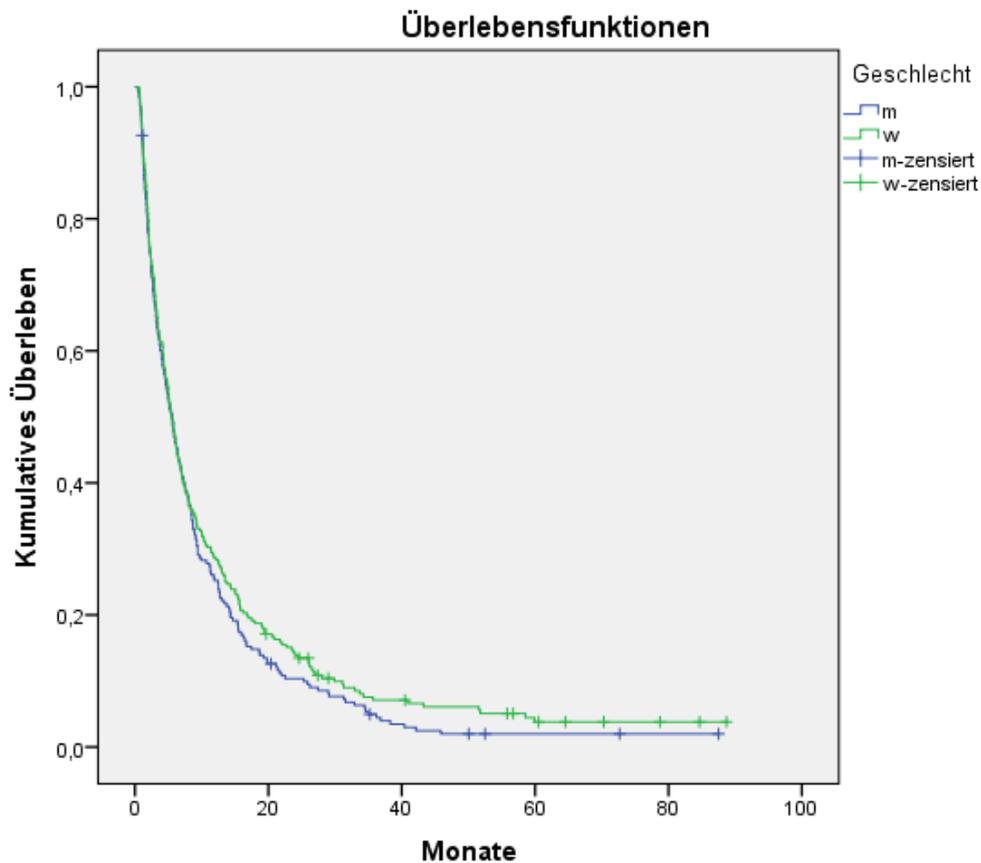


Abb. 13: Univariate Faktoren-Analyse auf Überlebenszeit: Geschlecht ohne signifikanten Einfluss (männlich = blau, weiblich = grün)

Geschlecht	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			H	Prozent
m	231	224	7	3,0%
w	251	237	14	5,6%
<b>Gesamt</b>	482	461	21	4,4%

Tab. 9: Univariate Faktoren-Analyse des Geschlechts auf die Überlebenszeit ohne signifikanten Einfluss

### 3.2.8.2. Karnofsky Performance Status

Beim Vergleich des Karnofsky Indexes vor Strahlentherapiebeginn zeigte sich, dass Patienten mit einem KPS  $\leq 70$  mit einer medianen Überlebenszeit von  $3,058 \pm 0,432$  Monaten wesentlich kürzer überleben. Patienten mit KPS 71-80 hatten ein medianes Überleben von  $4,767 \pm 0,77$  Monate, mit KPS 81-90 von  $6,97 \pm 0,785$  Monate und mit KPS 91-100 von  $9,403 \pm 1,785$  Monate. Der Einfluss auf die Überlebenszeit dieses Faktors war signifikant (p-Werte im Logrank, Beslow und Tarone-Ware Test  $< 0,001$ ).

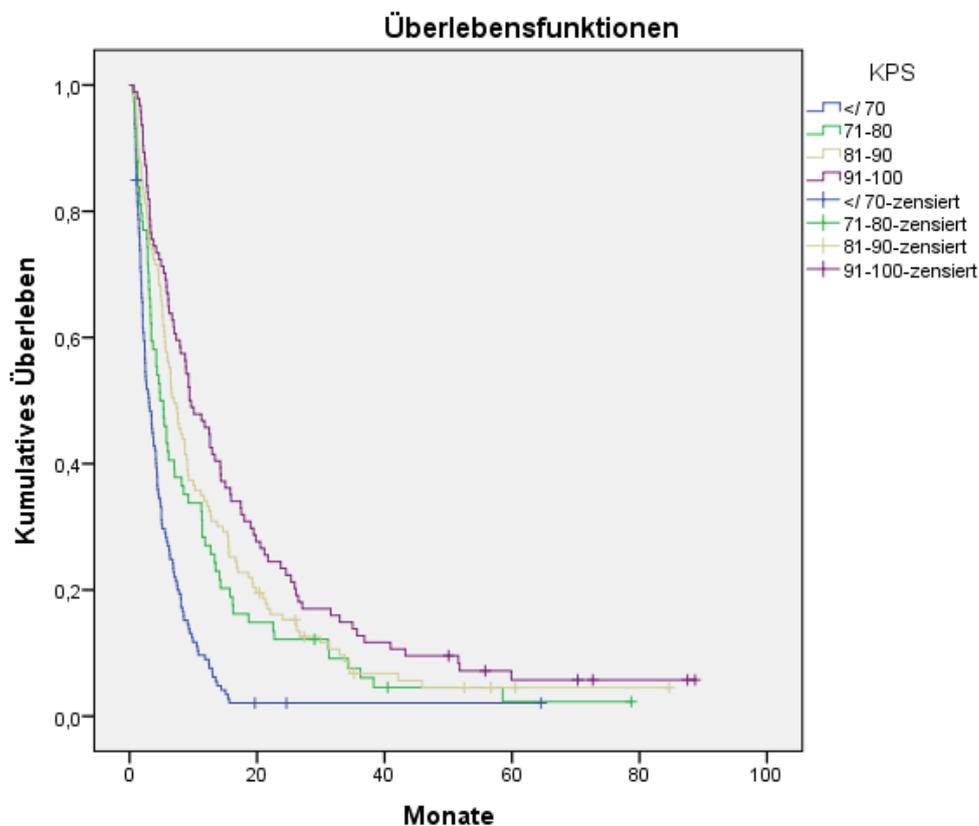


Abb. 14: Univariate Faktoren-Analyse auf Überlebenszeit: KPS  $\leq 70$  (blau) mit signifikant kürzerer medianen Überlebenszeit ( $p < 0,001$ )

KPS	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			H	Prozent
$\leq 70,00$	146	142	4	2,7%
71-80	74	71	3	4,1%
81-90	123	115	8	6,5%
91-100	94	88	6	6,4%
<b>Gesamt</b>	<b>437</b>	<b>416</b>	<b>21</b>	<b>4,8%</b>

Tab. 10: Univariate Faktoren-Analyse des KPS auf die Überlebenszeit

## 3.2.8.3. Alter

Beim Faktor Alter ergab sich mit dem ansteigenden Alter abnehmende mediane Überlebenszeiten von  $8,515 \pm 0,894$  Monate für  $\leq 51$  Jahre,  $6,97 \pm 0,975$  Monate für 52-58 Jahre,  $5,129 \pm 0,866$  Monate für 59-65 Jahre,  $4,636 \pm 0,595$  Monate für 66-70 Jahre sowie  $2,992 \pm 0,511$  Monate für  $\geq 71$  Jahre mit signifikanten p-Werten in Logrank, Breslow und Tarone-Ware Test ( $p < 0,001$ ).

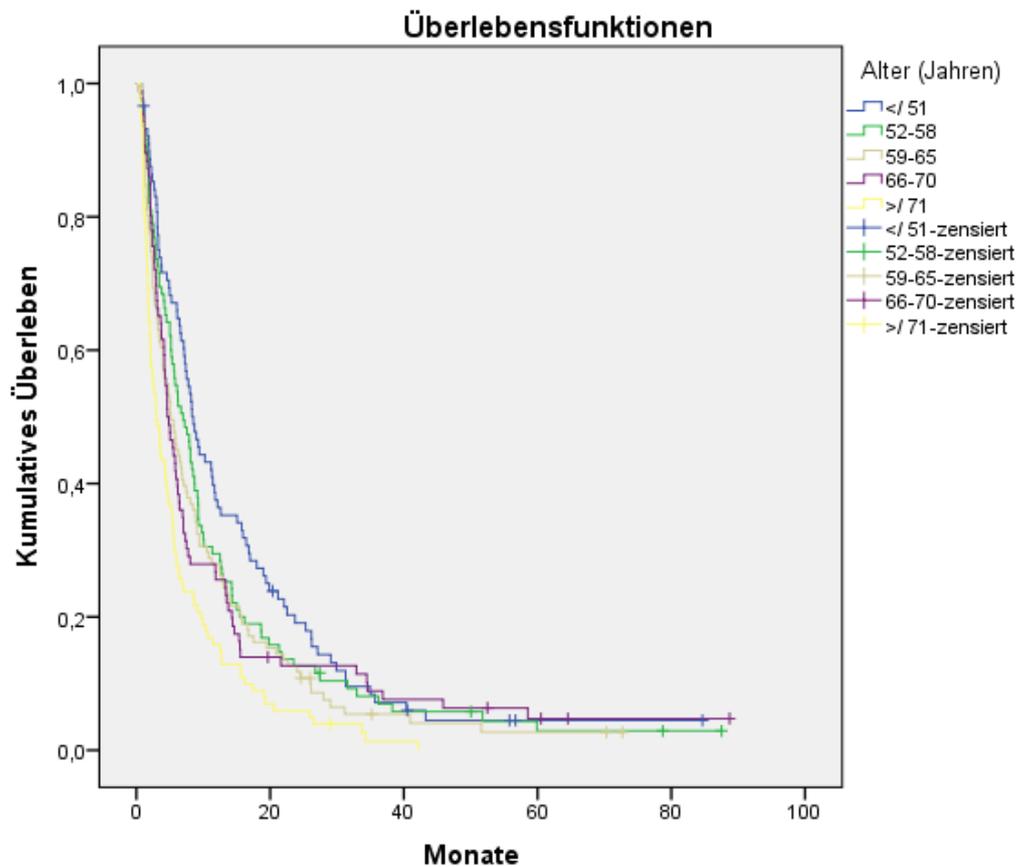


Abb. 15: Univariate Faktoren-Analyse auf Überlebenszeit: signifikant kürzere mediane Überlebenszeit mit ansteigendem Alter ( $p < 0,001$ )

Alter	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			H	Prozent
$\leq 51$ Jahre	89	83	6	6,7%
52-58 Jahre	95	91	4	4,2%
59-65 Jahre	111	106	5	4,5%
66-70 Jahre	86	81	5	5,8%
$\geq 71$ Jahre	101	100	1	1,0%
<b>Gesamt</b>	<b>482</b>	<b>461</b>	<b>21</b>	<b>4,4%</b>

Tab. 11: Univariate Faktoren-Analyse des Alters auf die Überlebenszeit

## 3.2.8.4. Histologie

Bei Auswertung der Histologie resultierten folgende ähnliche mediane Überlebenszeiten: Mamma =  $5,359 \pm 1,060$  Monate, Bronchial =  $5,655 \pm 0,478$  Monate, Melanom =  $4,175 \pm 0,765$  Monate, Nierenzell =  $4,997 \pm 1,426$  Monate, Kolorektal =  $4,833 \pm 3,161$  Monate sowie alle anderen =  $5,819 \pm 0,732$  Monate. Der Unterschied war in keinem Test signifikant (Logrank  $p = 0,214$ ; Breslow  $p = 0,761$  und Tarone-Ware =  $0,531$ ).

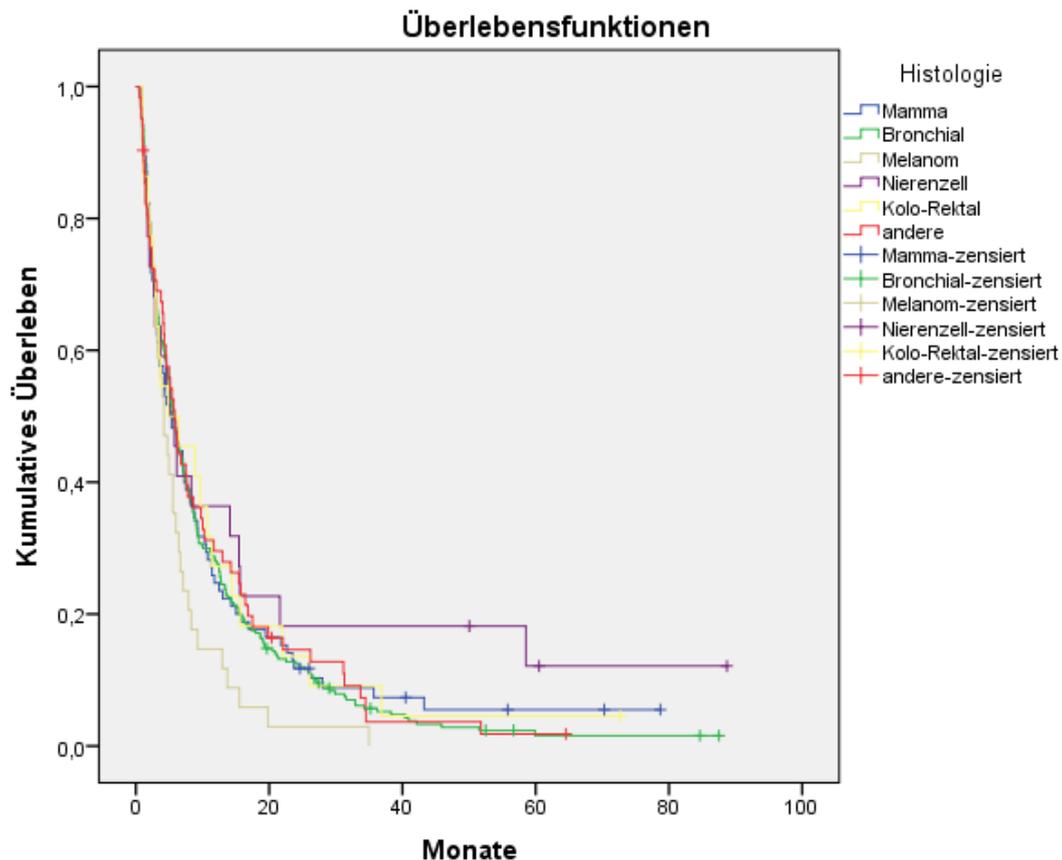


Abb. 16: Univariate Faktoren-Analyse auf Überlebenszeit: Histologie ohne signifikanten Einfluss

Histologie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			H	Prozent
Mamma	85	79	6	7,1%
Bronchial	257	249	8	3,1%
Melanom	34	34	0	0,0%
Nierenzell	22	19	3	13,6%
Kolorektal	22	21	1	4,5%
Andere	62	59	3	4,8%
<b>Gesamt</b>	<b>482</b>	<b>461</b>	<b>21</b>	<b>4,4%</b>

Tab. 12: Univariate Faktoren-Analyse der Histologie auf die Überlebenszeit, ohne signifikanten Einfluss

## 3.2.8.5. Anzahl

Die Anzahl der Hirnmetastasen nahm signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit. Bei nur einer Hirnmetastase lag das mediane Überleben bei  $9,764 \pm 1,949$  Monaten, bei zwei HM waren es  $6,411 \pm 0,545$  Monate, bei drei HM  $5,786 \pm 1,749$  Monate und bei vier HM oder mehr bei  $4,307 \pm 0,385$  Monaten (p-Wert < 0,001 bei Logrank; Breslow und Tarone-Ware).

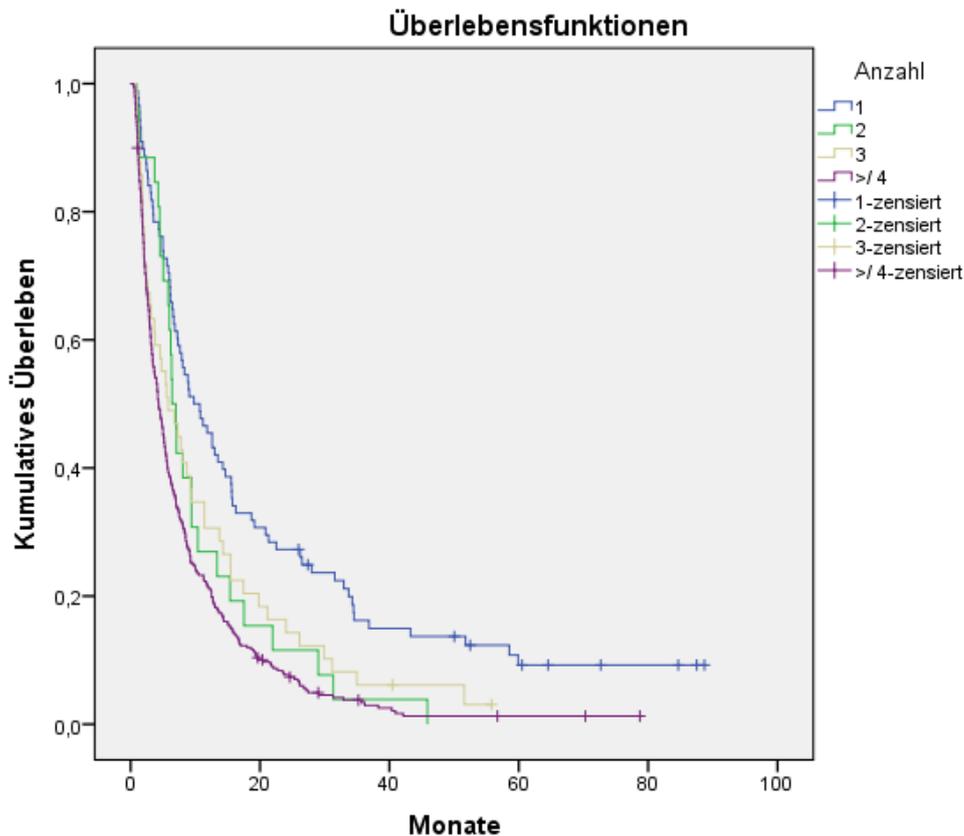


Abb. 17: Univariate Faktoren-Analyse auf Überlebenszeit: signifikant kürzere mediane Überlebenszeit mit zunehmender Anzahl der HM (p<0,001)

Anzahl	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			H	Prozent
1	88	78	10	11,4%
2	26	26	0	0,0%
3	49	47	2	4,1%
4+	319	310	9	2,8%
<b>Gesamt</b>	<b>482</b>	<b>461</b>	<b>21</b>	<b>4,4%</b>

Tab. 13: Univariate Faktoren-Analyse der Anzahl an HM auf die Überlebenszeit

### 3.2.8.6. Radiochirurgie und/oder Resektion

Patienten, die eine erste Vortherapie der Hirnmetastasen mit entweder Radiochirurgie oder Resektion erhielten, zeigten ein medianes Überleben von  $8,055 \pm 0,793$  Monaten, im Vergleich zu Patienten ohne Vortherapie mit  $3,748 \pm 0,345$  Monaten ( $p$ -Wert  $< 0,001$  in Logrank, Breslow, Tarone-Ware). Getrennt ergab sich für die Patientengruppe, die eine erste Vortherapie der HM mit Radiochirurgie erhielt, eine mediane Überlebenszeit von  $5,260 \pm 1,128$  ohne signifikanten Unterschied zur Gruppe ohne Radiochirurgie mit  $5,556 \pm 0,370$  Monaten ( $p= 0,469$  im Logrank,  $p= 0,777$  im Breslow und  $p= 0,635$  im Tarone-Ware Test). Patienten, die vor der GHB mit einer Resektion behandelt worden waren, hatten eine mediane Überlebenszeit von  $9,074 \pm 1,178$  Monaten, die restlichen Patienten eine von  $3,978 \pm 0,372$  Monaten. Hier war der Unterschied signifikant in allen 3 Tests ( $p$ -Wert  $< 0,001$ ).

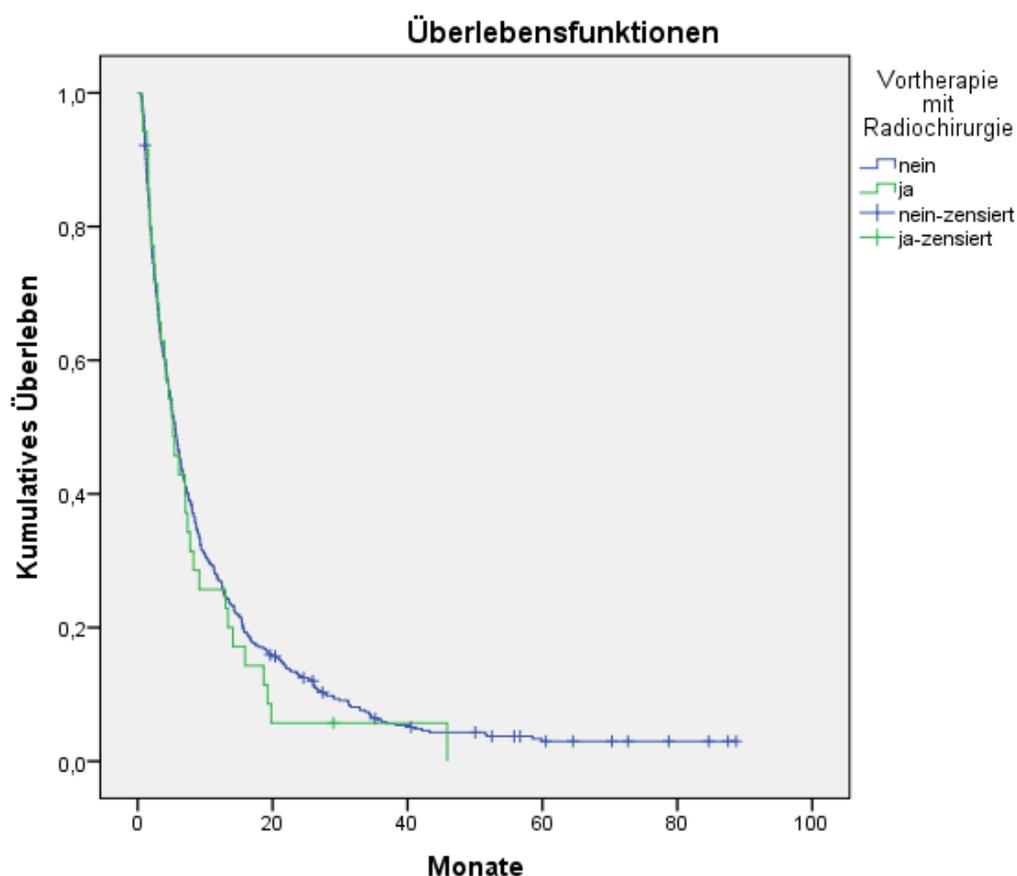


Abb. 18: Univariate Faktoren-Analyse auf Überlebenszeit von Vortherapie mittels Radiotherapie ohne signifikanten Einfluss

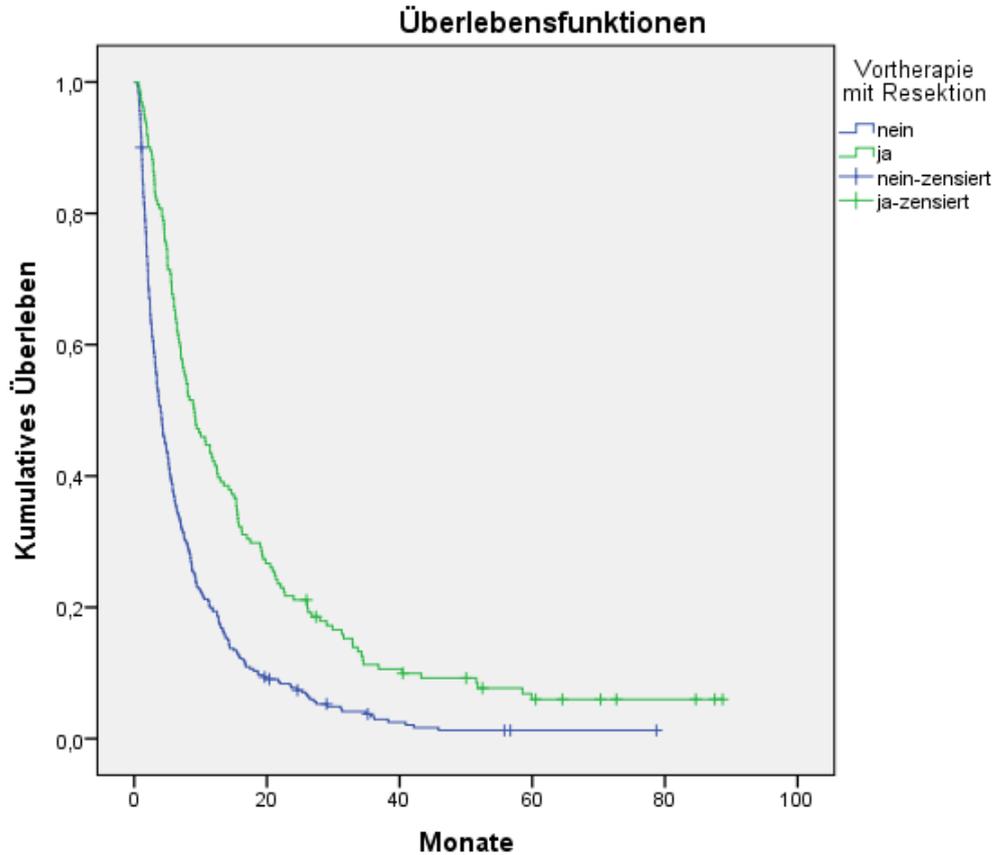


Abb. 19: Univariate Faktoren-Analyse auf Überlebenszeit von Vortherapie mittels Resektion (grün): signifikant längere mediane Überlebenszeit bei Resektion ( $p < 0,001$ )

Anzahl	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			H	Prozent
Keine RC/Resektion	295	287	8	2,7%
RC oder Resektion	187	174	13	7,0%
Keine RC	447	427	20	4,5%
RC	35	34	1	2,9%
Keine Resektion	321	312	9	2,8%
Resektion	161	149	12	7,5%
<b>Gesamt</b>	<b>482</b>	<b>461</b>	<b>21</b>	<b>4,4%</b>

Tab. 14: Univariate Faktoren-Analyse der Vortherapie mittels Radiotherapie und/oder Resektion auf die Überlebenszeit

### 3.2.8.7. Extrakranielle Metastasen

Das Vorhandensein von extrakraniellen Metastasen nahm einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten. Patienten ohne extrakranielle Metastasen hatten eine

mediane Überlebenszeit von  $7,759 \pm 1,098$  Monaten, Patienten mit Metastasen in Lunge/Leber/Knochen (Gr. 1) von  $5,359 \pm 0,81$  Monaten, Patienten mit Metastasen in anderen Lokalisationen (Gr. 2) von  $6,773 \pm 0,652$  Monaten. Patienten, die Metastasen in beiden Lokalisationen (Gr. 1 + Gr. 2) aufwiesen, hatten die kürzeste Überlebenszeit von  $3,781 \pm 0,524$  Monaten (p-Wert  $< 0,001$  in Logrank, Breslow und Tarone-Ware).

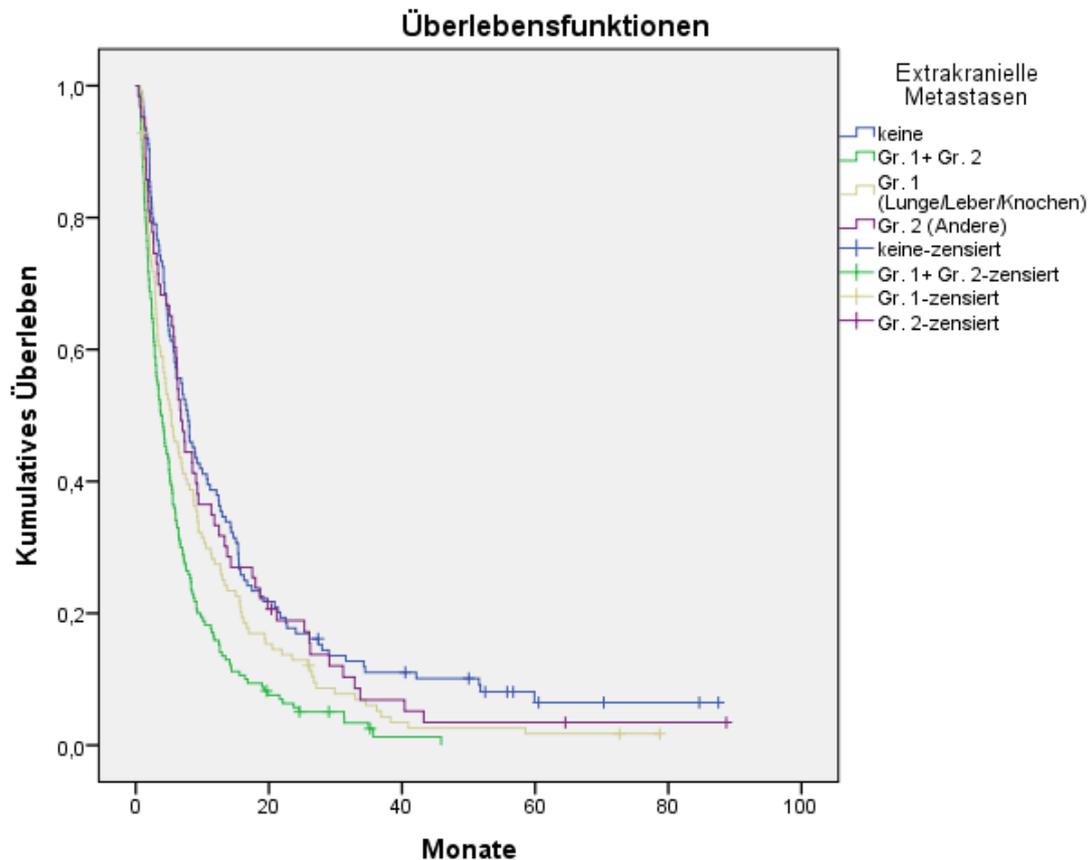


Abb. 20: Univariate Faktoren-Analyse auf Überlebenszeit: signifikant kürzeste mediane Überlebenszeit bei extrakraniellen Metastasen in Gr. 1 und Gr. 2, grün ( $p < 0,001$ )

Extrakranielle Metastasen	Anzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			H	Prozent
keine	124	114	10	8,1%
Gr.1 +Gr. 2	170	166	4	2,4%
Lunge/Leber/Knochen (Gr. 1)	125	121	4	3,2%
Andere (Gr. 2)	63	60	3	4,8%
<b>Gesamt</b>	<b>482</b>	<b>461</b>	<b>21</b>	<b>4,4%</b>

Tab. 15: Univariate Faktoren-Analyse der extrakraniellen Metastasen in Gr. 1 und Gr. 2 auf die Überlebenszeit

### 3.2.9. Multivariate Analyse mit Cox-Regression: Faktoren der Überlebenszeit

In die multivariate Analyse mit Cox-Regression gingen die zuvor in univariaten Analysen ausgewertete Parameter ein: Geschlecht, KPS, Alter, Histologie, Anzahl, Radiochirurgie, Resektion, extrakranielle Metastasen. Vor Analyse wurde die jeweilige Vergleichsgruppe für die Kovariablen festgelegt: männliches Geschlecht, KPS 91-100, Alter  $\leq 51$  Jahre, Mammakarzinom, eine Hirnmetastase, Radiochirurgie, Resektion extrakranielle Metastasierung.

Faktor	Kovariable	Anzahl	Faktor	Kovariable	Anzahl
Geschlecht	Männlich	210	Anzahl HM	1	84
	weiblich	227		2	21
KPS	$\leq 70$	146		3	47
	71-80	74		$\geq 4$	285
	81-90	123	Radiochirurgie	Nein	405
	91-100	94		Ja	32
Alter	$\leq 51$ Jahre	76	Resektion	Nein	285
	52-58 Jahre	88		Ja	152
	59-65 Jahre	99	Extrakraniellen Metastasen	keine	108
	66-70 Jahre	80		Gr. 1 + Gr. 2	153
	$\geq 71$ Jahre	94		Lunge/Leber/Knochen (Gr. 1)	119
Histologie	Mamma	73	Andere (Gr. 2)	57	
	Bronchial	233			
	Melanom	29			
	Nierenzell	22			
	Kolorektal	20			
	Andere	60			

Tab. 16: Auflistung der Kovariablen für die Multivariate Analyse

#### 3.2.9.1. Ergebnisse der multivariaten Analyse

Der Allgemeinzustand zeigte sich auch in der multivariaten Analyse als entscheidend für die Gesamtüberlebenszeit. Bei einem Karnofsky Index von  $\leq 70$  verdreifachte sich die Wahrscheinlichkeit zu sterben (HR= 2,6). Ein Alter größer gleich 71 führte annähernd zu einer Verdopplung der Sterbewahrscheinlichkeit (HR= 1,77). Des Weiteren führten die Kovariablen Melanom (HR= 1,67), das Vorliegen von drei Hirnmetastasen (HR= 1,56) und vier oder mehr Hirnmetastasen (HR= 1,6) zu einer um 60-70% gesteigerten

Sterbewahrscheinlichkeit. Das Vorliegen von extrakraniellen Metastasen erhöhte sowohl in Gr. 1 als auch in Gr. 2 die Sterbewahrscheinlichkeit um etwa 40% (HR= 1,43). Eine vorherige Resektion hingegen verringerte diese um 25 % (HR= 0,75) und verbesserte somit das Überleben.

Kovariable	RK	SF	p-Wert	HR
<b>KPS ≤ 70</b>	0,957	0,153	< 0,001	2,604
<b>Alter ≥ 71 Jahre</b>	0,571	0,177	0,001	1,771
<b>Melanom</b>	0,510	0,239	0,033	1,665
<b>3 HM</b>	0,442	0,203	0,029	1,556
<b>≥ 4 HM</b>	0,470	0,170	0,006	1,599
<b>Resektion</b>	-0,282	0,135	0,037	0,754
<b>EKM (Gr. 1 + Gr.2)</b>	0,355	0,150	0,018	1,426

Tab. 17: Darstellung der Kovariablen mit signifikantem Einfluss auf die Überlebenszeit in der multivariaten Analyse mit Cox-Regression (RK= Regressionskoeffizient, SF= Standardfehler, HR= Hazard Ratio)

---

### 3.3. GRUPPE 2: 1. GANZHIRNBESTRAHLUNG ABGEBROCHEN

---

#### 3.3.1. Abweichende Häufigkeiten

67,9% der Patienten, die die Ganzhirnbestrahlung abgebrochen haben, waren männlich. Während die Altersklassenverteilung sehr ähnlich zur ersten Hauptgruppe war, wiesen die Patienten vor der Strahlentherapie eher einen reduzierten Allgemeinzustand (KPS) auf: Fast ein Drittel (28,6%) hatte einen KPS von 50 und schlechter. Bei den Primärtumoren, von denen hier 50% zum Zeitpunkt der GHB progredient waren, waren Mamma und SCLC etwas seltener vertreten, die Kolo-Rektalen Karzinome waren häufiger. Auch die extrakraniellen Metastasen waren vermehrt progredient. Die meisten Patienten (75%) hatten mindestens vier zerebrale Läsionen, wobei der Hirnstamm verhältnismäßig häufig betroffen war und bei mehr als 90% vor der GHB zerebral eine *progressive disease* (PD) vorlag. Das vorherrschende Symptom in dieser Gruppe waren insbesondere motorische Defizite. Eine Radiotherapie, abgesehen von Radiochirurgie sowie Operationen ohne Vorbestrahlung vor der GHB, erfolgte eher selten. Auch eine begleitende Corticoidtherapie wurde seltener durchgeführt, die weniger klinische Besserung zur Folge hatte. Viele Patienten (76,8%) erhielten im Vorfeld bereits eine systemische Therapie sowie eine Radiotherapie an weiteren Lokalisationen parallel zur GHB.

#### 3.3.2. Fraktionen- und Dosisschema der Strahlentherapie

Bestrahlungsgesamtdosis zwischen 3 Gy und 32,5 Gy. Die Gruppe wurde mit einer mittleren Einzeldosis von 2,96 Gy und einer mittleren Gesamtdosis von 14,13 Gy bestrahlt. Der Abbruch erfolgt somit im Mittel nach etwa der Hälfte der vorgesehenen Bestrahlungseinheiten.

Schemata	Fallanzahl	Prozent
3 Gy = 3 Gy x 1 Fraktion	6	10,7%
9 Gy = 3 Gy x 3 Fraktionen	8	14,3%
15 Gy = 3 Gy x 5 Fraktionen	5	8,9%
18 Gy = 3 Gy x 6 Fraktionen	8	14,3%
24 Gy = 3 Gy x 8 Fraktionen	5	8,9%
<b>Gesamt</b>	<b>56</b>	<b>100%</b>

Tab. 18: Übersicht zu den verschiedenen Bestrahlungsfraktionen, die innerhalb Gruppe 2 zur Anwendung kamen

### 3.3.3. Abbruch

Die absolute Mehrheit der Patienten verstarb innerhalb der ersten 3 Monate nach Strahlentherapiebeginn. Nur ein Patient überlebte für einen längeren Zeitraum von etwas mehr als 2 Jahren.

---

### 3.4. GRUPPE 3: 1. MENINGEUSESCHÄDEL- BESTRAHLUNG BEENDET

---

#### 3.4.1. Abweichende Häufigkeiten vom Gesamtkollektiv

60,4% der Patienten in dieser Gruppe waren weiblich. Das Alter der Patienten lag unterhalb des Gesamtdurchschnitts, aber der Allgemeinzustand war ähnlich dem des Gesamtkollektivs. Als Primärtumor fand sich das Mamma-Karzinom (33,3%) häufiger, das Bronchialkarzinom (25%) war weniger stark vertreten. Der Primarius war hier zum Zeitpunkt der GHB in der Mehrheit (73%) nicht progredient, im Gegensatz zur extrakraniellen und intrazerebralen Metastasierung (progressive disease). Der Zeitraum zwischen Diagnose des Primärtumors und der Hirnmetastase(n) war mit 48 Monaten vergleichsweise lang. Zu den gehäuft auftretenden Symptomen zählten Kopfschmerz (48%), Sehstörung (21%) Doppelbilder (15%) und Sensibilitätsstörungen (19%). Patienten erhielten vor der GHB vermehrt systemische Therapie und auch die Radiochirurgie kam bei 10% zum Einsatz.

#### 3.4.2. Fraktionen- und Dosisschema der Strahlentherapie

Die Bestrahlungsgesamtdosis lag zwischen 20 Gy und 40 Gy. Die Gruppe wurde mit einer mittleren Einzeldosis von 2,78 Gy und einer mittleren Gesamtdosis von 32 Gy bestrahlt.

Schemata	Fallanzahl	Prozent
30 Gy = 3 Gy x 10 Fraktionen	26	54,2%
35 Gy = 2,5 Gy x 14 Fraktionen	16	33,3%
36 Gy = 3 Gy x 12 Fraktionen	1	2,1%
40 Gy = 2 Gy x 20 Fraktionen	2	4,2%
<b>Gesamt</b>	<b>48</b>	<b>100%</b>

Tab. 19: Übersicht zu den verschiedenen Bestrahlungsfraktionen, die innerhalb Gruppe 3 zur Anwendung kamen

### 3.4.3. Gesamtüberleben

Die Kaplan-Meier-Analyse für diese Gruppe mit 48 Patienten (1 Patient zensiert) zeigte ein mittleres Überleben von  $6,111 \pm 1,188$  Monaten ( $26,55 \pm 5,16$  Wochen) mit einem 95%-KI zwischen 3,783 und 8,440 Monaten (16,44 bis 36,67 Wochen) sowie ein medianes Überleben von  $3,222 \pm 0,361$  Monaten ( $14 \pm 1,57$  Wochen) mit 95%-KI zwischen 2,515 und 3,929 Monaten (10,93 bis 17,07 Wochen).

12 Monate nach Strahlentherapie waren noch 6 Patienten (12,5%) am Leben, nach 24 Monaten noch 2 (4,2%).

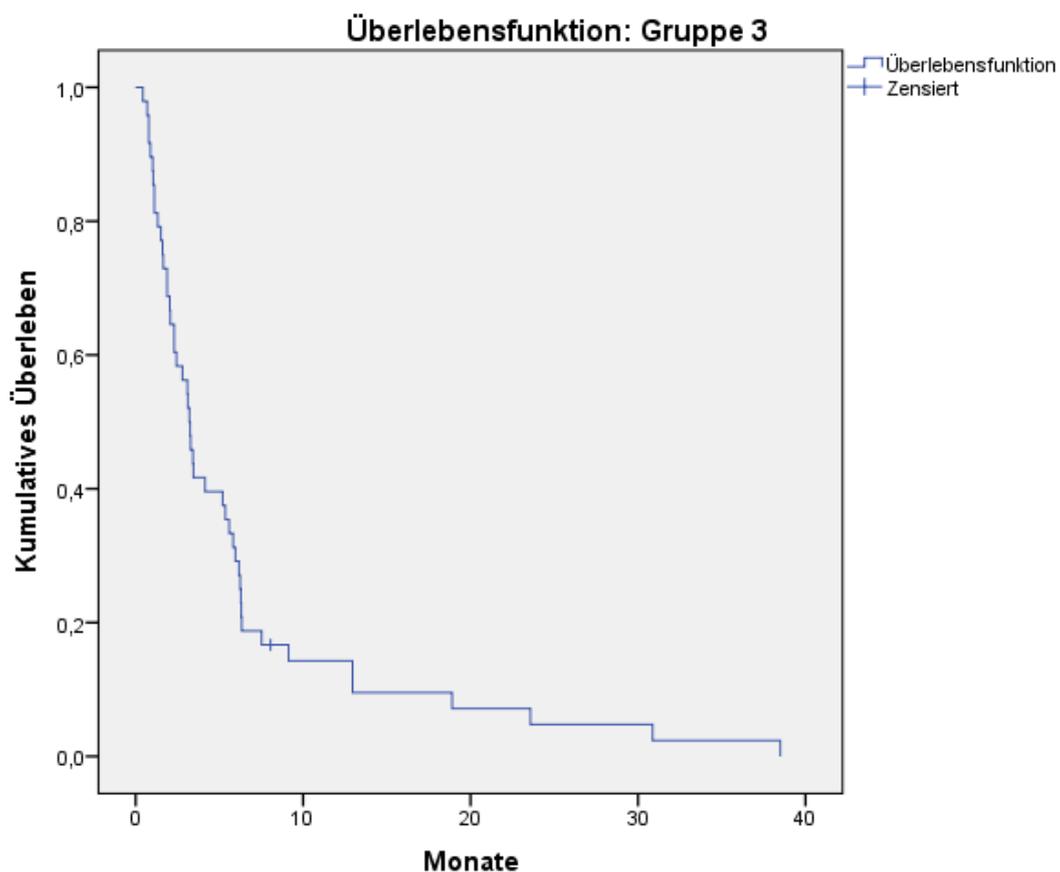


Abb. 21: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens innerhalb Gruppe 3 (mittel = 6,111 Monate, median = 3,222 Monate)

### 3.4.4. Progressionsfreies Überleben

Bei der Kaplan-Meier-Analyse für das progressionsfreie Überleben wurden 5 Patienten zensiert. Es ergab sich ein Mittelwert von  $5,652 \pm 1,243$  Monaten ( $24,56 \pm 5,4$  Wochen) mit einem 95%-KI von 3,215 bis 8,089 Monaten (13,97 bis 35,15 Wochen) und ein Medianwert von  $3,123 \pm 0,442$  Monaten ( $13,57 \pm 1,92$  Wochen) mit einem 95%-KI von 2,257 bis 3,990 Monate (9,81 bis 17,34 Wochen).

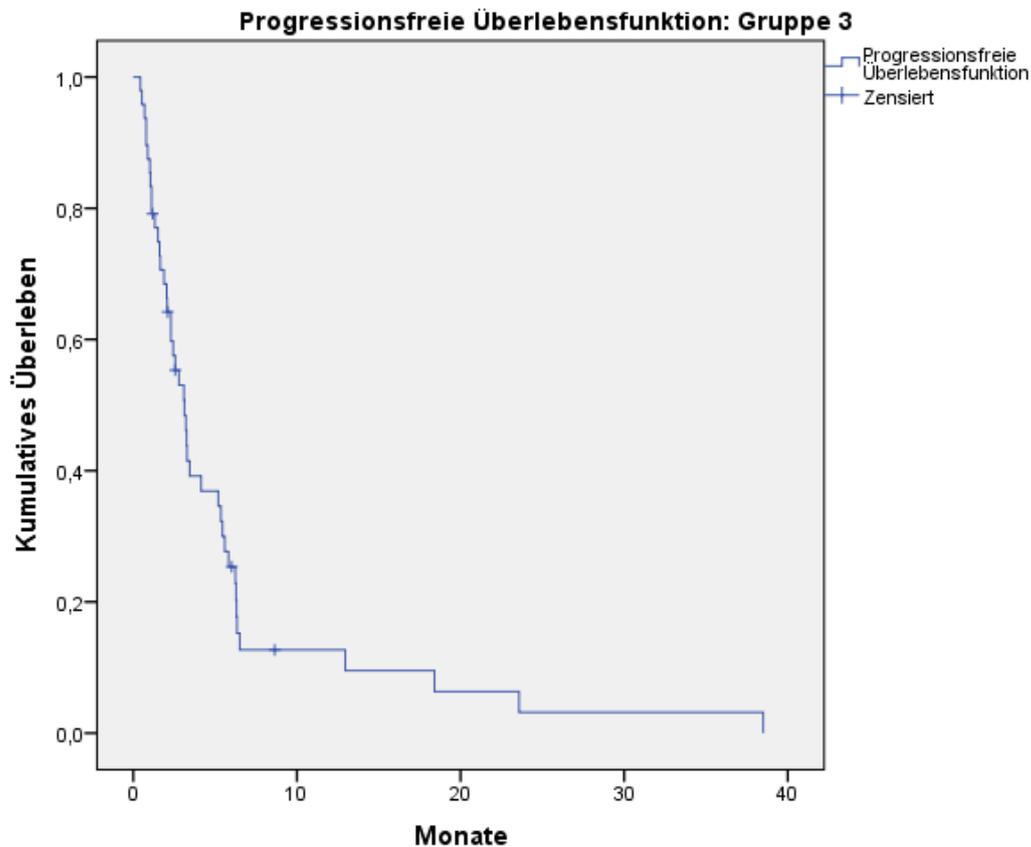


Abb. 22: Progressionsfreies Überleben in Gruppe 3 (mittel = 5,652 Monate, median = 3,123 Monate)

### 3.4.5. Lokale Tumorkontrolle

Zu den Kontrollterminen waren nach 3 Monaten noch 16 Patienten (33,3%) ohne klinische Progredienz im Bereich der zerebralen Metastasierung. Nach 6 Monaten waren es noch 5 (10,4%) und nach 9 Monaten 2 (4,2%). Nach 12, 18 sowie 24 Monaten war lediglich noch 1 Patient (2,1%) progressionsfrei.

	3 Monate		6 Monate		9 Monate		12 Monate		18 Monate		24 Monate	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>CR</b>	2	4,2	2	4,2	2	4,2	1	2,1	1	2,1	1	2,1
<b>PR</b>	8	16,7	2	4,2	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>SD</b>	6	12,5	1	2,1	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>PD</b>	2	4,2	1	2,1	0	0	0	0	1	2,1	1	2,1
<b>Tod</b>	25	52,1	37	77,1	42	87,5	42	87,5	44	91,7	46	95,8
<b>n/a</b>	5	10,4	5	10,4	4	8,3	5	10,4	2	4,2	0	0
<b>Gesamt</b>	48	100	48	100	48	100	48	100	48	100	48	100

Tab. 20: Lokale Tumorkontrolle in Gruppe 3 nach 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten

### 3.4.6. Symptomkontrolle

Nach der GHB wurde bei 11 Patienten (23%) eine gleichbleibende, stabile Symptomatik dokumentiert und bei 17 Patienten (35,4%) eine teilweise Verbesserung. Ein Anteil von 25% bzw. 12 Patienten berichteten von einer kompletten Remission der Symptome. Auch hier wurde somit bei über 80% der Behandelten mindestens eine stabile Symptomatik nach Strahlentherapie dokumentiert.

### 3.4.7. Kognitives Defizit

In dieser Gruppe wurden keine kognitiven Defizite nach Ganzhirnbestrahlung dokumentiert.

### 3.4.8. Univariate Analyse mit Kaplan-Meier: Faktoren der Überlebenszeit

Einflüsse auf die Überlebenszeit wurden zuerst anhand einer univariaten Analyse mit Kaplan-Meier untersucht.

#### 3.4.8.1. Histologie

Bei Auswertung der Histologie resultieren folgende mediane Überlebenszeiten: Mamma =  $4,142 \pm 3,025$  Monate, Bronchial =  $3,419 \pm 0,199$  Monate, Melanom =  $3,255 \pm 1,127$

Monate, Nierenzell = 0,789, Kolorektal = 0,789 Monate sowie alle anderen =  $2,036 \pm 0,453$  Monate. Der Unterschied war in allen Test signifikant (Logrank  $p = 0,026$ , Breslow  $p = 0,042$  und Tarone-Ware = 0,034).

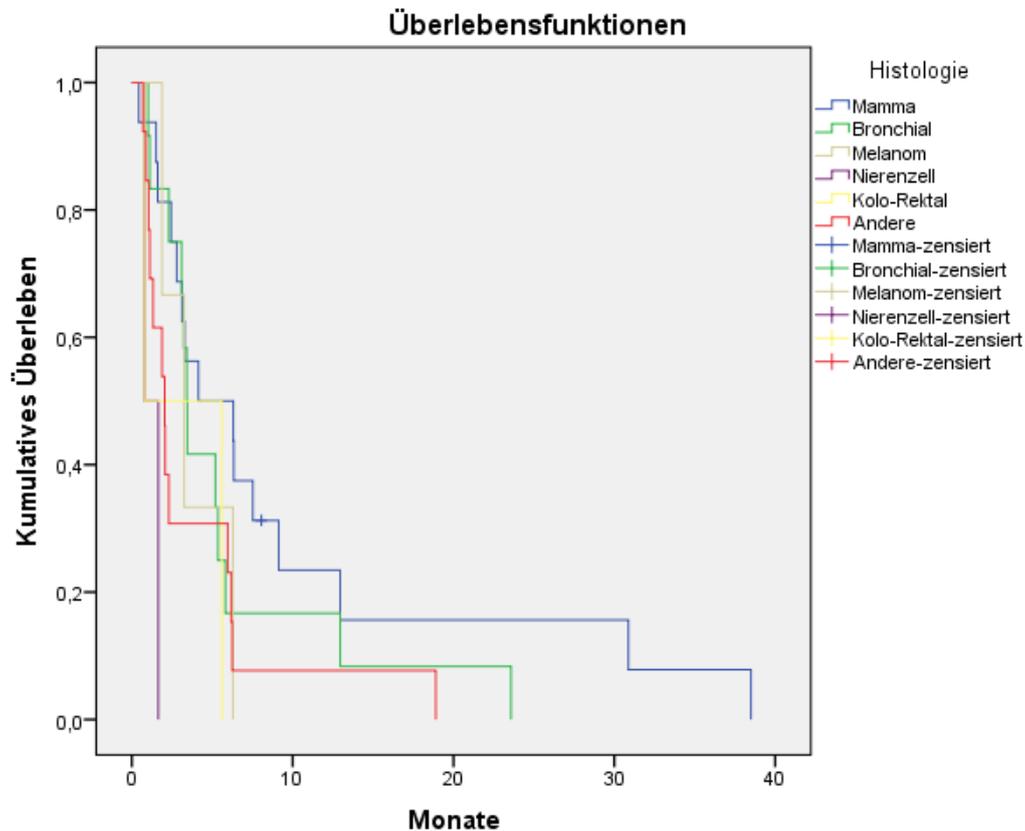


Abb. 23: Univariate Faktoren-Analyse auf Überlebenszeit: Histologie mit signifikantem Einfluss, längst mediane Überlebenszeit beim Mammakarzinom, blau ( $4,142 \pm 3,025$  Monate)

Histologie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse		Zensiert Prozent
		H		
Mamma	16	15	1	6,3%
Bronchial	12	12	0	0,0%
Melanom	3	3	0	0,0%
Nierenzell	2	2	0	0,0%
Kolo-Rektal	2	2	0	0,0%
Andere	13	13	0	0,0%
<b>Gesamt</b>	<b>48</b>	<b>47</b>	<b>1</b>	<b>2,1%</b>

Tab. 21: Univariate Faktoren-Analyse der Histologie auf die Überlebenszeit mit signifikantem Einfluss

---

### 3.5. GRUPPE 4: 1. MENINGEUSESCHÄDEL- BESTRAHLUNG ABGEBROCHEN

---

#### 3.5.1. Abweichende Häufigkeiten

Auch in dieser Subgruppe waren 60% der Patienten weiblich. Die Altersklassen waren relativ gleichmäßig verteilt, aber der Allgemeinzustand vor GHB ist zu den schlechteren KPS-Werten verschoben. Bei den Histologien machten die Mamma-Karzinome (40%) fast die Hälfte der Primärtumoren aus, mehr als 50% der Primärtumoren waren zum Zeitpunkt der GHB progredient. Vor der GHB waren die Hirnmetastasen bei allen Patienten dieser Subgruppe progredient. Außerdem litten diese Patienten verstärkt unter zerebralen Symptomen und hatten keine Vortherapie der Hirnmetastasen vor der GHB erhalten. Systemische Therapie wurde im Vorfeld vermehrt angewendet.

#### 3.5.2. Fraktionen- und Dosisschema der Strahlentherapie

Bestrahlungsgesamtdosis zwischen 3 Gy und 34 Gy. Die Gruppe wurde mit einer mittleren Einzeldosis von 2,51 Gy und einer mittleren Gesamtdosis von 15,3 Gy bestrahlt. Auch hier erfolgte der Abbruch etwa nach nur der Hälfte der vorgesehenen Bestrahlungsfractionen.

Schemata	Fallanzahl	Prozent
3 Gy = 3 Gy x 1 Fraktion	2	13,3%
18 Gy = 3 Gy x 6 Fraktionen	2	13,3%
<b>Gesamt</b>	15	100%

Tab. 22: Übersicht zu den verschiedenen Bestrahlungsfractionen, die innerhalb Gruppe 4 zur Anwendung kamen

#### 3.5.3. Abbruch

Auch die Patienten dieser Gruppe verstarben innerhalb eines Zeitraums von 2 Monaten nach Strahlentherapiebeginn, nur ein Patient nach etwa 8 Monaten.

---

3.6. GRUPPE 5: 2. GANZHIRN-/  
MENINGEOMEN-SCHÄDEL-BESTRAHLUNG BEENDET

---

### 3.6.1. Abweichende Häufigkeiten vom Gesamtkollektiv

Patienten, die eine zweite GHB erhielten, waren mit 57,5 Jahren durchschnittlich jünger als die Gesamtpopulation. In dieser Gruppe waren die Bronchialkarzinome, besonders die Kleinzeller als Primärtumoren mit einer Zweidrittelmehrheit (65,4%) stark vertreten. Der Primarius war zu Beginn der GHB nur bei einem Drittel der Patienten progredient. Etwa 73% hatten zu diesem Zeitpunkt Metastasen in Leber und/oder Lunge und/oder Knochen. Zirka 90% der Patienten hatten vier Hirnmetastasen und mehr, die auch vor der Strahlentherapie progredient waren. Als häufigste Symptome wurden Aphasie und Schwindel/Gleichgewichtsstörungen verzeichnet. Mehr als 10% der Patienten erhielten parallel zur GHB noch weitere systemische Therapien. Antikonvulsiva wurden von 27% eingenommen.

### 3.6.2. Fraktionen- und Dosisschema der Strahlentherapie

Bestrahlungsgesamtdosis zwischen 30 Gy und 36 Gy. Die Gruppe wurde mit einer mittleren Einzeldosis von 2,11 Gy und einer mittleren Gesamtdosis von 30,78 Gy bestrahlt.

Schemata	Fallanzahl	Prozent
30 Gy = 2 Gy x 15 Fraktionen	21	
35 Gy = 2,5 Gy x 14 Fraktionen	2	
36 Gy = 3 Gy x 12 Fraktionen	1	
<b>Gesamt</b>	26	100%

Tab. 23: Übersicht zu den verschiedenen Bestrahlungsfraktionen, die innerhalb Gruppe 5 zur Anwendung kamen

### 3.6.3. Gesamtüberleben

Bei der Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben der 26 Patienten ergab sich ein Mittelwert von  $5,585 \pm 0,838$  Monaten ( $24,27 \pm 3,64$  Wochen) mit einem 95%-KI von 3,943 bis 7,228 Monaten (17,13 bis 31,406 Wochen) und ein Medianwert von  $4,471 \pm 1,048$  Monate ( $19,43 \pm 4,55$  Wochen) mit einem 95%-KI von 2,418 bis 6,525 Monate (10,51 bis 28,35 Wochen).

12 Monate nach Strahlentherapie waren noch 2 Patienten (7,7%) am Leben. Der am längsten überlebende Patient verstarb etwa 19 Monate nach der 2. Ganzhirnbestrahlung.

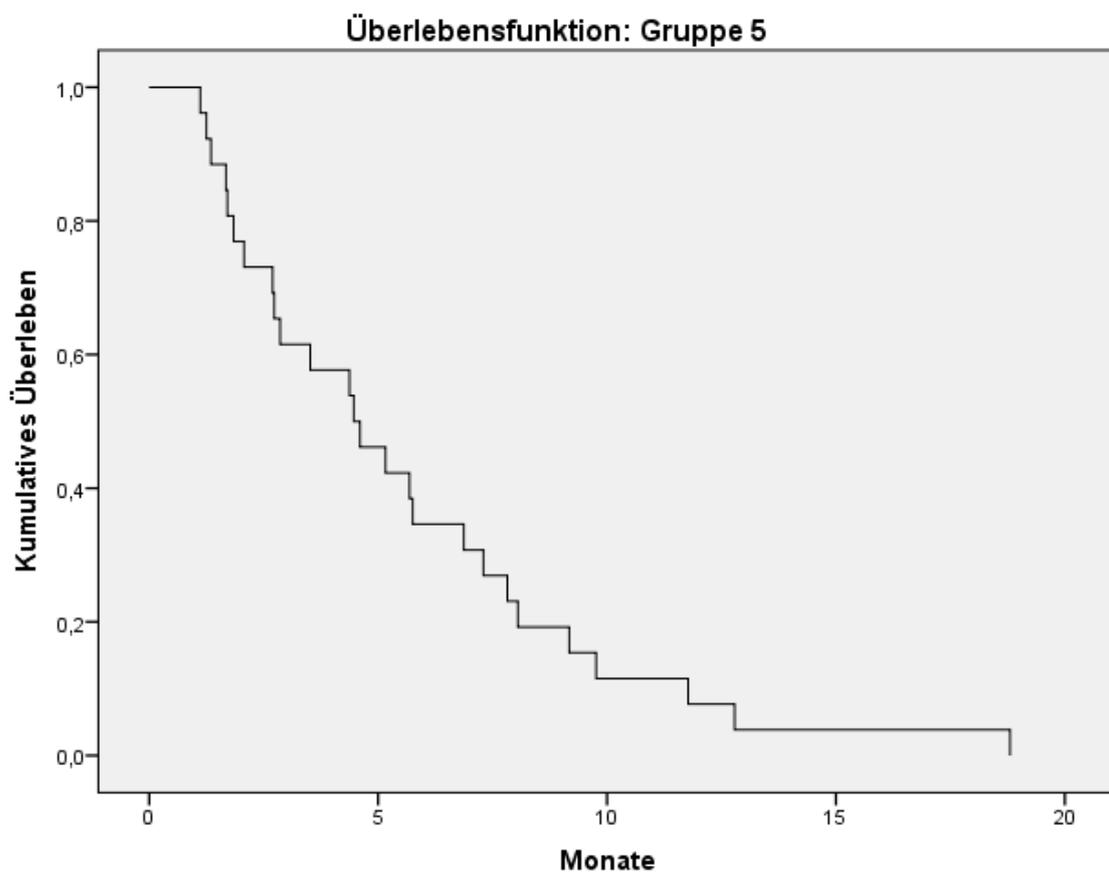


Abb. 24: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens innerhalb Gruppe 5 (mittel = 5,585 Monate, median = 4,471 Monate)

### 3.6.4. Progressionsfreies Überleben

Bei der Kaplan-Meier-Analyse für das progressionsfreie Überleben ergab sich ein Mittelwert von  $4,070 \pm 0,531$  Monaten ( $17,69 \pm 2,31$  Wochen) mit einem 95%-KI von 3,030 bis 5,110 Monaten (13,17 bis 22,21 Wochen) und ein Medianwert von  $2,860 \pm 1,069$  Monaten ( $12,43 \pm 4,64$  Wochen) mit einem 95%-KI von 0,766 bis 4,955 Monate (3,33 bis 21,53 Wochen).

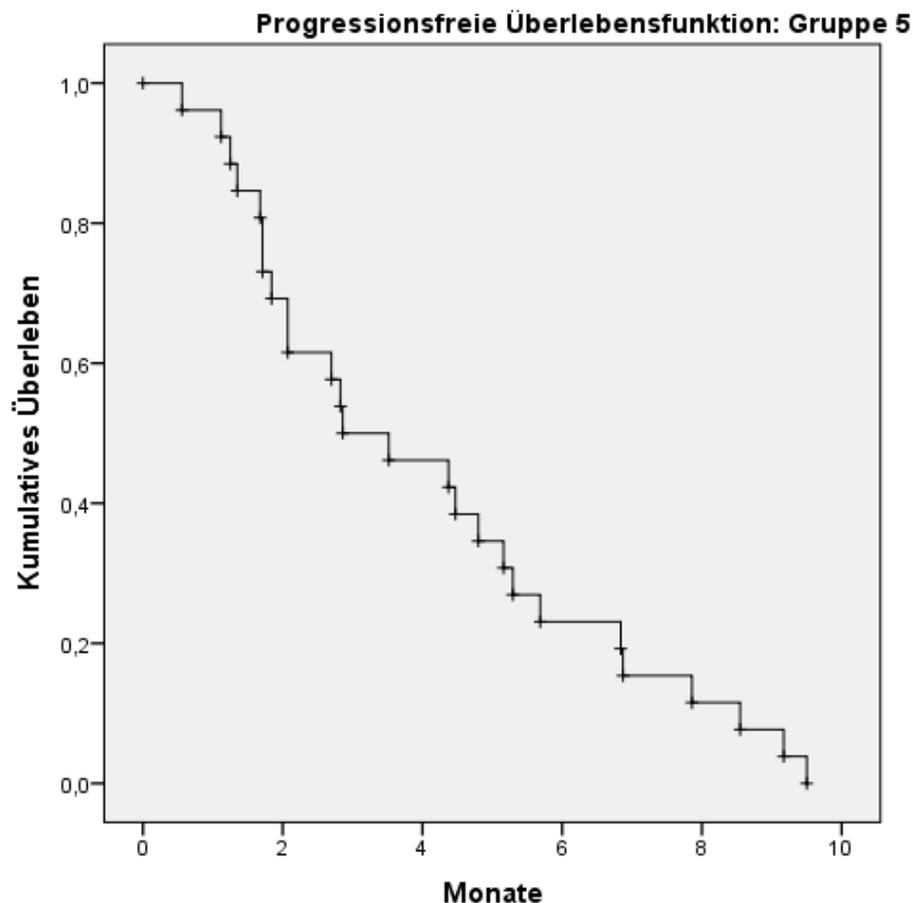


Abb. 25: Progressionsfreies Überleben in Gruppe 5 (mittel = 4,070 Monate, median = 2,860 Monate)

### 3.6.5. Lokale Tumorkontrolle

Zu den Kontrollterminen waren nach 3 Monaten noch 9 Patienten (34,6%) ohne klinische Progredienz der zerebralen Metastasierung. Nach 6 Monaten waren es noch 4 (15,3%) und nach 9 Monaten 2 (7,6%). Nach 12, 18 und 24 Monaten war kein Patient dieser Gruppe progressionsfrei.

	3 Monate		6 Monate		9 Monate		12 Monate		18 Monate		24 Monate	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>CR</b>	1	3,8	1	3,8	1	3,8	0	0	0	0	0	0
<b>PR</b>	5	19,2	3	11,5	1	3,8	0	0	0	0	0	0
<b>SD</b>	3	11,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>PD</b>	4	15,4	3	11,5	3	11,5	1	3,8	1	3,8	0	0
<b>Tod</b>	9	34,6	17	65,4	21	80,8	24	92,3	25	96,2	26	100
<b>n/a</b>	4	15,4	2	7,7	0	0	1	3,8	0	0	0	0
<b>Gesamt</b>	26	100	26	100	26	100	26	100	26	100	26	100

Tab. 24: Lokale Tumorkontrolle in Gruppe 5 nach 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten

### 3.6.6. Symptomkontrolle

Bei 9 Patienten (34,6%) wurde eine gleichbleibende, stabile Symptomatik dokumentiert, bei 9 Patienten (34,6%) eine partielle Verbesserung. Nur 2 Patienten (7,7%) schilderten eine komplette Remission der Symptome. Etwa Dreiviertel der Patienten hatten somit nach Strahlentherapieende zumindest eine stabile Symptomatik.

### 3.6.7. Kognitives Defizit

In dieser Gruppe berichteten nur 2 von 26 (7,7%) Patienten kognitive Verschlechterungen und Konzentrationsstörungen nach der Ganzhirnbestrahlung.

---

3.7. GRUPPE 6: 2. GANZHIRN-/  
MENINGEUSESCHÄDEL-BESTRAHLUNG  
ABGEBROCHEN

---

### 3.7.1. Abweichende Häufigkeiten

Die Mehrzahl der Patienten mit einer abgebrochenen Zweitbestrahlung waren Männer im Alter von 50 Jahren mit einem KPS von  $\leq 80$  und hauptsächlich Bronchialkarzinomen (SCLC) als Histologie. Alle Patienten dieser Gruppe wiesen zu Beginn der GHB eine Progredienz der extrakraniellen Metastasen und mindestens vier Hirnmetastasen auf. Großhirn und Kleinhirn waren immer betroffen. Diese Patientengruppe war häufig systemisch vortherapiert.

### 3.7.2. Fraktionen- und Dosisschema der Strahlentherapie

Die Bestrahlungsgesamtdosis lag zwischen 15 Gy und 28 Gy. Die Gruppe wurde mit einer mittleren Einzeldosis von 2,2 Gy und einer mittleren Gesamtdosis von 23,1 Gy bestrahlt. Der Abbruch der Strahlentherapie erfolgte in dieser Gruppe im Vergleich zu den Vorgruppen erst bei einer höheren Gesamtdosis.

Schemata	Fallanzahl	Prozent
15 Gy = 3 Gy x 5 Fraktionen	1	25%
23,4 Gy = 1,8 Gy x 13 Fraktionen	1	25%
26 Gy = 2 Gy x 13 Fraktionen	1	25%
28 Gy = 2 Gy x 14 Fraktionen	1	25%
<b>Gesamt</b>	4	100%

Tab. 25: Übersicht zu den verschiedenen Bestrahlungsfraktionen, die innerhalb Gruppe 6 zur Anwendung kamen

### 3.7.3. Abbruch

Alle Patienten verstarben innerhalb des ersten Monats nach Strahlentherapieabbruch.

---

### 3.8. GRUPPE 7: PROPHYLAKTISCHE GANZHIRNBESTRAHLUNG

---

#### **3.8.1. Abweichende Häufigkeiten vom Gesamtkollektiv**

Die prophylaktische GHB erfolgte bei eher älteren Patienten mit einem mittleren Alter von 67 Jahren in gutem bis sehr gutem Allgemeinzustand (KPS 70 bis 100). Die Strahlentherapie wurde nur bei Patienten durchgeführt, die ein kleinzelliges Bronchialkarzinom als Primärtumor hatten. Dieser war selten progredient zum Zeitpunkt der GHB. Auch extrakranielle Metastasen wiesen die Patienten eher selten auf. Ohne Hirnmetastasen waren die behandelten Personen ohne Symptome.

#### **3.8.2. Fraktionen- und Dosisschema der Strahlentherapie**

Alle Patienten dieser Gruppe erhielten dasselbe Bestrahlungsschema mit einer Gesamtdosis von 30 Gy mit 15 Fraktionen à 2 Gy.

#### **3.8.3. Gesamtüberleben**

Bei der Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben der 10 Patienten ergab sich ein Mittelwert von  $17,635 \pm 3,253$  Monaten ( $76,63 \pm 14,14$  Wochen) mit einem 95%-KI von 11,259 bis 24,011 Monate ( $48,92$  bis  $104,33$  Wochen) und ein Medianwert von  $16,175 \pm 1,663$  Monate ( $70,29 \pm 7,23$  Wochen) mit einem 95%-KI von 12,915 bis 19,436 Monate ( $56,12$  bis  $84,45$  Wochen).

12 Monate nach Strahlentherapie waren noch sieben (70%) am Leben, nach 24 Monaten noch drei Patienten (30%). Der am längsten überlebende Patient verstarb etwa 36 Monate und somit 3 Jahre nach der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung.

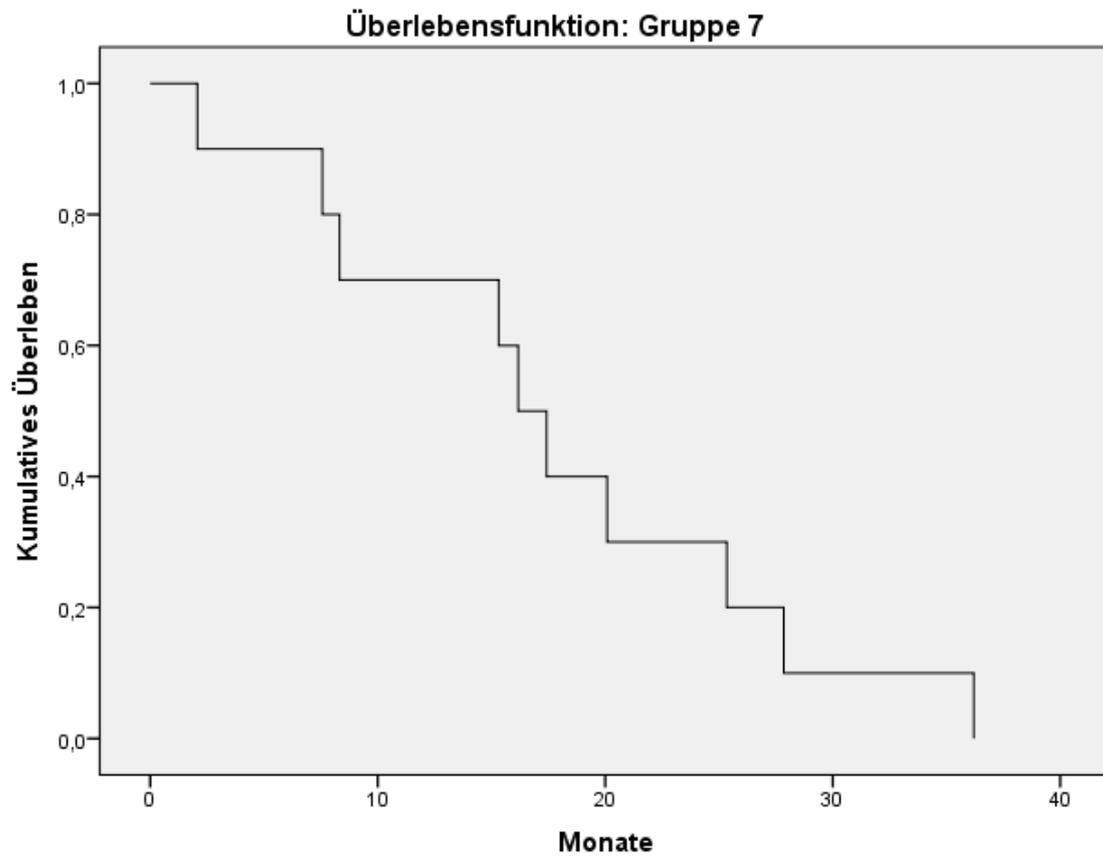


Abb. 26: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens innerhalb Gruppe 7 (mittel = 17,635 Monate, median = 16,175 Monate)

### 3.8.4. Progressionsfreies Überleben

Bei der Kaplan-Meier-Analyse für das progressionsfreie Überleben wurde in dieser Gruppe mit 10 Patienten ein Patient zensiert. Es ergab sich ein Mittelwert von  $13,785 \pm 3,597$  Monaten ( $59,9 \pm 15,63$  Wochen) mit einem 95%-KI von 6,735 bis 20,835 Monaten (29,27 bis 90,53 Wochen) und ein Medianwert von  $13,611 \pm 11,935$  Monaten ( $59,14 \pm 51,86$  Wochen) mit einem 95%-KI von 0 bis 37,00 Monate (0 bis 160,79 Wochen).

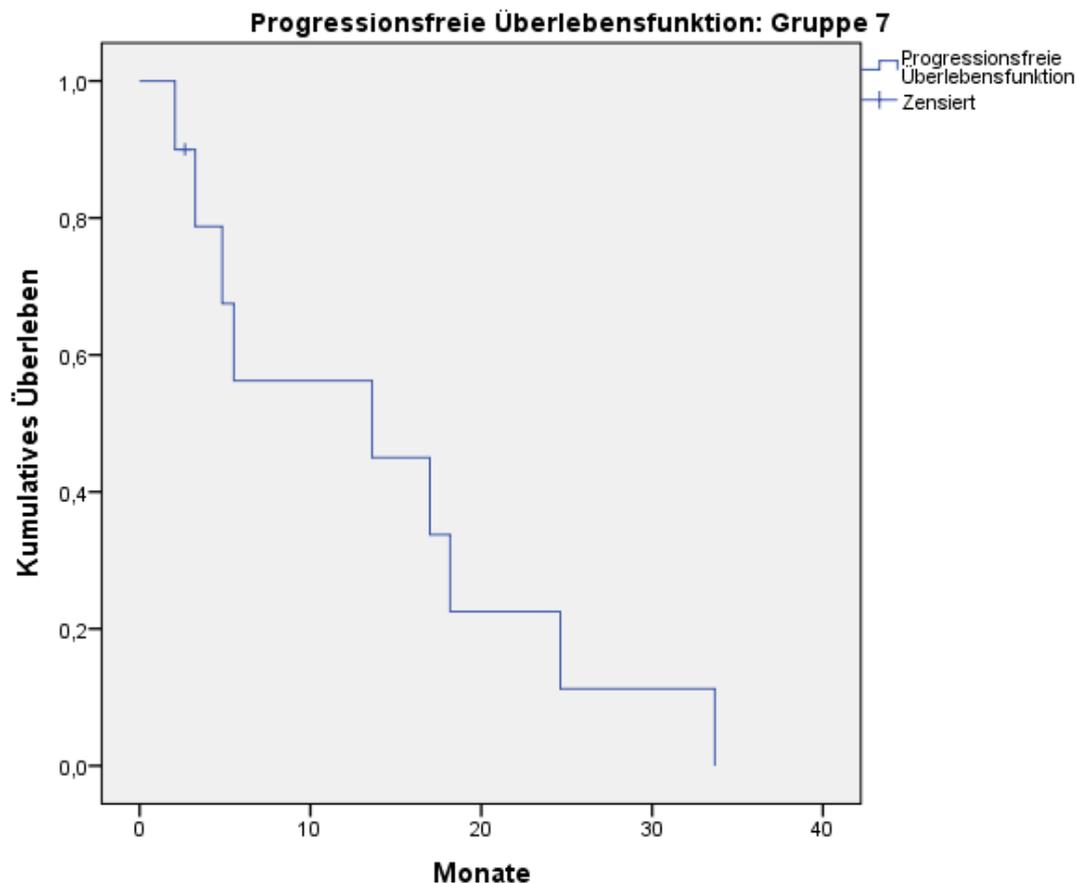


Abb. 27: Progressionsfreies Überleben in Gruppe 7 (mittel = 13,785 Monate, median = 13,611 Monate)

### 3.8.5. Lokale Tumorkontrolle

Zu den jeweiligen Kontrollterminen nach drei Monaten zeigten acht Patienten (80%) keine Progredienz der zerebralen Metastasierung. Nach sechs und neun Monaten waren es noch sechs (60%), nach 12 Monaten vier (40%) und nach 18 Monaten zwei (20%). Als Langzeitüberlebender war nach 24 Monaten noch ein Patient ohne Progress.

	3 Monate		6 Monate		9 Monate		12 Monate		18 Monate		24 Monate	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>CR</b>	8	80,0	5	50,0	6	60,0	4	40,0	2	20,0	1	10,0
<b>PR</b>	0	0	1	10,0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>SD</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>PD</b>	1	10,0	2	20,0	1	10,0	3	30,0	3	30,0	3	30
<b>Tod</b>	1	10,0	1	10,0	3	30,0	3	30,0	5	50,0	6	60,0
<b>n/a</b>	0	0	1	10,0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Gesamt</b>	10	100	10	100	10	100	10	100	10	100	10	100

Tab. 26: Lokale Tumorkontrolle in Gruppe 7 nach 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten

### 3.8.6. Symptomkontrolle

Die Mehrheit dieser kleinen Patientengruppe (8, 80%) war auch nach GHB symptomfrei. Lediglich zwei Patienten (20%) entwickelten Symptome in Form von neurologischen Defiziten nach der Strahlentherapie.

### 3.8.7. Kognitives Defizit

In dieser Gruppe waren keine kognitiven Defizite nach der Ganzhirnbestrahlung dokumentiert.

## 4. DISKUSSION

---

---

### 4.1. GESAMTKOLLEKTIV

---

Die Ganzhirnbestrahlung ist eine weltweit anerkannte Therapiemöglichkeit bei Metastasierung im Bereich des Gehirns. Insbesondere bei Vorliegen von multiplen (mehr als drei) Hirnmetastasen gehört sie derzeit zur nichtkonservativen Behandlungsoption der Wahl [46]. In den letzten 5 Jahren haben der klinische Umgang und das Verständnis von Hirnmetastasen einen grundlegenden Wandel erfahren. Die Beachtung der Heterogenität der Betroffenen sowie die Weiterentwicklung der systemischen Therapieoptionen haben hierzu den größten Teil beigetragen [5]. Die Besonderheit dieser retrospektiven Studie ist zum einen die große Fallzahl der Patienten (641) und zum anderen die unizentrische Anlage (Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg). Vorhergehende Veröffentlichungen mit einem großen Patientenkollektiv zu dieser Studienthematik sind mehrheitlich multizentrisch angelegt [87, 92, 93]. Die unizentrischen Studien hingegen weisen meist eine kleinere Fallzahl von ungefähr 100-150 Patienten auf [42]. Weiterer Vorteil dieser Arbeit ist der eher kurze Erfassungszeitraum von 2005-2011 mit ähnlichen Therapieschemata über die gesamte Zeitspanne. Außerdem wurden bei der Datenerhebung die verschiedenen Therapiekombinationen von GHB mit oder ohne Resektion, Radiochirurgie oder anderen stereotaktisch-fraktionierten Bestrahlungsverfahren und systemischer Therapie berücksichtigt. Als Nachteil hingegen kann die retrospektive Anlage und die alleinige Datenerhebung durch nur einen Beobachter gesehen werden. Da die Erstellung und Analyse anhand der vorhandenen Patientendaten erfolgte, sind die zusammengetragenen Informationen unvollständig und nicht standardisiert. Des Weiteren berücksichtigt diese Arbeit nur Hirnmetastasen, die auch einer Behandlung, in diesem Falle einer GHB, zugeführt wurden und lässt somit keine allgemeinen Rückschlüsse auf Hirnmetastasen zu.

Bei der Literaturrecherche fanden sich bestätigende Daten für das mediane Zeitintervall zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und Hirnmetastasen, wobei die Freiburger Patienten eine mittlere Zeitspanne von etwa 30 Wochen aufwiesen [27]. Eine Rolle spielt

hierbei das diagnostische Verfahren zur Erkennung von Hirnmetastasen. Bei Patienten mit einer singulären Hirnmetastase in der CT sollte zum Ausschluss von multiplen Läsionen eine MRT erfolgen. Die MRT ist das sensiblere Verfahren beim Diagnostizieren von Hirnmetastasen und von entscheidender Bedeutung bei der Therapiewahl je nach Anzahl der Hirnmetastasen. In der Vergangenheit wurden im Rahmen der CT-Untersuchungen nur bei 50% multiple Läsionen beschrieben, durch das MR-Verfahren ist der Anteil auf Zweidrittel bis Dreiviertel angestiegen [16].

Die internationale und multidisziplinäre Arbeitsgruppe zu „Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases“ (RANO-BM) hat eine neue Klassifikation zur Einteilung und Progressionseinschätzung von Hirnmetastasen entwickelt, die klinische Anwendung bei der Behandlung von Hirnmetastasen finden soll. Hierbei erfolgt eine Unterteilung nach „target“ und „non-target lesion responses“, Einsatz von Corticosteroiden und dem klinischen Status. Klassifiziert werden: complete response, partial response, stable disease, progressive disease. Messgrundlage ist eine kontrastmittelaufnehmende Läsion mit einer Mindestlänge von 10 mm in einer Dimension, wobei diese über mindestens zwei axiale Schichten sichtbar sein muss (Schichtdicke  $\leq 5$  mm) [45]. Diese Klassifikation kann in der Zukunft durch globale Standardisierung zu einer besseren Vergleichbarkeit beitragen und wird eine wichtige Rolle bei der Verlaufskontrolle spielen.

---

#### 4.2. 1. GANZHIRNBESTRAHLUNG

---

Die Ganzhirnbestrahlung ist eine Therapie, die bei den Patienten mit Hirnmetastasen zu einer Verbesserung der Lebensqualität beiträgt, indem sie die Symptome zumindest zeitweise positiv beeinflusst oder sogar völlig kontrolliert. In vergangenen Studien verstarben Patienten mit Hirnmetastasen ohne Therapie meist an diesen Läsionen nach einer medianen Überlebenszeit von 1 Monat, bei konservativer Behandlung mit Corticosteroiden nach zwei Monaten [20, 104].

Die Radiation Therapy Oncology Group überwachte großangelegte Studien über mehrere Institute, um eine bestmögliche Empfehlung für Fraktionierung sowie Bestrahlungsdosierung zu finden. Einen einheitlichen Konsensus diesbezüglich gibt es jedoch bisher noch nicht [20]. Von der RTOG wurden vier Studien (6901, 7361, 7606, 7916) mit verschiedenen Bestrahlungsschemata zwischen 20 Gy und 50 Gy konzipiert, die innerhalb ein bis vier Wochen appliziert wurden. Man beobachtete ein medianes Überleben zwischen 15 und 21 Wochen, ohne parallele Behandlung mit Chemotherapie [25]. Nach dem Freiburger Bestrahlungsschema wurden die Patienten hauptsächlich bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy oder 35 Gy bestrahlt in Fraktionierungen von 3 Gy beziehungsweise 2,5 Gy. Dies entspricht im Wesentlichen den Protokollen der RTOG-Studien, wobei die mediane Überlebenszeit über der in den vorgestellten RTOG-Studien lag, was als positiv für die hiesigen Bestrahlungsschemata gewertet werden könnte.

Im Hinblick auf das mediane Überleben beschrieb ein amerikanischer Autor zusammenfassend für diverse randomisierte Studien eine relativ unveränderte Zeit von 4 Monaten, unabhängig von der Therapie. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei etwa 20% [10]. Andere Arbeiten hingegen bestätigten den lebensverlängernden Effekt der Ganzhirnbestrahlung, wonach diese das mediane Überleben auf 3 bis zu 6 Monaten verbesserte. Die Todesursache war bei über 50% der bestrahlten Patienten der systemische Progress der Tumorerkrankung [27, 29, 30, 50, 73, 85]. Die Studie einer brasilianischen Arbeitsgruppe, mit einem Beobachtungszeitraum von etwa 10 Jahren, beinhaltet 270 Patienten mit Primärtumoren hauptsächlich in Lunge und Brust. Sie eignet sich daher als Vergleichsstudie, da sie ähnliche Bestrahlungsschemata und die gleichen Endpunktberechnungen verwendete. Das Gesamtüberleben wird mit einem Medianwert

von 4,6 Monaten zusammengefasst. Die Überlebensraten nach einem Jahr lag bei 24%, nach zwei Jahren bei 9,4% [78]. Eine ähnlich zusammengesetzte Vergleichsstudie stellt die von Hoskin et al. (1990) dar, mit 80 weiblichen und 84 männlichen Studienteilnehmern. Hauptprimarius bildeten Bronchial- und Mammakarzinome. Der Medianwert für das Gesamtüberleben betrug 112 Tage und die Ein-Jahresüberlebensrate 15% [37]. Die Gesamtpopulation hatte bei Gaspar et al. (1997) eine mediane Überlebenszeit von 4,4 Monaten, wobei die Mehrheit der Patienten (1011) mit einem KPS > 70 4,9 Monate überlebten und Patienten mit KPS < 70 nur 2,3 Monate [29].

Bei der vorliegenden Arbeit resultierte eine mittlere Überlebenszeit von 11,4 Monaten und eine mediane von 5,6 Monaten, berechnet als Zeitdifferenz zwischen Strahlentherapiebeginn und Tod. Nach einem Jahr lag die Überlebensrate bei 27%, nach zwei Jahren bei 12%. Diese ermittelten Werte liegen im oberen Bereich der Vergleichsergebnisse aus der Literatur und können somit als sehr positiv bewertet werden. Eine mögliche Erklärung hierfür kann der Zeitraum sein, da die angeführten Studien alle etwa 10-15 Jahre vor dem Beobachtungszeitraum dieser Arbeit liegen. In der Zwischenzeit gab es neue Fortschritte, insbesondere in der systemischen Therapie bestimmter Subgruppen, zur besseren Kontrolle der extrakraniellen Erkrankung, die wie bereits erwähnt, einen limitierenden Faktor für die Überlebenszeit darstellt. Dementsprechend wurde in einer multizentrischen Analyse der Behandlungserfolg der GHB zwischen 1983 und 1989 mit 2005 bis 2009 verglichen und es zeigte sich eine Verbesserung der 1-Jahres-Überlebensrate von 15% auf 34% [61].

Speziell bei Brustkrebs ermittelte eine schwedische Arbeitsgruppe im Median einen Zeitabschnitt von 33 Monaten zwischen der Erstdiagnose Brustkrebs bis zu dem Auftreten von Metastasen im zentralen Nervensystem. Das mediane Überleben lag hier bei 5 Monaten nach der Diagnose der Hirnmetastasen [27].

Längere Überlebenszeiten in anderen Studien können verursacht sein durch eine besondere Zusammensetzung der Studienpopulation wie in den folgenden Veröffentlichungen [40]. Die Zusammenfassung der Ergebnisse von elf verschiedenen Instituten von Sperduto et al. (2010) ergab eine totale mediane Überlebenszeit von 7,23 Monaten [88]. Die bessere Überlebenszeit im Vergleich zur örtlichen Studie kann möglicherweise über die Ausschlusskriterien erklärt werden, da nur neu diagnostizierte Hirnmetastasen untersucht wurden und nicht wiederaufgetretene Läsionen mit Vorbehandlung, die auf einen bereits

längeren Krankheitsverlauf hinweisen. Selektion des Patientenkollektivs kann bessere Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben in anderen Studien begründen. Selektionsvorteile können beispielsweise die Vortherapie, eine geringere Anzahl an Hirnmetastasen oder ein besserer Allgemeinzustand sein. Auch eine andere Art der Endpunktberechnung kann Ursache für einen Bias sein [4]. Besonders Studien mit nur singulären Hirnmetastasen weisen bessere Überlebensraten auf [95]. Grund hierfür ist die Behandlung mittels Resektion und stereotaktischer Radiochirurgie, die in diesem Fall als Behandlung eingesetzt werden können.

Trotz multimodaler Therapie bleibt die Wahrscheinlichkeit der Langzeitkontrolle von Hirnmetastasen auch nach einer neuen Übersichtsarbeit eher gering [46]. Randomisierte Studien zeigten in der Vergangenheit ungeachtet der Histologie eine lokale Tumorkontrolle von 0-14% ein Jahr nach Bestrahlung [76]. In dieser Arbeit sank die Tumorkontrolle von 45% nach 3 Monaten ohne klinischen Progress auf 13,3% nach 12 Monaten und lag somit auch hier im oberen Bereich der Vergleichswerte aus der Literatur. Langfristig gesehen waren nach 24 Monaten nur noch 6,5% ohne Progress. Das hier untersuchte Patientenkollektiv zeigte eine progressionsfreie Überlebenszeit von etwa 9 Monaten als Mittelwert und 4 Monaten als Medianwert. Aktuellere Studien konnten inzwischen beweisen, dass die einschichtige Darstellung der Gesamtüberlebenszeit nicht mehr zeitgemäß ist, da die medianen Überlebenszeiten in Anhängigkeit von der Primärtumor-Diagnose von 2-25 Monaten stark variieren [89]. Ein Grund hierfür ist die Erkenntnis, dass die zielgerichtete systemische Therapie, einschließlich der Immuntherapie und der sogenannten „targeted therapy“ (z. B. monoklonale Antikörper) sich als zunehmend effektiv gegenüber den Hirnmetastasen zeigt. Sie sollte daher als frühe Therapieoption bei sensitiven Tumorentitäten berücksichtigt werden [46]. Gleichzeitig ist diese Auswirkung ein Erklärungsmodell für die Verbesserung der Langzeitüberlebensraten. Mittels der modernen Therapieverfahren kann auch die Primärtumorerkrankung als überlebenszeitbegrenzenden Größe mit mehr Erfolg kontrolliert werden.

Eindeutige Richtlinien für ein bestimmtes Bestrahlungsschema gibt es bisher noch nicht. Der Einfluss von Histologie auf die lokale Remissionsrate und das progressionsfreie Überleben sollten jedoch bei der Therapieplanung berücksichtigt werden [59]. Auch wenn sich das Gesamtüberleben nicht entscheidend verändert, so konnten Studien belegen, dass die lokale Tumorkontrolle mit einer Eskalation der Bestrahlungsdosis verbessert werden kann [62].

Metastasen im Bereich des Gehirns sind meistens symptomatisch. Ein Großteil der Patienten entwickelt im Laufe der Erkrankung früher oder später neurologische Symptome [41]. Schwindel, Kopfschmerz, Paresen sowie motorische Einschränkungen waren die Hauptbeschwerden, unter denen die Patienten in der vorliegenden Arbeit vor Beginn der Ganzhirnbestrahlung litten (jeweils 20-25%). Damit werden die bereits in der Vergangenheit beschriebenen vorherrschenden Symptome in der vorliegenden Arbeit bestätigt [69, 85]. Neben der Überlebenszeitverlängerung ist somit auch die Verbesserung der Symptomkontrolle ein angestrebtes Behandlungsziel.

Die Auswertungen der Vergangenheit berichten im Allgemeinen eine Linderung der Symptome nach GHB bei einem Großteil der behandelten Patienten [27, 84]. Nach der GHB wurde bei 75-80% ein stabiler oder sogar ein verbesserter neurologischer Status verzeichnet [10]. Bei der örtlichen Studie waren es über 80% der Patienten, bei denen nach Beendigung der Strahlentherapie mindestens eine gleichbleibende oder verbesserte Symptomatik dokumentiert wurde. Zur Evaluation der Symptomkontrolle wurde eine vierteilige Skala benutzt: CR - komplette Remission, PR - Teilremission, SD - stabile Situation, PD – progrediente Beschwerden. Eine komplette Remission lag nur vor bei vollständiger Rückbildung aller Symptome ohne Neuauftreten weiterer Symptome. Hier berichteten etwa 41% sogar eine komplette Remission. Einige Symptome lassen sich besser beeinflussen als andere. Während sich besonders die Kopfschmerzen gut durch Strahlentherapie kontrollieren lassen, ist dies bei Symptomen wie Verwirrtheit und motorischer Schwäche schwieriger. In ihrer Gesamtheit jedoch fand auch eine britische Arbeitsgruppe ein Therapieansprechen der Symptome bei etwa 70% [37]. Dieser positive Effekt der zumindest vorübergehenden Beschwerdebesserung und -kontrolle korreliert eng mit den progressionsfreien Überlebensintervallen und spielt eine entscheidende Rolle bezüglich der Lebensqualität der Tumorpatienten.

Die Häufigkeit von kognitiven Defiziten nach Ganzhirnbestrahlung bleibt unbekannt. In der Vergangenheit wurde sie allerdings eher überschätzt. Man geht bei den konventionellen Bestrahlungsschemata von moderaten Zahlen aus [20]. Der Prozentsatz von 11% der Langzeitüberlebenden (>12 Monate), die in einer oft zitierten Arbeit nach der Bestrahlung eine Demenz aufweisen, scheint hoch. Diese Patienten waren jedoch alle mit ungewöhnlich hohen Bestrahlungsdosen behandelt worden. Die vergleichbare Gesamtbestrahlungsdosis zwischen 25 und 39 Gy war in tägliche Fraktionierungen von 3 bis 6 Gy aufgeteilt. Bei Fraktionierungen von maximal 3 Gy wurden keine kognitiven

Defizite verzeichnet [24]. Weitere gegenwärtige Vergleichsstudien von Radiochirurgie zur Kombinationstherapie mit GHB ergaben in der zweiten Gruppe ein höheres Risiko für kognitive Defizite. Bei der einen Studie waren nach drei Monaten kognitive Defizite bei 63,5% (Radiochirurgie) vs. 91,7% (Kombination mit GHB) zu verzeichnen [14]. Die zweite Arbeit beschrieb nach vier Monaten eine kognitive Verschlechterung bei 24% (Radiochirurgie) vs. 52% (Kombination mit GHB) [18]. Eine Arbeit zur Leukenzephalopathie zeigte bei der Kombinationstherapie von Radiochirurgie und GHB das Auftreten bei 36 von 37 Patienten (97,3%) gegenüber lediglich einem Patienten bei der alleinigen Radiochirurgie. In welchem Zusammenhang diese Erscheinung mit Kognition und Lebensqualität steht, ist bisher jedoch noch nicht klar und muss anhand prospektiver Studien erörtert werden [48].

In der Klinik für Strahlenheilkunde des Universitätsklinikums Freiburg wurden die Patienten mehrheitlich mit Einzeldosen von 2,5 Gy und 3 Gy bestrahlt. Auch wenn keine spezielle neuropsychologische Testung zur Verlaufskontrolle erfolgte, so konnten anhand der medizinischen Daten lediglich bei 14 Patienten und somit nicht einmal bei 3% kognitive Verschlechterungen beziehungsweise Konzentrationsstörungen nach Ganzhirnbestrahlung verzeichnet werden. Mit der zunehmenden Besserung der medianen Langzeitüberlebensdaten über 6 Monate hinaus, treten simultan mehr Pat. in das kritische Zeitintervall ein, indem sich kognitive Defizite post-Bestrahlung bemerkbar machen können. Neuere Bestrahlungskonzepte mit Aussparung der hippokampalen Strukturen und Dosisescalation bei multiplen HM haben das Ziel, das Risiko des Auftretens kognitiver Defizite zu minimieren. Neben einer günstigen lokalen Tumorkontrolle verspricht es einen verminderten kognitiven Abbau. Erste Daten hierzu bestätigen dies und zeigen nach einer medianen Verlaufskontrolle von 40 Wochen eine lokale Tumorkontrollrate von 73% mit einer 1-Jahres-Progressionsfreienüberlebensrate von 45,3% sowie einer 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 60% [64, 74]. Ein weiterer hoffnungsvoller Ansatz ist die zusätzliche, medikamentöse Therapie mit Antidementiva (Bsp. Memantin), bei der auch erste positive Daten vorliegen [15].

Prognostische Faktoren sind Faktoren, die sich positiv auf das Überleben auswirken. Bereits in den achtziger Jahren wurden zum Beispiel ein Karnofsky Index  $\geq 70\%$  (KPS 70-100), der Primärtumor Status (nicht vorhanden oder völlig kontrolliert), das Alter ( $< 60$  Jahre) und den Grad der Metastasierung (beschränkt auf das Gehirn) als prognostische Faktoren identifiziert. Patienten, die alle vier dieser Eigenschaften aufwiesen, zeigten das

beste Überleben von 200 Tagen und länger (52%). Im Gegenzug waren es in der Gruppe ohne diese vier vorteilhaften Faktoren nur 8%, die mindestens 200 Tage überlebten [25]. Diese prognostischen Faktoren werden auch in der Veröffentlichung von Siker et al. (2007) bestätigt [83]. Zu den in der RPA-Klassifikation ermittelten prognostisch günstigen Faktoren gehörten ein guter Allgemeinzustand ( $KPS \geq 70$ ), kontrollierter Primärtumor, Alter unter 65 Jahren und ausschließliche Metastasenlokalisation im Gehirn [29]. Diese Einteilung sollte jedoch nicht für Patienten mit vier oder mehr Hirnmetastasen zur Überlebensschätzung herangezogen werden [54]. Vor kurzem wurde eine Studie (n=991) zu GHB bei multiplen HM veröffentlicht, welche folgende Subgruppen für ein verkürztes Leben identifizierte: höheres Alter ( $> 65$  Jahre), niedriger KPS, keine Resektion und Patienten mit gastrointestinalen, urogenitalen oder pulmonalen Tumoren im Vergleich zu Brusttumoren [99]. Vergleichbare prognostische Faktoren wurden auch in weiteren Studien bestätigt, insbesondere die Rolle des Primärtumors [55]. Diesbezüglich dokumentierte eine Arbeit auch den Einfluss des vorgeschlagenen GPA-Scores, indem sie die Überlebenszeiten tumorspezifisch aufschlüsselte und eine große Streubreite zwischen den verschiedenen Tumordiagnosen sowie auch innerhalb einer Tumorentität darlegte [89]. Bei Patienten mit solitären Hirnmetastasen wurden für die Kombinationstherapie der chirurgischen Resektion plus Ganzhirnbestrahlung gegenüber der alleinigen Ganzhirnbestrahlung eindeutige Überlebensvorteile im Rahmen von randomisierten prospektiven Studien belegt [68, 79].

Bei den Freiburger Patienten konnten die Parameter Allgemeinzustand (KPS), Alter, Anzahl der Hirnmetastasen, chirurgische Resektion vor GHB sowie extrakranielle Metastasen als ausschlaggebend für das Überleben anhand univariater Analyse ermittelt werden. Die multivariate Analyse der Faktoren demonstrierte einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben bei einem  $KPS \leq 70$ ,  $\text{Alter} \geq 71$  Jahren, Malignes Melanom als Primärtumor, drei, vier und mehr Hirnmetastasen, extrakranielle Metastasen in beiden angeführten Lokalisationsgruppen (Lunge/Leber/Knochen und andere) als auch das Fehlen einer chirurgischen Resektion vor der GHB. Dementsprechend ist eine individuelle Therapieplanung der Patienten sehr wichtig. Vortherapiemöglichkeiten mittels Resektion sollten insbesondere bei größeren und gut zugänglichen Läsionen ausgeschöpft werden. Bei kleineren, bis zu drei HM, ist die (vorgeschaltete) Radiochirurgie in Betracht zu ziehen. Mittels systemischer Therapie kann, wie bereits mehrfach erwähnt, das Überleben über die extrakranielle Erkrankungskontrolle entscheidend beeinflusst werden.

Kein prognostischer Faktor im eigentlichen Sinne, nichtsdestotrotz ein wesentlicher Faktor im Bereich der Tumorthherapie ist die insbesondere patientenbedeutsame „Lebensqualität“. Der „Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life“ (SEIQoL) ist ein kürzlich entwickelter Fragebogen zur Lebensqualität, um die ökonomische und praktische Überwachung von Tumorpatienten während verschiedener Erkrankungsstadien zu verfolgen. Zu den wichtigsten Bausteinen gehören nach den Ergebnisse die „physische Gesundheit“ gefolgt von „emotionalem Wohlergehen“ und „Familie“. Männer zeigten im Vergleich zu Frauen eine höhere Lebensqualität [9]. Diese Beobachtungen stellen Faktoren dar, die zwar nicht in der Lage sind, die Überlebenszeiten direkt zu verbessern, können jedoch indirekt einen großen Einfluss auf den individuellen Verlauf und die Qualität der beschriebenen Überlebenszeiten haben.

---

#### 4.3. 1. MENINGELOSESCHÄDEL-BESTRAHLUNG

---

Meningeosis carcinomatosa (MC) ist eine diffuse Aussaat von malignen Zellen im Bereich der Leptomeningen [28]. Die MC tritt bei etwa 1-5% der Patienten mit einer systemischen Tumorerkrankung, bevorzugt bei Primärtumoren vor allem in Brust und Lunge, auf [17, 35].

Frühere Studien zeichnen ein medianes Gesamtüberleben von 2-3 Monaten für Patienten nach alleiniger Ganzhirnbestrahlung bei intrakraniellen leptomeningealen Metastasen [28, 49]. Ohne weitere Therapie liegt das mediane Überleben etwa zwischen 4 und 6 Wochen [11]. Mit der entsprechenden Therapie ist eine Verbesserung des Gesamtüberlebens bei guter Prognose bis zu 6 Monaten möglich [11, 17].

Die Studie von Gani et al. (2012) zu Patienten mit MC unter Meningeose-Bestrahlung (MSB) zeigte einen medianen Altersdurchschnitt von 57 Jahren, 81% waren weiblich und 19% männlich. Strahlentherapie erfolgte hauptsächlich in 10 x 3 Gy und 14 x 2,5 Gy. Die Primärtumoren befanden sich in Brust und Lunge, das mediane Gesamtüberleben lag bei 8,1 Wochen mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 15% [28]. In einer zweiten Studie mit mehr Patienten fanden sich ähnliche Ergebnisse. Das mediane Alter lag bei 59 Jahren, die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 3,0 Monate [49]. Chuang et al. (2008) zeigte, dass sich die Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit MSB mit 5,6 Wochen zu denen ohne MSB mit 2,9 Wochen nicht signifikant unterschied [21].

In der vorliegenden Arbeit konnte für Patienten, die eine vollständige Meningeoseschädel-Strahlentherapie erhielten eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 3,2 Monaten dokumentiert werden. Nach einem Jahr waren noch etwa 14% der Behandelten am Leben, nach zwei Jahren waren es zirka 5%. Wie in den zuvor genannten Studien war auch hier der Geschlechterquotient mit 60% zum weiblichen Anteil hin verschoben. Ob es hierfür eine bestimmte Ursache gibt, ist bisher nicht bekannt. Die Histologie des Primärtumors zeigte bei der univariaten Analyse signifikante Ergebnisse in Bezug auf die Überlebenszeit (Logrank  $p = 0,026$ ). Patienten mit Mamma-Karzinom überlebten mit 4,1 Monaten am längsten. Eine Beobachtung die sich auch auf andere GHB-Schemata übertragen lässt und sicherlich ebenfalls mit der besseren extrakraniellen Tumorkontrolle und den systemischen

Therapiemöglichkeiten in Zusammenhang steht. Die Meningeosis carcinomatosa bleibt jedoch weiterhin ein negativer prognostischer Faktor. Da die Aussaat häufiger disseminiert als lokalisiert vorliegt, erscheint ein möglicher systemischer Therapieansatz erstrebenswerter als die erweiterte Form der GHB.

---

#### 4.4. 2. GANZHIRNBESTRAHLUNG

---

Bisher gibt es noch keine einheitlichen Richtlinien für die Therapie von Patienten, die auf eine erneute Behandlung bei rezidivierenden Hirnmetastasen angewiesen sind [3]. Ziel einer Re-Bestrahlung ist die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und/oder die Verbesserung der Lebensqualität.

Eine ausführliche Studie von Wong zu 86 Patienten, die eine zweite Ganzhirnbestrahlung bei rezidivierenden Hirnmetastasen erhielten, ermittelte ein medianes Alter von 58 Jahren bei der Re-Bestrahlung. Hauptprimarii waren Lunge und Brust mit jeweils 36%. Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose des Tumors und der Hirnmetastasen betrug im Median 15 Monate. 66% der Patienten wiesen multiple Hirnmetastasen (>1) auf, 70% der HM befanden sich supratentoriell. Bei 58% wurden außerdem extrakranielle Metastasen gefunden. Die mediane Gesamtbestrahlungsdosis der zweiten GHB lag bei 20 Gy (überwiegende Fraktionierung in 10 Fraktionen). Nach der Strahlentherapie wurde bei 27% ein vollständiger, bei 43% ein partieller Rückgang der Symptome dokumentiert, bei 29% eine stabile Situation. Das mediane Gesamtüberleben nach der zweiten Bestrahlung war 4 Monate. Die Ein-Jahresüberlebensrate war 14%. Nach 18 Monaten waren noch 11% der Patienten am Leben, sofern keine extrakranielle Metastasen vorlagen sowie 4% (nach 12 Monaten) und 0% (nach 18 Monaten) bei extrakraniellen Metastasen. Bei der univariaten Analyse waren folgende Parameter signifikant: keine extrakraniellen Metastasen; 1 vs. > 1 HM; > 20 Gy Gesamtdosis. Bei der multivariaten Analyse war nur die Strahlendosis signifikant [100].

Bei einer weiteren Studie mit dem gleichen Studiengegenstand lag das mediane Alter bei 56,5 Jahre. Lunge und Brust waren ebenfalls die Haupthistologien mit 71% und 24%. Die lokale Tumorkontrolle nach der 2. GHB zeigte bei 31% PR, bei 27% SD und bei 32% PD. Das mediane Gesamtüberleben hatte mit 4,1 Monate einen nahezu identischen Wert. Ein guter Allgemeinzustand entsprechend Performance Status 0-1 (nach Weltgesundheitsorganisation, WHO) war das entscheidende Kriterium für ein längeres Überleben [77]. Eine dritte Studie zu Thema beschrieb ein leicht besseres medianes Überleben von 5 Monaten [23]. Alle drei vorgestellten Studien zeigten prinzipiell ähnliche Ergebnisse. Eine der aktuellsten Arbeiten schlüsselt das mediane Gesamtüberleben von 5,3

Monaten nach Zweitbestrahlung verschieden auf. In Abhängigkeit des KPS  $\leq$  /  $\geq$  70 lag das mediane Überleben zwischen 2,2 und 11,4 Monaten. Mit steigendem Schweregrad der vorliegenden Symptome bei Bestrahlungsbeginn bewegte sich die Überlebenszeit zwischen 2,2 und 4,8 Monaten [2].

Besonders die erste Studie ist gut mit den in dieser Arbeit präsentierten Ergebnissen vergleichbar in Bezug auf das mediane Alter bei der Re-Bestrahlung (58,5 Jahre) und die Primärtumoren Lunge (65%) und Brust (15%). Ursache für diese beiden vorherrschenden Tumorentitäten scheint zum einen die generelle Häufigkeitsverteilung unter den Tumoren und zum anderen die eher günstige Überlebensprognose (Ausnahme SCLC) dieser beiden Typen zu sein. Die Zeit zwischen Primärtumor- und Hirnmetastasendiagnose war mit etwa 11 Monaten kürzer. Nahezu alle Patienten (96,2%) hatten multiple zerebrale Metastasen. Bei ausnahmslos allen fanden sich supratentorielle Metastasen, die große Mehrheit hatte zusätzlich infratentorielle Metastasen. Extrakranielle Absiedlungen in Lunge/Leber/Knochen wurden bei 73% nachgewiesen, in anderen Lokalisationen bei 54%. Die Freiburger Patienten erhielten eine höhere mediane Gesamtdosis von 30 Gy (2 Gy x 15) bei der erneuten Strahlentherapie. Nur 7,7% berichteten über eine komplette Remission der Symptome nach der Strahlentherapie. 34,6% berichteten hingegen sowohl über einen teilweisen Rückgang wie auch eine stabile Symptomatik, eventuell erklärbar durch eine diffusere Metastasierung. Auch wenn das mediane Überleben bei 4,5 Monaten lag, waren nach einem Jahr nur noch 7,7% der Patienten am Leben. Da zum Zeitpunkt der Zweitbestrahlung die Tumorerkrankung nicht nur intrakraniell, sondern auch extrakraniell in den meisten Fällen fortgeschritten ist, ist das fehlende langfristige Therapieansprechen nicht nur auf Ebene der HM erklärbar. Eine weitere Studie demonstrierte ein etwas höheres medianes Gesamtüberleben von 5,2 Monaten nach Re-Bestrahlung [86].

---

#### 4.5. PROPHYLAKTISCHE GANZHIRNBESTRAHLUNG

---

Die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung wird für Patienten mit kompletter Remission beim kleinzelligen Bronchialkarzinom empfohlen, da hiermit das Risiko der Entwicklung von Hirnmetastasen um etwa 50% reduziert werden kann. Die parallele Behandlung mit Chemotherapie erhöht die Toxizität und sollte daher vermieden werden. Die Strahlentherapie erfolgt ein- bis zweimal täglich in Tagesdosen von 2 bis 3 Gy bis zu einer Gesamtdosis zwischen 24 und 36 Gy [43]. Das Gesamtüberleben und die progressionsfreie Zeit verlängern sich laut einer Metaanalyse von sieben randomisierten Studien signifikant. Es zeigte sich eine Verbesserung der 3-Jahresüberlebensrate um 5,4%. Drei Jahre nach prophylaktischer Bestrahlung, der die Pat. in vollständiger Remission nach initialer Therapie zugeführt wurden, waren noch 20,7% am Leben, im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne prophylaktische Bestrahlung, in der es noch 15,3% waren. Allerdings fehlt bisher der gesicherte Nachweis für den positiven Einfluss von höheren Bestrahlungsdosen und eines früheren Bestrahlungszeitpunktes [102]. Es wurden verschiedene Subgruppen gebildet bezüglich des Geschlechts, Alters, Erkrankungsmaßes, Allgemeinzustand, Induktionstherapie sowie Zeitraum zwischen Therapiestart und Randomisierung. Diese Subgruppenanalyse ließ keinen Überlebensvorteil für die einzelnen Gruppen erkennen, mit Ausnahme des Geschlechts und des Zeitintervalls bis zum Beginn der Strahlentherapie. Die prophylaktische GHB verminderte bei Männern das Mortalitätsrisiko, bei den Frauen hingegen nicht [7].

Auch zu den nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen gibt es bezüglich der prophylaktischen GHB Untersuchungen. Diese reduzieren die Inzidenz von Hirnmetastasen, ohne jedoch das Gesamtüberleben zu beeinflussen. Allein das Absenken der Inzidenz verbessert aber nicht die Lebensqualität und kognitiven Fähigkeiten, weshalb diese Therapieoption bei Stadium III des NSCLC nicht generell befürwortet werden kann [34, 67].

Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung waren ausschließlich Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom, die mit einer Gesamtdosis von 30 Gy mit 15 Fraktionen à 2 Gy bestrahlt wurden. Dieses Schema ist mit

den zuvor zitierten Studien vergleichbar. Nur einer der Patienten wies zum Bestrahlungszeitpunkt einen progredienten Primärtumor auf. Das mittlere Gesamtüberleben betrug 17,6 Monate, das mediane 16,2 Monate. Hierbei wurden der Remissionszustand und die Durchführung paralleler Chemotherapie nicht dokumentiert. Die 1-Jahres-Überlebensrate war 70%, das 2-Jahres-Überleben 30%. Die Ergebnisse sind somit als positiv zu werten. Als Kehrseite der Medaille, ist der mit der längeren progressionsfreien Überlebenszeit verbundene, mögliche kognitive Abbau zu nennen. Eine Arbeit zu Bronchialkarzinomen berichtet bei einer solchen Patientengruppe eine Verschlechterung der kognitiven Funktionen sowohl im Rahmen der subjektiven „Selbstberichte“ als auch in standardisierten Testungen. Die beiden Messinstrumente legten jedoch Störungen in verschiedenen Teilbereichen offen [33]. Diese negativen Beobachtungen lassen sich vielleicht in Zukunft mit den zuvor erwähnten „neuen“ Therapieansätzen mittels Antidementiva und hippokampaler Schonung im Rahmen der Bestrahlung minimieren.

---

#### 4.6. SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK

---

Diese retrospektive monozentrische Studie mit großer Fallzahl bestätigt die Ergebnisse verfügbarer Studien, indem sie vergleichbare Gesamtüberlebenszeiten zum einen und die Abhängigkeit dieser von verschiedenen prognostischen Faktoren zum anderen präsentiert. Pat. mit lediglich parenchymalen Hirnmetastasen, die vollständig mit einer ersten Ganzhirnbestrahlung behandelt wurden, wiesen eine mediane Überlebenszeit von 5,6 Monaten auf. Die im Rahmen dieser Dissertation erhobenen Daten konnten bereits in mehreren Publikationen zu Subgruppenanalysen bei Hirnmetastasen verwendet werden [57, 58, 60].

In der Zukunft werden modifizierte Bestrahlungsschemata eine tragende Rolle spielen, die nicht nur eine optimierte Tumorkontrolle, sondern auch die Verbesserung der Lebensqualität sowie das neurokognitive Outcomes zum Ziel haben. Im Rahmen der prospektiven randomisierten multizentrischen HIPPORAD-Studie (Phase II-Studie) wird eine solche Form der weiterentwickelten Ganzhirnbestrahlung in der Klinik für Strahlenheilkunde an der Uniklinik Freiburg evaluiert. Die Studie untersucht die Effekte einer Bestrahlung auf die Gedächtnisleistung sowie die morphologischen Hirnveränderungen. Im Rahmen der Studie wird eine Ganzhirnbestrahlung mit Hippokampus-Schonung und synchroner Dosis-Eskalation auf die Metastasen mit den Effekten eines Boosts ohne Hippokampus-Schonung verglichen. Hierbei sollen mögliche Vorteile bei der Tumorkontrolle durch Dosis-Eskalation bei gleichzeitiger Schonung der für die Neurokognition wichtigen temporomesialen Hirnstrukturen gezeigt werden. Eingeschlossen werden Patienten mit vier bis zehn Hirnmetastasen solider Tumore. Primärer Endpunkt der Studie ist die neurokognitive Funktion drei Monate nach Strahlentherapie im Vergleich zur Baseline. Die sekundären Endpunkte sind morphologische Veränderungen im MRT, lokale Tumorkontrolle, Auftreten neuer Hirnmetastasen, Gesamtüberleben, die Anzahl der verstorbenen Patienten aufgrund von Hirnmetastasen, lokale Tumorkontrolle, Depression, Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Behandlung im Vergleich zur Baseline und Lebensqualität [105].

Ein weiteres, stetig wachsendes Gebiet ist der Therapieansatz mittels systemischer Therapieformen, einschließlich Immuntherapie und „targeted therapy“. Diese haben neben den Hirnmetastasen das hauptsächliche Ziel, den Primärtumor zu kontrollieren, der einen zeitbegrenzenden Faktor für das Überleben darstellt.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

---

---

Hirnmetastasen stellen die größte Gruppe der Hirntumore dar. Ihr Auftreten hat große Auswirkungen auf Gesamtüberleben und Lebensqualität. Diese retrospektive Studie untersucht das Gesamtüberleben, die lokale Tumorkontrolle und prognostische Faktoren bei Patienten, die mit Ganzhirnbestrahlung behandelt wurden.

Es wurden 641 Patienten (49,2% männlich) eingeschlossen, die in einer universitären Einrichtung mit Ganzhirnbestrahlung (2005-2011) behandelt wurden. Die Mehrheit der Patienten, die die vollständige geplante Bestrahlungsdosis erhielt, hatte nur intraparenchymatöse Metastasen (n1=482), ein Teil wurde für eine zusätzliche oder allein bestehende Meningiosis carcinomatosa behandelt (n2=48), eine weitere Gruppe erhielt eine zweite Ganzhirnbestrahlung (n3=26), 10 Pat. (n4=10) wurden prophylaktisch behandelt. Die mittlere Einzelstrahlendosis betrug zwischen den genannten Gruppen 2-2,78 Gy und die Gesamtstrahlendosis 30-32,4 Gy, appliziert in 10 bis 14 Fraktionen.

Das mediane Gesamtüberleben lag bei 5,6 Monaten (n1), 3,2 Monaten (n2), 4,5 Monaten (n3) und 16,2 Monaten (n4). Das prozentuale Überleben nach 12 Monaten war 27% (n1), 12,5% (n2), 8% (n3) und 70% (n4), die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 12% (n1), 4% (n2) und 30% (n4). Das progressionsfreie Überleben lag bei 4,4 Monaten (n1), 3,1 Monaten (n2), 2,9 Monaten (n3) und 13,6 Monaten (n4). Bei 84% konnte eine Stabilität oder Verbesserung der Symptome ermittelt werden. In der Multivarianz-Analyse waren der Karnofsky-Index  $\leq 70$ , Alter  $\geq 71$  Jahre, die Histologie Melanom, das Vorliegen von drei oder mehr Hirnmetastasen, eine ausgedehnte extrakranielle Metastasierung oder eine fehlende Vortherapie mittels Resektion negative prognostische Faktoren.

Ganzhirnbestrahlung ist ein wirkungsvolles Therapieverfahren für Patienten mit Hirnmetastasen, mit der Möglichkeit, das Gesamt- und progressionsfreie Überleben zu verbessern sowie Symptomkontrolle zu gewährleisten.

## 6. ANHANG

6.1. CHARAKTERISTIKA DES  
PATIENTENKOLLEKTIVS

		Total	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Gr. 6	Gr. 7	
Histologie / Primarius	Fallanzahl	Anzahl	641	482	56	48	15	26	4	10
		%	100	77,5	9,0	5,6	1,4	4,2	0,6	1,6
	Geschlecht	M	49,2	47,9	67,9	39,6	40,0	57,7	75,0	60,0
		W	50,8	52,1	32,1	60,4	60,0	42,3	25,0	40,0
	Alter bei GHB/MSB	Ø	61,15	61,51	62,02	57,79	58,73	57,5	61,0	67,0
		Median	62,0	63,0	61,5	58,5	57,0	58,5	59,5	66,5
	Altersklassen	26-51	19,7	18,5	19,6	27,1	26,7	34,6	0	0
		52-58	20,0	19,7	19,6	22,9	26,7	15,4	50,0	10,0
		59-65	22,5	23,0	25,0	14,6	13,3	23,1	25,0	30,0
		66-70	18,3	17,8	16,1	22,9	13,3	19,2	0	40,0
		71-88	19,7	21,0	19,6	12,5	20,0	7,7	25,0	20,0
		≤ 50	7,5	5,4	28,6	4,2	20,1	0	25,0	0
		51-60	12,2	11,2	12,5	16,7	26,7	15,4	25,0	0
		61-70	14,8	13,7	23,2	16,7	20,0	15,4	25,0	0
		71-80	15,0	15,4	8,9	10,4	20,0	19,2	25,0	30,0
		81-90	23,1	25,5	8,9	22,9	0	26,9	0	20,0
	KPS-Klassen	91-100	17,5	19,5	3,6	16,7	0	15,4	0	40,0
	Mamma	Total	18,6	17,6	12,5	33,3	40,0	15,4	25,0	0
	Bronchial	Total	<b>52,1</b>	<b>53,3</b>	<b>55,4</b>	<b>25,0</b>	<b>26,7</b>	<b>65,4</b>	<b>75,0</b>	<b>100</b>
		Adeno	44,0	44,7	48,4	83,3	25,0	29,4	33,3	0
		GZ	6,0	5,4	9,7	8,3	25,0	5,9	0	0
		PE	9,0	10,1	9,7	0	25,0	0	0	0
SCLC		29,9	28,4	16,1	0	0	58,8	66,7	100	
Melanom		6,7	7,1	5,4	6,3	6,7	7,7	0	0	
Nierenzell		4,1	4,6	3,6	4,2	0	0	0	0	
GI-Trakt		4,4	4,6	10,7	4,2	6,7	3,8	0	0	
Andere		14,2	12,9	12,5	27,1	20,0	7,7	0	0	
Diagnose PT-HM Ø(Monate)		29,9	29,1	23,7	47,99	27,5	26,6	36,0	20,0	
Progressionsfreie Zeit Ø(Mo)		7,4	8,7	0,8	5,7	1,2	4,1	0,7	13,8	
PT-Status	PD	38,8	40,2	50,0	22,9	46,7	26,9	25,0	10,0	
	CR,PR,SD	56,1	54,8	42,8	72,9	53,4	65,4	75,0	90,0	
	Lunge, Leber, Knochen									
		63,3	61,2	66,1	77,1	73,3	73,1	100	30,0	
Vor GHB/MSB	Status PD	46,8	45,0	58,9	58,3	66,7	30,8	100	0	
	Andere	50,7	48,3	67,9	52,1	53,3	53,8	75,0	40,0	
	Status PD	32,4	30,5	53,6	35,4	33,3	19,2	50,0	20,0	
		0	4,5	0,2	0	25,0	40,0	0	0	
Hirnmetastase n	1	15,6	18,0	7,1	14,6	6,7	3,8	0	0	
	2	5,8	5,4	8,9	6,3	6,7	7,7	0	0	
	3	9,2	10,2	8,9	10,4	0	0	0	0	
	Anzahl	≥ 4	64,9	66,2	75,0	43,8	46,7	88,5	100	0
		Großhirn	88,1	92,1	92,9	64,6	53,3	100	100	0

Symptome	Kleinhirn	51,6	53,5	57,1	31,3	46,7	57,7	100	0	
	Lokalisation	Hirnstamm	10,9	9,5	17,9	10,4	13,3	26,9	0	0
	Vor GHB/MSB	PD	72,7	68,3	91,1	89,6	100	92,3	100	0
		CR,PR,SD	25,8	31,7	8,9	10,4	0	7,6	0	0
		Prophylaxe	1,6							
		Kopfschmerz	23,7	22,2	21,4	47,9	40,0	15,4	0	0
		Übelkeit	14,0	14,9	14,3	12,5	13,3	3,8	25,0	0
		Schwindel, Gleichgewicht	24,2	25,7	12,5	27,1	26,7	23,1	25,0	0
		Sehstörung	10,6	10,6	8,9	20,8	0	7,7	0	0
		Doppelbilder	5,9	4,1	3,6	14,6	53,3	3,8	0	0
Vortherapie HM	Krampfanfall	13,6	13,3	14,3	6,3	40,0	19,2	25,0	0	
	Motorisches Defizit	23,6	22,0	35,7	27,1	46,7	19,2	0	0	
	Sensibles Defizit	6,7	4,6	10,7	18,8	26,7	3,8	25,0	0	
	Kognitives Defizit	11,1	11,0	17,9	6,3	13,3	7,7	25,0	0	
	Aphasie	11,4	11,0	16,1	8,3	6,7	23,1	0	0	
	Gangstörung	20,3	20,5	21,4	18,8	20,0	19,2	50,0	0	
	Ataxie	8,4	8,7	12,5	8,3	0	3,8	0	0	
	Einblutung	8,1	8,7	10,7	4,2	6,7	3,8	0	0	
	Andere	27,1	24,7	37,5	33,3	40,0	38,5	50,0	0	
	Mindestens ein Symptom	81,6	80,1	91,1	93,8	100	84,6	100	0	
Systemische Therapie	Radiochirurgie (RC)	7,5	7,3	7,1	10,4	0	7,7	25,0	0	
	Stereotaktisch Fraktionierte Radiotherapie (SFRT)	7,5	2,9	1,8	6,3	0	100	100	0	
	Operation nach RT	1,6	1,2	0	0	0	15,3	0	0	
	Operation ohne RT	29,3	33,4	14,3	18,8	0	38,5	0	0	
	Operation	51,2	49,6	51,8	68,8	60,0	46,2	75,0	30,0	
	Chemotherapie	67,2	61,8	76,8	81,3	73,3	0	0	0	
	Radiotherapie	38,7	34,4	46,4	60,4	40,0	50,0	75,0	50,0	
	Hormone	11,2	9,5	7,1	33,3	13,3	11,5	25,0	0	
	Antikörper	7,2	6,4	7,1	10,4	20,0	11,5	0	0	
	andere	12,2	10,4	17,9	22,9	6,7	19,2	25,0	0	
HM-Therapie nach GHB	CS vor/während GHB/MSB	74,6	75,9	78,6	66,7	80,0	69,2	0	20,0	
	Klinische Besserung	47,3	50,6	30,4	39,6	20,0	50,0	75	0	
	Medikamente	Chemo	5,3	5,2	3,6	4,2	6,7	11,5	25,0	0
	parallel	Rest	2,5	2,1	1,8	6,3	6,7	3,8	0	0
	RT parallel	10,0	7,9	10,7	16,7	13,3	15,4	0	60,0	
		≤ 29 Gy	11,5	0,8	98,2	2,1	66,7	0	100	0
		30 Gy	51,6	56,0	0	58,3	0	80,8	0	100
		31-34 Gy	1,7	1,9	1,8	0	0	0	0	0
	Gesamtdosis	35 Gy	25,4	30,3	0	31,3	6,7	7,7	0	0
		≥ 36 Gy	7,8	9,5	0	6,3	0	7,7	0	0
Syste mthe ranio		< 2,5 Gy	11,5	6,2	1,8	6,3	33,3	84,6	75,0	100
		2,5 Gy	30,0	33,2	16,1	35,4	26,7	7,7	0	0
		> 2,5 < 3 Gy	1,1	1,2	1,8	0	0	0	0	0
		3 Gy	56,6	59,3	73,2	56,3	40,0	7,7	25,0	0
	Einzeldosis	> 3 Gy	0,8	0	7,1	2,1	0	0	0	0
	Meningeosis	Vor GHB	9,5	0,6	0	85,4	93,3	11,5	0	0
	carcinomatosa	Nach GHB	2,8	3,5	0	0	0	3,8	0	0
		HM	2,0	2,7	0	0	0	0	0	0
		Kleinhirn(KH)	0,3	0,4	0	0	0	0	0	0
		Teilhirn(TH)	0,2	0,2	0	0	0	0	0	0
Syste mthe ranio	Boost	GHB	0,2	0,2	0	0	0	0	0	0
	Radiochirurgie	5,1	5,8	0	2,1	0	0	0	40	
	SFRT	5,3	6,8	0	0	0	3,8	0	0	
	TH,HS,KH	1,1	1,4	0	0	0	0	0	0	
	GHB/MSB	3,9	3,7	1,8	0	0	0	0	60,0	
	Operation	2,7	3,1	1,8	0	0	3,8	0	0	
	Chemotherapie	46,0	52,3	5,4	37,5	13,3	38,5	50,0	80,0	
	Radiotherapie	18,6	19,3	3,6	25,0	13,3	15,4	0	60,0	
	Operation	4,5	5,0	0	8,3	0	0	0	10,0	

<b>Avastin</b>	0,8	0,6	0	2,1	0	3,8	0	0
<b>andere</b>	9,7	11,2	1,8	6,3	0	15,4	0	0
<b>Kognitives Defizit nach GHB</b>	2,5	<b>2,9</b>	0	0	6,7	<b>7,7</b>	0	0
<b>Antikonvulsiva</b>	18,3	17,6	23,2	18,8	20,0	26,9	0	0
<b>Neuroleptika</b>	1,6	1,5	1,8	4,2	0	0	0	0
<b>Antikoagulation</b>	21,7	21,6	19,6	16,7	40,0	26,9	0	30

Anmerkung: GHB=GHB/MSB, alle Werte ohne weitere Angabe sind Prozentwerte

---

 6.2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS
 

---

Abb. 1: Axiale CT links ohne und rechts mit Kontrastmittel, mit Darstellung einer Hirnmetastase in der linken Hemisphäre (Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Freiburg)	13
Abb. 2: Axiale MRT links ohne und rechts mit Kontrastmittel, mit Darstellung von jeweils einer Hirnmetastase in der rechten und linken Hemisphäre mit kontrastmittelaufnehmendem Ödemsaum (Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Freiburg)	13
Abb. 3: Adaptiertes Therapievorgehen bei Hirnmetastasen [26] (HM = Hirnmetastase(n), KPS = Karnofsky Performance Status, RC = Radiochirurgie, GHB = Ganzhirnbestrahlung, EKE = Extrakranielle Erkrankung)	20
Abb. 4: Bestrahlungsgerät 3 (Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg)	21
Abb. 5: Beispiel für eine Bestrahlungsmaske (Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg)	22
Abb. 6: Schaubild zu Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs	27
Abb. 7: Ausgewogene Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv (m, blau = 49,6%, w, grün = 50,4%)	35
Abb. 8: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens für das Gesamtkollektiv (mittel = 9,649 Monate, median = 4,373 Monate)	38
Abb. 9: Zugehörige Hazardfunktion für das Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs (mittel = 9,649 Monate, median = 4,373 Monate)	39
Abb. 10: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs (mittel = 7,413 Monate, median = 3,386 Monate)	40
Abb. 11: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens innerhalb Gruppe 1 (mittel = 11,414 Monate, median = 5,556 Monate)	44
Abb. 12: Progressionsfreies Überleben in Gruppe 1 (mittel = 8,733 Monate, median = 4,373 Monate)	45
Abb. 13: Univariate Faktoren-Analyse auf Überlebenszeit: Geschlecht ohne signifikanten Einfluss (männlich = blau, weiblich = grün)	47
Abb. 14: Univariate Faktoren-Analyse auf Überlebenszeit: KPS $\leq$ 70 (blau) mit signifikant kürzerer medianen Überlebenszeit ( $p < 0,001$ )	48
Abb. 15: Univariate Faktoren-Analyse auf Überlebenszeit: signifikant kürzere mediane Überlebenszeit mit ansteigendem Alter ( $p < 0,001$ )	49
Abb. 16: Univariate Faktoren-Analyse auf Überlebenszeit: Histologie ohne signifikanten Einfluss	50
Abb. 17: Univariate Faktoren-Analyse auf Überlebenszeit: signifikant kürzere mediane Überlebenszeit mit zunehmender Anzahl der HM ( $p < 0,001$ )	51
Abb. 18: Univariate Faktoren-Analyse auf Überlebenszeit von Vortherapie mittels Radiotherapie ohne signifikanten Einfluss	52
Abb. 19: Univariate Faktoren-Analyse auf Überlebenszeit von Vortherapie mittels Resektion (grün): signifikant längere mediane Überlebenszeit bei Resektion ( $p < 0,001$ )	53
Abb. 20: Univariate Faktoren-Analyse auf Überlebenszeit: signifikant kürzeste mediane Überlebenszeit bei extrakraniellen Metastasen in Gr. 1 und Gr. 2, grün ( $p < 0,001$ )	54
Abb. 21: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens innerhalb Gruppe 3 (mittel = 6,111 Monate, median = 3,222 Monate)	60
Abb. 22: Progressionsfreies Überleben in Gruppe 3 (mittel = 5,652 Monate, median = 3,123 Monate)	61
Abb. 23: Univariate Faktoren-Analyse auf Überlebenszeit: Histologie mit signifikantem Einfluss, längst mediane Überlebenszeit beim Mammakarzinom, blau ( $4,142 \pm 3,025$ Monate)	63
Abb. 24: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens innerhalb Gruppe 5 (mittel = 5,585 Monate, median = 4,471 Monate)	66
Abb. 25: Progressionsfreies Überleben in Gruppe 5 (mittel = 4,070 Monate, median = 2,860 Monate)	67
Abb. 26: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens innerhalb Gruppe 7 (mittel = 17,635 Monate, median = 16,175 Monate)	71
Abb. 27: Progressionsfreies Überleben in Gruppe 7 (mittel = 13,785 Monate, median = 13,611 Monate)	72

---

 6.3. TABELLENVERZEICHNIS
 

---

Tab. 1: Tabellarische Übersicht über Darstellung von Hirnmetastasen in einzelnen Sequenzen (Case-based brain imaging [94])	14
Tab. 2: Übersicht zu den verschiedenen Bestrahlungsfraktionen, die innerhalb des gesamten Patientenkollektivs zur Anwendung kamen	28
Tab. 3: Übersicht zum Anteil der verschiedenen Altersklassen im Gesamtkollektiv	36
Tab. 4: Übersicht zum Anteil der verschiedenen KPS-Klassen im Gesamtkollektiv	36
Tab. 5: Übersicht der Primärtumoren im Gesamtkollektiv	37
Tab. 6: Lokale Tumorkontrolle im Gesamtkollektiv nach 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten (CR = complete remission, PR = partial remission, SD = stable disease, PD = progredient disease)	41
Tab. 7: Übersicht zu den verschiedenen Bestrahlungsfraktionen, die innerhalb Gruppe 1 zur Anwendung kamen	43
Tab. 8: Lokale Tumorkontrolle in Gruppe 1 nach 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten	46
Tab. 9: Univariate Faktoren-Analyse des Geschlechts auf die Überlebenszeit ohne signifikanten Einfluss	47
Tab. 10: Univariate Faktoren-Analyse des KPS auf die Überlebenszeit	48
Tab. 11: Univariate Faktoren-Analyse des Alters auf die Überlebenszeit	49
Tab. 12: Univariate Faktoren-Analyse der Histologie auf die Überlebenszeit, ohne signifikanten Einfluss	50
Tab. 13: Univariate Faktoren-Analyse der Anzahl an HM auf die Überlebenszeit	51
Tab. 14: Univariate Faktoren-Analyse der Vortherapie mittels Radiotherapie und/oder Resektion auf die Überlebenszeit	53
Tab. 15: Univariate Faktoren-Analyse der extrakraniellen Metastasen in Gr. 1 und Gr. 2 auf die Überlebenszeit	54
Tab. 16: Auflistung der Kovariablen für die Multivariate Analyse	55
Tab. 17: Darstellung der Kovariablen mit signifikantem Einfluss auf die Überlebenszeit in der multivariaten Analyse mit Cox-Regression (RK= Regressionskoeffizient, SF= Standardfehler, HR= Hazard Ratio)	56
Tab. 18: Übersicht zu den verschiedenen Bestrahlungsfraktionen, die innerhalb Gruppe 2 zur Anwendung kamen	58
Tab. 19: Übersicht zu den verschiedenen Bestrahlungsfraktionen, die innerhalb Gruppe 3 zur Anwendung kamen	59
Tab. 20: Lokale Tumorkontrolle in Gruppe 3 nach 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten	62
Tab. 21: Univariate Faktoren-Analyse der Histologie auf die Überlebenszeit mit signifikantem Einfluss	63
Tab. 22: Übersicht zu den verschiedenen Bestrahlungsfraktionen, die innerhalb Gruppe 4 zur Anwendung kamen	64
Tab. 23: Übersicht zu den verschiedenen Bestrahlungsfraktionen, die innerhalb Gruppe 5 zur Anwendung kamen	65
Tab. 24: Lokale Tumorkontrolle in Gruppe 5 nach 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten	68
Tab. 25: Übersicht zu den verschiedenen Bestrahlungsfraktionen, die innerhalb Gruppe 6 zur Anwendung kamen	69
Tab. 26: Lokale Tumorkontrolle in Gruppe 7 nach 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten	73

---

#### 6.4. LITERATURVERZEICHNIS

---

1. Addeo R, Caraglia M, Faiola V et al (2007) Concomitant treatment of brain metastasis with Whole Brain Radiotherapy [WBRT] and Temozolomide [TMZ] is active and improves Quality of Life. *BMC Cancer* 7:18. doi: 10.1186/1471-2407-7-18
2. Aktan M, Koc M, Kanyilmaz G, Tezcan Y (2015) Outcomes of reirradiation in the treatment of patients with multiple brain metastases of solid tumors: a retrospective analysis. *Ann Transl Med* 3:325. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.12.21
3. Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME et al (2010) The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 96:85–96. doi: 10.1007/s11060-009-0055-6
4. Arlan H. Mintz MD (1996) A Randomized Trial to Assess the Efficacy of Surgery in Addition to Radiotherapy in Patients with a Single Cerebral Metastasis. *Cancer* 7:1470–1476.
5. Arvold ND, Lee EQ, Mehta MP et al (2016) Updates in the management of brain metastases. *Neuro-Oncol* 18:1043–1065. doi: 10.1093/neuonc/now127
6. Attenberger U, Ai F (2011) *Essentials der klinischen MRT*, 1. Aufl. Thieme, Stuttgart
7. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP et al (1999) Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 341:476–484. doi: 10.1056/NEJM199908123410703
8. Bartelt S, Lutterbach J (2003) Brain metastases in patients with cancer of unknown primary. *J Neurooncol* 64:249–253.
9. Becker G, Merk CS, Meffert C, Momm F (2014) Measuring individual quality of life in patients receiving radiation therapy: the SEIQoL-Questionnaire. *Qual Life Res* 23:2025–2030. doi: 10.1007/s11136-014-0661-4
10. Berk L (1995) An overview of radiotherapy trials for the treatment of brain metastases. *Oncol Williston Park N* 9:1205-12–6, 1219.
11. Boogerd W, Hart AA, van der Sande JJ, Engelsman E (1991) Meningeal carcinomatosis in breast cancer. Prognostic factors and influence of treatment. *Cancer* 67:1685–1695.
12. Britton JW, So EL (1996) Selection of antiepileptic drugs: a practical approach. *Mayo Clin Proc* 71:778–786.
13. Brodie MJ, Dichter MA (1996) Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 334:168–175. doi: 10.1056/NEJM199601183340308
14. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV et al (2016) Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316:401–409. doi: 10.1001/jama.2016.9839

15. Brown PD, Pugh S, Laack NN et al (2013) Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro-Oncol* 15:1429–1437. doi: 10.1093/neuonc/not114
16. Bucholtz JD (1998) Central nervous system metastases. *Semin Oncol Nurs* 14:61–72.
17. Chamberlain MC (2008) Neoplastic meningitis. *The oncologist* 13:967–977. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0138
18. Chang EL, Wefel JS, Hess KR et al (2009) Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 10:1037–1044.
19. Chidel MA, Suh JH, Reddy CA et al (2000) Application of recursive partitioning analysis and evaluation of the use of whole brain radiation among patients treated with stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:993–999.
20. Chin LS (2008) *Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery*. Springer New York, New York, NY
21. Chuang T-Y, Yu C-J, Shih J-Y et al (2008) Cytologically proven meningeal carcinomatosis in patients with lung cancer: clinical observation of 34 cases. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi* 107:851–856. doi: 10.1016/S0929-6646(08)60201-6
22. Chukwueke U, Batchelor T, Brastianos P (2016) Management of Brain Metastases in Patients With Melanoma. *J Oncol Pract* 12:536–542. doi: 10.1200/JOP.2016.011882
23. Cooper JS, Steinfeld AD, Lerch IA (1990) Cerebral metastases: value of reirradiation in selected patients. *Radiology* 174:883–885. doi: 10.1148/radiology.174.3.2305074
24. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB (1989) Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 39:789–796.
25. Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL, Nelson DF (1989) Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:669–673.
26. Feyer P, Sautter-Bihl M-L, Budach W et al (2010) DEGRO Practical Guidelines for palliative radiotherapy of breast cancer patients: brain metastases and leptomeningeal carcinomatosis. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al* 186:63–69. doi: 10.1007/s00066-010-2100-y
27. Fokstuen T, Wilking N, Rutqvist LE et al (2000) Radiation therapy in the management of brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 62:211–216.
28. Gani C, Müller AC, Eckert F et al (2012) Outcome after whole brain radiotherapy alone in intracranial leptomeningeal carcinomatosis from solid tumors. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al* 188:148–153.
29. Gaspar L, Scott C, Rotman M et al (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.

30. Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA et al (2010) The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 96:17–32.
31. Gavrilovic IT, Posner JB (2005) Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol* 75:5–14. doi: 10.1007/s11060-004-8093-6
32. Goldinger SM, Panje C, Nathan P (2016) Treatment of melanoma brain metastases. *Curr Opin Oncol* 28:159–165. doi: 10.1097/CCO.0000000000000270
33. Gondi V, Paulus R, Bruner DW et al (2013) Decline in tested and self-reported cognitive functioning after prophylactic cranial irradiation for lung cancer: pooled secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group randomized trials 0212 and 0214. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:656–664. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.02.033
34. Gore EM, Bae K, Wong SJ et al (2011) Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 29:272–278. doi: 10.1200/JCO.2010.29.1609
35. Grossman SA, Krabak MJ (1999) Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev* 25:103–119. doi: 10.1053/ctrv.1999.0119
36. Grosu AL, Feldmann HJ, Stärk S et al (2001) [Stereotactic radiation therapy with a modified linear accelerator in patients with brain metastases]. *Nervenarzt* 72:770–781.
37. Hoskin PJ, Crow J, Ford HT (1990) The influence of extent and local management on the outcome of radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:111–115.
38. Kaal ECA, Niël CGJH, Vecht CJ (2005) Therapeutic management of brain metastasis. *Lancet Neurol* 4:289–298. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70072-7
39. Kepka L, Kolodziejczyk M (2012) Is Whole Brain Radiotherapy Beneficial for Patients with Brain Metastases? In: Hayat M. (Hrsg) *Tumors Cent. Nerv. Syst. Vol. 4*. Springer Netherlands, Dordrecht, S 273–279
40. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U et al (2011) Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study. *J Clin Oncol* 29:134–141.
41. Koiso T, Yamamoto M, Kawabe T et al (2016) A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases: comparing treatment results for those with versus without neurological symptoms. *J Neurooncol*. doi: 10.1007/s11060-016-2264-0
42. Langley RE, Stephens RJ, Nankivell M et al (2013) Interim data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: does whole brain radiotherapy affect the survival and quality of life of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer? *Clin Oncol R Coll Radiol G B* 25:e23-30. doi: 10.1016/j.clon.2012.11.002
43. Lee JJ, Bekele BN, Zhou X et al (2006) Decision analysis for prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 24:3597–3603. doi: 10.1200/JCO.2006.06.0632
44. Lemke DM (2004) Epidemiology, diagnosis, and treatment of patients with metastatic cancer and high-grade gliomas of the central nervous system. *J Infus Nurs Off Publ Infus Nurses Soc* 27:263–269.

45. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H et al (2015) Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol* 16:e270-278. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70057-4
46. Lin X, DeAngelis LM (2015) Treatment of Brain Metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 33:3475–3484. doi: 10.1200/JCO.2015.60.9503
47. Lindvall P, Bergström P, Löfroth P-O, Tommy Bergenheim A (2009) A comparison between surgical resection in combination with WBRT or hypofractionated stereotactic irradiation in the treatment of solitary brain metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 151:1053–1059. doi: 10.1007/s00701-009-0325-2
48. Monaco EA, Faraji AH, Berkowitz O et al (2013) Leukoencephalopathy after whole-brain radiation therapy plus radiosurgery versus radiosurgery alone for metastatic lung cancer. *Cancer* 119:226–232. doi: 10.1002/cncr.27504
49. Morris PG, Reiner AS, Szenberg OR et al (2012) Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: survival and the impact of whole brain radiotherapy. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 7:382–385.
50. Murray KJ, Scott C, Greenberg HM et al (1997) A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:571–574.
51. Newton HB (1999) Neurologic complications of systemic cancer. *Am Fam Physician* 59:878–886.
52. Newton HB, Goldlust SA, Pearl D (2006) Retrospective analysis of the efficacy and tolerability of levetiracetam in brain tumor patients. *J Neurooncol* 78:99–102. doi: 10.1007/s11060-005-9070-4
53. Newton HB, Turowski RC, Stroup TJ, McCoy LK (1999) Clinical presentation, diagnosis, and pharmacotherapy of patients with primary brain tumors. *Ann Pharmacother* 33:816–832.
54. Nieder C, Andratschke N, Grosu AL, Molls M (2003) Recursive Partitioning Analysis (RPA) Class Does Not Predict Survival in Patients with Four or More Brain Metastases. *Strahlenther Onkol* 179:16–20. doi: 10.1007/s00066-003-1028-x
55. Nieder C, Andratschke NH, Geinitz H, Grosu AL (2012) Diagnosis-specific graded prognostic assessment score is valid in patients with brain metastases treated in routine clinical practice in two European countries. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 18:CR450-CR455. doi: 10.12659/MSM.883213
56. Nieder C, Grosu AL, Gaspar LE (2014) Stereotactic radiosurgery (SRS) for brain metastases: a systematic review. *Radiat Oncol Lond Engl* 9:155. doi: 10.1186/1748-717X-9-155
57. Nieder C, Hintz M, Grosu AL (2016) Colorectal cancer metastatic to the brain: analysis of prognostic factors and impact of KRAS mutations on presentation and outcome. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex* 18:88–92. doi: 10.1007/s12094-015-1340-9

58. Nieder C, Hintz M, Grosu AL (2016) Predicted survival in patients with brain metastases from colorectal cancer: Is a current nomogram helpful? *Clin Neurol Neurosurg* 143:107–110. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.02.022
59. Nieder C, Nestle U, Walter K et al (1998) Dose/effect relationships for brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 124:346–350.
60. Nieder C, Oehlke O, Hintz M, Grosu AL (2015) The challenge of durable brain control in patients with brain-only metastases from breast cancer. *SpringerPlus* 4:585. doi: 10.1186/s40064-015-1384-x
61. Nieder C, Spanne O, Mehta MP et al (2011) Presentation, patterns of care, and survival in patients with brain metastases. *Cancer* 117:2505–2512. doi: 10.1002/cncr.25707
62. Nieder et al. Relation between local result and total dose of radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Sep 30:332349-55
63. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA (1996) Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 78:1781–1788.
64. Oehlke O, Wucherpennig D, Fels F et al (2015) Whole brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on multiple brain metastases: Local tumour control and survival. *Strahlenther Onkol*. doi: 10.1007/s00066-014-0808-9
65. Omuro AM, Leite CC, Mokhtari K, Delattre J-Y (2006) Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *Lancet Neurol* 5:937–948. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70597-X
66. O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ et al (2003) A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:1169–1176.
67. Oskan F, Vordermark D (2012) Lebensqualität nach prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung beim lokal fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. *Strahlenther Onkol* 188:363–364. doi: 10.1007/s00066-012-0089-0
68. Patchell RA (1996) The treatment of brain metastases. *Cancer Invest* 14:169–177.
69. Patchell RA (2003) The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 29:533–540.
70. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al (1998) Postoperative Radiotherapy in the Treatment of Single Metastases to the Brain. *JAMA* 280
71. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al (1990) A Randomized Trial of Surgery in the Treatment of Single Metastases to the Brain. *N Engl J Med* 322:494–500.
72. Patil CG, Pricola K, Garg SK et al (2010) Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* CD006121.
73. Posner JB (1992) Management of brain metastases. *Rev Neurol (Paris)* 148:477–487.
74. Prokic V, Wiedenmann N, Fels F et al (2013) Whole Brain Irradiation With Hippocampal Sparing and Dose Escalation on Multiple Brain Metastases: A Planning Study on Treatment Concepts. *Int J Radiat Oncol* 85:264–270. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.036

75. Rades D, Kueter J-D, Hornung D et al (2008) Comparison of stereotactic radiosurgery (SRS) alone and whole brain radiotherapy (WBRT) plus a stereotactic boost (WBRT + SRS) for one to three brain metastases. *Strahlenther Onkol* 184:655–662. doi: 10.1007/s00066-008-1946-8
76. Raizer JJ, Abrey LE (2007) *Brain metastases*. Springer, New York
77. Sadikov E, Bezjak A, Yi Q-L et al (2007) Value of whole brain re-irradiation for brain metastases--single centre experience. *Clin Oncol R Coll Radiol G B* 19:532–538. doi: 10.1016/j.clon.2007.06.001
78. Saito EY, Viani GA, Ferrigno R et al (2006) Whole brain radiation therapy in management of brain metastasis: results and prognostic factors. *Radiat Oncol Lond Engl* 1:20.
79. Sawaya R, Ligon BL, Bindal AK et al (1996) Surgical treatment of metastatic brain tumors. *J Neurooncol* 27:269–277.
80. Schackert G, Lindner C, Petschke S et al (2013) Retrospective study of 127 surgically treated patients with multiple brain metastases: indication, prognostic factors, and outcome. *Acta Neurochir (Wien)* 155:379–387. doi: 10.1007/s00701-012-1606-8
81. Schumacher M, Schulgen G (2002) *Methodik klinischer Studien: Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*. Springer, Berlin; Heidelberg [u.a.]
82. Shaffrey ME, Mut M, Asher AL et al (2004) Brain metastases. *Curr Probl Surg* 41:665–741. doi: 10.1067/j.cpsurg.2004.06.001
83. Siker ML, Mehta MP (2007) Resection versus radiosurgery for patients with brain metastases. *Future Oncol* 3:95–102. doi: 10.2217/14796694.3.1.95
84. Sneed PK, Larson DA, Wara WM (1996) Radiotherapy for cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am* 7:505–515.
85. Soffiatti R, Cornu P, Delattre JY et al (2006) EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 13:674–681.
86. Son CH, Jimenez R, Niemierko A et al (2012) Outcomes after whole brain reirradiation in patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:e167-72. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.020
87. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE et al (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.
88. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK et al (2010) Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:655–661.
89. Sperduto PW, Kased N, Roberge D et al (2012) Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 30:419–425. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0527
90. Springer, Wannemacher M (2013) *Strahlentherapie, 2., überarb. Aufl. 2013*. Springer, Berlin, Heidelberg

91. Tosoni A, Ermani M, Brandes AA (2004) The pathogenesis and treatment of brain metastases: a comprehensive review. *Crit Rev Oncol Hematol* 52:199–215. doi: 10.1016/j.critrevonc.2004.08.006
92. Tsao MN, Lloyd N, Wong RKS et al (2012) Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003869.
93. Tsao MN, Lloyd NS, Wong RKS et al (2005) Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 31:256–273.
94. Tsiouris AJ, Sanelli PC, Comunale JP, Fischbein NJ (2013) Case-based brain imaging, 2nd ed. Thieme, New York
95. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM et al (1993) Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 33:583–590.
96. Weiss E, Binder C, Buchfelder M (2004) Therapie von Patienten mit Hirnmetastasen. *Onkol* 10:444–457.
97. Wen PY, Loeffler JS (1999) Management of brain metastases. *Oncol Williston Park N* 13:941–54, 957-61–2, 9.
98. Wen PY, Loeffler JS (2000) Brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* 1:447–458.
99. Wong E, Tsao M, Zhang L et al (2015) Survival of patients with multiple brain metastases treated with whole-brain radiotherapy. *CNS Oncol* 4:213–224. doi: 10.2217/cns.15.17
100. Wong WW, Schild SE, Sawyer TE, Shaw EG (1996) Analysis of outcome in patients reirradiated for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34:585–590.
101. Yaacov Richard Lawrence, X. Allen Li, Issam el Naqa et al (2010) Radiation Dose–Volume Effects in the Brain. *Int J Radiat Oncol* 76:S20–S27. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.091
102. (2000) Cranial irradiation for preventing brain metastases of small cell lung cancer in patients in complete remission. *Cochrane Database Syst Rev* CD002805. doi: 10.1002/14651858.CD002805
103. (2012) Tumors of the Central Nervous System, Volume 4. Springer Netherlands, Dordrecht
104. LL 77 Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica. <http://www.dgn.org/leitlinien/2979-ll-77-metastasen-und-meningeos-neoplastica>. Zugegriffen: 22. Oktober 2016
105. Aktuelle Studien | Studien | NOA - Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft. <http://www.neuroonkologie.de/studien>. Zugegriffen: 01. Mai 2016

---

## 6.6. DANKSAGUNG

---

Zum Abschluss möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich während meines Medizinstudiums und speziell bei der Verfassung dieser Arbeit unterstützt haben.

Vielen Dank meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Anca-Ligia Grosu, die mir mit der Vergabe dieses interessanten Themas die Doktorarbeit ermöglicht hat. Ohne die freundliche Zusammenarbeit und uneingeschränkte Bereitschaft zur Unterstützung des Themas sowie die fachliche Betreuung wäre diese nicht durchführbar gewesen.

Bei Frau PD Dr. Astrid Weyerbrock möchte ich mich für die Bereitschaft zur Zweitkorrektur und der damit verbundenen Sorgfalt bedanken. Die hilfreiche Kritik wird mir auch für die Zukunft lehrreich sein.

Herrn Prof. Dr. Carsten Nieder danke ich sehr für die Hilfsbereitschaft, Anregungen und Unterstützung bei Fragen aller Art.

Für die fachliche Beratung bei den statistischen Analysen gilt mein besonderer Dank Frau Dr. Gerta Rücker.

Meine Familie, insbesondere meine Eltern und mein Partner haben mir durch ihren stetigen Beistand und Ermunterung meine gesamte Ausbildung und diese Arbeit sehr erleichtert, wofür ich ihnen sehr dankbar bin.

Herzlich bedanken möchte ich mich für die zuvorkommende Hilfsbereitschaft von Elisabeth Schuler, für die konstruktive Kritik und das gewissenhafte Korrekturlesen meiner Arbeit.

## Anlage 2

Zum Antrag auf Zulassung zur Promotion

Zum Dr. med.  
(med. / med.dent.)

Hintz, Mandy  
(Name) (Vorname)

### Eidesstattliche Versicherung

gemäß § 8 Absatz 1 Nr. 3 der Promotionsordnung der Universität Freiburg für die Medizinische Fakultät

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema

#### Ganzhirnbestrahlung bei Hirnmetastasen von 2005 bis 2011 in der Klinik für Strahlenheilkunde des Universitätsklinikums Freiburg

handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.

2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.
3. Die Ordnung der Albert-Ludwigs-Universität zur Sicherung der Redlichkeit in der Wissenschaft habe ich zur Kenntnis genommen und akzeptiert
4. Die Dissertation oder Teile davon habe ich  
(Zutreffendes bitte ankreuzen)

bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.

wie folgt an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt:

Titel der andernorts vorgelegten Arbeit:

\_\_\_\_\_

Name der betreffenden Hochschule:

\_\_\_\_\_

Jahr der Vorlage der Arbeit:

\_\_\_\_\_

Art der Prüfungs- oder Qualifikationsleistung:

\_\_\_\_\_

5. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.
6. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt.

**Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erkläre und nichts verschwiegen habe.**

Freiburg, 15.11.2016

Ort und Datum

M. Hintz  
Unterschrift