

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Prof. Dr. med. Cordula Petersen

## **Zerebrale Metastasierung beim malignen Melanom: Retrospektive Analyse strahlentherapeutischer Behandlungen auf den Krankheitsverlauf**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Nina-Alisa Freudenthal  
aus Lüneburg

Hamburg 2015

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 5.10.2015**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Cordula Petersen**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Jan Regelsberger**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Arbeitshypothese und Fragestellung</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>6</b>
2.1 Das maligne Melanom .....	6
2.2 Klassifikationen .....	7
2.3 Metastasierung.....	7
2.4 Diagnostik .....	8
2.5 Prognose.....	9
2.6 Therapie von Hirnmetastasen .....	11
2.6.1 Symptomatische Therapie .....	11
2.6.2 Medikamentöse Therapie.....	13
2.6.3 Operative Exstirpation .....	13
2.6.4 Strahlentherapie .....	13
2.6.5 Alleinige Ganzhirnbestrahlung .....	14
2.6.6 Alleinige Stereotaxie .....	15
2.6.7 OP + Ganzhirnbestrahlung.....	16
2.6.8 OP + Stereotaxie.....	17
2.6.9 Ganzhirnbestrahlung + stereotaktischer „Boost“ .....	17
2.6.10 Stereotaxie + Ganzhirnbestrahlung.....	17
2.6.11 Ziel der vorliegenden Arbeit .....	18
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>19</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	19
3.2 Statistische Auswertung.....	21
3.3 Durchführung Strahlentherapie .....	23
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>24</b>
4.1 Patientencharakteristika .....	24
4.2 Behandlungscharakteristika .....	29
4.3 Follow-up.....	34
4.4 Univariate Analysen .....	37
4.4.1 Lokalrezidiv .....	37

4.4.2 Intrakranieller Progress .....	43
4.4.3 Überleben nach Beginn der Bestrahlung .....	50
4.5 Multivariate Analysen .....	58
4.5.1 Lokalrezidiv .....	58
4.5.2 Intrakranieller Progress .....	58
4.5.3 Überleben nach Beginn der Bestrahlung .....	59
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>61</b>
5.1 Patientencharakteristika .....	61
5.2 Intrakranielle Rezidive .....	62
5.3 Gesamtüberleben.....	67
5.4 Ausblick.....	69
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>71</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>72</b>
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>74</b>
<b>9. Danksagung.....</b>	<b>85</b>
<b>10. Lebenslauf .....</b>	<b>86</b>
<b>11. Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>87</b>

## 1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Bei ca. 10-40% der Patienten mit einem malignem Melanom treten Hirnmetastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) auf (Bafaloukos und Gogas 2004, Hong et al. 2012, Sampson et al. 1998). Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung von unbehandelten Hirnmetastasen beträgt dabei weniger als 3 Monate (Fife et al. 2004). Bei Patienten mit singulären oder solitären resektablen Hirnmetastasen ist die neurochirurgische Entfernung die Therapie der Wahl. Diese wird oft mit einer Ganzhirnbestrahlung (WBRT) kombiniert. Alternativ zur neurochirurgischen Resektion besteht die Möglichkeit der stereotaktischen Bestrahlung. Da die Stereotaxie durch genaue Lokalisationskontrolle und Präzision der Strahlführung die Schonung von umliegendem Normalgewebe optimiert, nimmt sie in der Strahlentherapie von Metastasen des ZNS, so auch beim Melanom, einen hohen Stellenwert ein. Darüber hinaus liegt ein Vorteil in der Nicht-Invasivität der Methode, insbesondere bei anatomisch kritischen Hirnarealen.

Gegenwärtig ist unklar welche Form der ZNS-Bestrahlung (Ganzhirnbestrahlung oder umschrieben stereotaktische Bestrahlung oder Kombination von beidem) bei Melanompatienten den Krankheitsverlauf günstig beeinflusst. Vorteile der Ganzhirnbestrahlung liegen in der Prävention subklinisch weiterer Hirnmetastasen (Aoyama et al. 2006, Kocher et al. 2011), Vorteile der Radiochirurgie liegen in der biologisch höher wirksamen Dosis, allerdings auf ein definiertes Volumen, und der weitgehenden Vermeidung neurokognitiver Nebeneffekte (Chang et al. 2009). Da das Nebenwirkungsspektrum unterschiedlich ist, wären krankheitsspezifische Parameter zur Therapieentscheidung für die Klinik hilfreich. Ziel dieser Arbeit ist, anhand einer retrospektiven Auswertung von 58 stereotaktisch behandelten Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms, die Wahl eines geeigneten Bestrahlungskonzeptes für einen individuellen Patienten zu erleichtern. Es wird der Einfluss von 18 Prognosefaktoren auf die Zielgrößen lokale Kontrolle (LC), intrazerebrale Kontrolle (IC) und Gesamtüberleben (OS) untersucht.

## 2. Einleitung

### 2.1 Das maligne Melanom

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor der pigmentierten Zellen der Haut, den sog. Melanozyten oder Nävuszellen. Mehr als 70% der Melanome entstehen „de novo“ in klinisch unveränderter Haut, sie können sich allerdings auch aus vorbestehenden (meist dysplastischen) Nävi entwickeln (Ehrenfeld et al. 2010, Ramrath et al. 2011). Prinzipiell kann das maligne Melanom überall auf der Haut imponieren, vorwiegend jedoch an lichtexponierten Körperstellen. In Deutschland erkranken jährlich um die 19.000 Menschen am malignen Melanom. Das Robert-Koch-Institut (RKI) gibt für das Jahr 2010 eine Inzidenz von ca. 18 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner an. Das mittlere Erkrankungsalter für Frauen liegt bei 58 Jahren, für Männer bei 64 Jahren. Weltweit lassen sich topographische Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz ausmachen: So berichten Jones et al. (1999) von einer altersstandardisierten Inzidenz von 56,2/100.000 Einwohner und Jahr für die Region Auckland (Neuseeland). Die starke Zunahme der Erkrankungszahlen in Deutschland innerhalb der letzten Jahre ist größtenteils auf die erhöhte Erfassung von Melanomen durch die im Jahre 2008 eingeführte ärztliche Früherkennungsuntersuchung zurückzuführen (Robert-Koch-Institut). Da das maligne Melanom der Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate ist, steht insbesondere die Früherkennung sowie die adäquate Behandlung im Fokus. Betrachtet man die Ätiopathogenese nimmt die UV-Strahlung eine zentrale Rolle ein: Sie induziert Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen, die letztlich zur Ausbildung des Hauttumors führen (Garbe et al. 2013). Des weiteren konnte Garbe et al. (1994) einen Zusammenhang zwischen der Entstehung des malignen Melanoms und dem Hauttyp nachweisen. Besonders gefährdet sind demnach Menschen mit einem hellen Hauttyp bei einem Daueraufenthalt in Regionen hoher und langer Strahlenintensität. Bei ca. 10 % der Melanompatienten spielen auch genetische Faktoren eine Rolle (Ramrath et al. 2011). Diese werden oft im Rahmen des autosomal-dominant vererbten atypischen Nävussyndroms (FAMMM) klinisch präsent (Greene et al. 1985). Bezogen auf die Wachstumseigenschaften des Tumors unterscheiden Clark et al. (1984) zwei Phasen: Das horizontale flächenhafte Wachstum (Phase 1) und der Übergang in die vertikale Wachstumsphase, der mit einer deutlichen Prognoseverschlechterung assoziiert ist (Phase 2).

Histologisch können mehrere Subtypen des malignen Melanoms voneinander abgegrenzt werden. Das *superfiziell spreitende Melanom (SSM)* ist mit ca. 60% der häufigste Melanomtyp. Kennzeichnend ist eine radiale oberflächliche Ausbreitung sowie das Vorkommen verschiedener Farbtöne. Das *noduläre Melanom (NM)* ist mit ca. 20% die zweithäufigste Form. Es wächst primär vertikal und neigt zur frühen lokoregionären und fernen Metastasierung. Ungefähr 10% aller Melanome entwickeln sich auf dem Boden einer *Lentigo maligna (Lentigo-maligna Melanom, LMM)* mit dem Durchtritt von Tumorzellen durch die Basalmembran. Das *akrolentiginöse Melanom (ALM)* ist ein seltener Subtyp (ca. 5%), der meist an Palmae und Plantae entsteht. Aufgrund der verspäteten Diagnose geht es meist mit einer schlechten Prognose einher. Bei dem *amelanotisch malignen Melanom* handelt es sich um eine Sonderform. Hier haben die Tumorzellen die Fähigkeit zur Pigmentbildung verloren und imponieren klinisch deshalb oft als hautfarbene oder rötliche Knötchen (Hein et al. 2011, Ehrenfeld et al. 2010).

## **2.2 Klassifikationen**

Um prognostische Aussagen treffen zu können, ist eine Klassifizierung des malignen Melanoms unabdingbar. Die TNM Klassifikation der AJCC („American Joint Committee on Cancer“) aus dem Jahr 2009 sollte hierbei der Standard für die histopathologische Befundung des malignen Melanoms sein (AJCC 2009). Die Abkürzung steht für „T“ = „Invasionstiefe des Primärtumors“, „N“ = „regionärer Lymphknotenbefall“ und „M“ = „Art der Fernmetastasierung“. Die absolute vertikale Tumordicke nach Breslow (1970) ist als der wichtigste prognostische Faktor in den Primärstadien anzusehen (Sander 2013). Die relative Clark-Skala (Clark 1969) spielt eine eher untergeordnete Rolle. Mit steigender Invasionstiefe, erhöht sich das Risiko einer Metastasierung und die Überlebenschancen sinken.

## **2.3 Metastasierung**

Die Metastasierung beim malignen Melanom erfolgt zu  $\frac{2}{3}$  primär lymphogen und zu  $\frac{1}{3}$  hämatogen. Bei den meisten Patienten findet die Erstmetastasierung in Form von Satelliten-Metastasen, In-transit-Metastasen oder lokoregionären Lymphknotenmetastasen statt. 30% entwickeln Fernmetastasen. Diese finden sich am häufigsten

in Lunge (18-36%), Leber (14-20%) und Gehirn (2-20%) (Leiter et al. 2004, Meier et al. 2002). Nach dem Bronchialkarzinom (36-64%) und dem Mammakarzinom (15-25%) ist das maligne Melanom (5-20%) der dritthäufigste Primarius bei der Diagnose von Hirnmetastasen (Gavrilovic und Posner 2005, Kocher et al. 2014). Hirnmetastasen (HM) beim malignen Melanom stellen somit eine häufige Komplikation während des Krankheitsverlaufes dar. Sie sind klinisch präsent bei 10-40% der Patienten, bei der Autopsie werden sie sogar bei bis zu 74% der Melanompatienten diagnostiziert (Bafaloukos und Gogas 2004, Sampson et al. 1998). Meist betrifft die Hirnmetastasierung durch hämatogene Aussaat das Großhirn (ca. 80-85% der Fälle). Das Kleinhirn ist nur zu etwa 15% betroffen und geht z.B. mit dem Auftreten von Koordinationsstörungen einher (Delattre et al. 1988, Vogelbaum und Suh 2006). Liegt eine einzelne Hirnmetastase bei bereits metastasierter Tumorerkrankung vor, bezeichnet man diese als **singuläre** Metastase. Handelt es sich bei der zerebralen Metastase um die einzige (nachgewiesene) Tumormanifestation im Organismus abgesehen vom Primärtumor, spricht man von einer **solitären** Hirnmetastase („Deutsche Gesellschaft für Neurologie“ (DGN) 2014). Etwa 40-50% der Tumorpatienten entwickeln eine singuläre Metastase, wobei solitäre deutlich seltener sind (Delattre et al. 1988, Gavrilovic und Posner 2005, Linskey et al. 2010). Singuläre Hirnmetastasen imponieren z.B. bei Tumoren des Urogenitalsystems und dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC). Multiple Hirnmetastasen hingegen finden sich gehäuft beim malignen Melanom und dem kleinzelligen Bronchialkarzinom (Gavrilovic und Posner 2005, Klos und O’Neill 2004). Aufgrund der Veränderung der Alterspyramide und einem damit verbundenen erhöhten Vorkommen von Tumorerkrankungen im Allgemeinen sowie verbesserten diagnostischen Möglichkeiten und Fortschritten in der Therapie des Primärtumors, rückt die Behandlung der Hirnmetastasierung weiter in den Vordergrund.

## **2.4 Diagnostik**

Die Diagnostik der Wahl ist die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel. Sie hat im Vergleich zur Computertomografie (CT) eine höhere Sensitivität und Spezifität. Ein weiterer Vorteil ist die fehlende Strahlenexposition. Die Bilder sollten sowohl als axiales, sagittales und koronales Schnittbild vorliegen (Kocher et al. 2014, Schlemmer HP 2013, Sze et al. 1990).

## 2.5 Prognose

Die Überlebensraten nach der Diagnose von Hirnmetastasen liegen bei wenigen Wochen bis Monaten (Douglas und Margolin 2002). So berichten Fife et al. (2004) von einer medianen Überlebenszeit von 2,1 Monaten bei ausschließlich symptomatischer Therapie und Sampson et al. (1998) ermitteln eine mittlere Überlebenszeit von 3,8 Monaten bei 702 Patienten mit Hirnmetastasen vom malignen Melanom, die mit Chemotherapie, Strahlentherapie oder Operation (OP) behandelt wurden. Laut der „Deutschen Gesellschaft für Neurologie“ (DGN 2014) sind folgende Merkmale Prädiktoren für ein längeres Überleben:

- Fehlen extrakranieller Tumormanifestationen oder Beherrschbarkeit der Grunderkrankung
- Langes Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und der Hirnmetastasen
- Singuläre Hirnmetastase
- Hoher Karnofsky-Index (KI)
- Niedriges Alter
- Spezielle Histologien des Primärtumors, z.B. Mammakarzinom

Historisch machten sich die Strahlentherapeuten aufgrund fehlender technisch dezidierter Bestahlungsmöglichkeiten eher wenig Gedanken um die Tumorentität bei Hirnmetastasen. Diese Tatsache erklärt, warum über Jahrzehnte Prognosescores zunächst unabhängig vom Primärtumor entwickelt wurden. So bildete die RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) anhand von 3 Studien mit insgesamt 1200 Patienten (1979-1993) verschiedener Primärtumoren 3 Prognosegruppen mit unterschiedlichen medianen Überlebenszeiten nach Ganzhirnbestrahlung (Gaspar et al. 1997). Mit Hilfe eines speziellen statistischen Verfahrens, der sog. „rekursiven Partitionierungsanalyse“ (RPA), konnten prognostische Faktoren identifiziert werden (Tab. 2.1).

**Tab. 2.1** RPA Prognoseklassen (Nach: <http://www.dgn.org/leitlinien/11-leitlinien-der-dgn/2979-II-77-metastasen-und-meningeos-neoplastica>)

RPA Klasse	Karnofsky-Index	Alter (Jahre)	Weitere Faktoren	Medianes Überleben (Monate)
1	≥ 70 %	< 65	Kontrollierter Primärtumor, keine extrakraniellen Metastasen	7,1
2	Alle anderen			4,2
3	< 70 %			2,3

Der 2008 eingeführte GPA (Graded Prognostic Assessment; Sperduto et al. 2008) stellt eine Weiterentwicklung des RPA dar. Er umfasst die 4 Kriterien Alter, Karnofsky-Index, Vorhandensein extrakranieller Metastasen und Anzahl der Hirnmetastasen. Jedem Kriterium wird ein Score von 0, 0.5 oder 1 zugeordnet (Tab. 2.2). Die beste Prognose haben demnach Patienten mit einem Score = 4 (< 50 Jahre, KI 90-100%, 1 Hirnmetastase, keine extrakraniellen Metastasen).

**Tab. 2.2** Prognoseklassen GPA (Nach: <http://www.dgn.org/leitlinien/11-leitlinien-der-dgn/2979-II-77-metastasen-und-meningeos-neoplastica>)

	Score		
	0	0.5	1
Alter (Jahre)	> 60	50-59	< 50
Karnofsky-Index (%)	< 70	70-80	90-100
Anzahl der Hirnmetastasen	> 3	2-3	1
Extrakranielle Metastasen	ja		nein

Erst Sperduto et al. (2010) legten anhand einer retrospektiven Studie von > 4000 Patienten mit Hirnmetastasen verschiedene prognostische Faktoren in Abhängigkeit von der Histologie des Primarius fest und entwickelten einen sog. DS-GPA (Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment). Beim malignen Melanom erwiesen sich lediglich der Karnofsky-Index ( $p < 0.0001$ ) und die Anzahl der Hirnmetastasen ( $p < 0.0001$ ) als prognostisch relevant für das Gesamtüberleben (Sperduto et al. 2010).

## 2.6 Therapie von Hirnmetastasen

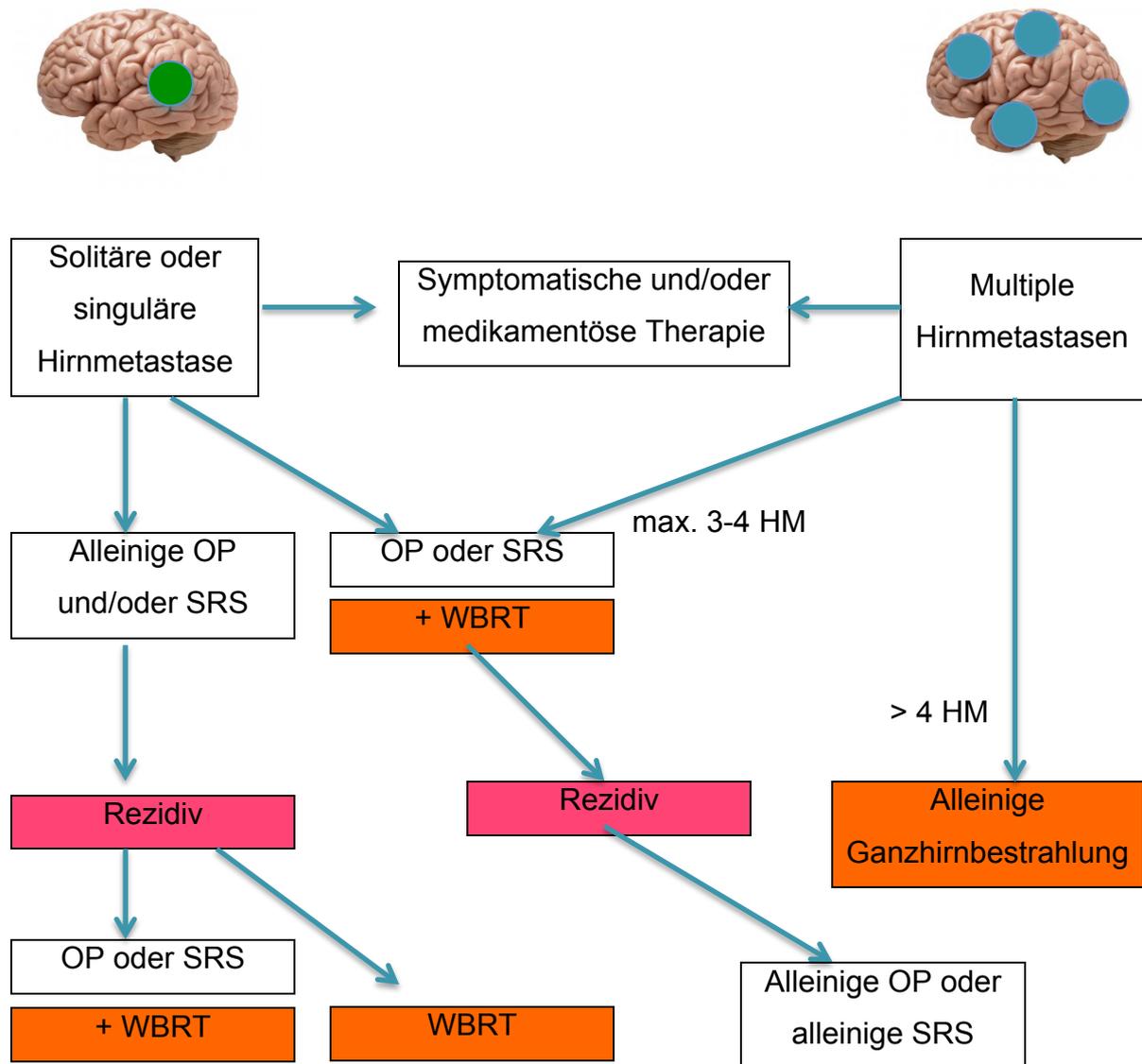
Zur Therapie von Hirnmetastasen stehen prinzipiell folgende Behandlungsverfahren zur Verfügung:

- Symptomatische Therapie
- Medikamentöse Therapie
- Alleinige Ganzhirnbestrahlung
- Alleinige Operation (OP)
- Alleinige Stereotaxie (SRS=stereotaktische Radiochirurgie)
- OP + Ganzhirnbestrahlung (WBRT=whole brain radiotherapy)
- OP + Stereotaxie
- Ganzhirnbestrahlung + Boost
- Stereotaxie + Ganzhirnbestrahlung

Bei allen Verfahren steht prinzipiell der palliative Ansatz aufgrund der schlechten Prognose im Vordergrund. Die Rolle von OP, SRS und WBRT bleibt aufgrund mangelnder Evidenz der einzelnen Therapieverfahren weiterhin undefiniert und wird kontrovers diskutiert. Eine Übersicht als Beispiel eines Behandlungsschemas ist in Abbildung 2.1 dargestellt.

### 2.6.1 Symptomatische Therapie

Glukokortikoide (z.B. *Dexamethason*) können eine Ödemrückbildung bewirken und somit einen erhöhten intrakraniellen Druck senken. Insofern kommen Glukokortikoide bei Patienten mit klinischen Hirndruckzeichen wie Kopfschmerzen regelmäßig zum Einsatz. Bei Patienten mit epileptischen Anfällen ist eine zusätzliche Therapie mit Antikonvulsiva sinnvoll.



**Abb. 2.1** Behandlungsschema Hirnmetastasen

(Nach: [http://de.wikipedia.org/wiki/Hirnmetastase#/media/File:Therapieschema\\_Hirnmetastasen.jpg](http://de.wikipedia.org/wiki/Hirnmetastase#/media/File:Therapieschema_Hirnmetastasen.jpg))

## **2.6.2 Medikamentöse Therapie**

Lange Jahre stand zur adjuvanten Therapie des malignen Melanoms lediglich Interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) zur Verfügung. Aufgrund der begrenzten Wirksamkeit konnte es sich jedoch nicht als allgemein akzeptierter Standard durchsetzen (Dietrich und Berking 2011). In den letzten Jahren gelang es erfreulicherweise zielgerichtete Medikamente zu entwickeln, die insbesondere bei Vorliegen spezifischer molekularer Marker ihre Wirkung entfalten. Diese heißen u.a. Dabrafenib, Vemurafenib (BRAF-Inhibitoren) und Ipilimumab (monoklonaler Antikörper). Sie erlauben eine effektive Therapie extrakranieller Metastasen, die mit einer Lebensverlängerung einhergeht (Chapman et al. 2011). Auch bei Hirnmetastasen scheinen die Substanzen einen positiven Effekt zu haben (Dummer et al. 2014). Dadurch, dass diese Medikamente die extrakranielle Metastasierung beeindruckend kontrollieren, ist die Therapie der Hirnmetastasierung von neuer Relevanz.

## **2.6.3 Operative Exstirpation**

Die Operation stellt eine etablierte Therapiemöglichkeit dar. Bei einer Operationsmortalität von nur 2-4% kann eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden (Wronski und Arbit 2000, Vogelbaum und Suh 2006, Hart et al. 2005). Die Indikationen für eine neurochirurgische Exstirpation einer Hirnmetastase sind u.a. ein guter Allgemeinzustand, eine operativ gut zugängliche Lage sowie eine bedrohliche Hirndruckerhöhung bzw. die Gefahr eines Aufstaus der Ventrikel durch Verlegung der Liquorabflusswege (DGN 2014).

## **2.6.4 Strahlentherapie**

Das Prinzip der Strahlentherapie ist die biologische Wirkung ionisierender Strahlen auf Zellen. Sie beruht auf direkten oder indirekten Veränderungen an biologisch aktiven Molekülen wie DNA, Enzymen und Membranbestandteilen. Unter indirekter Strahlenwirkung versteht man die Absorption der Strahlung durch Wassermoleküle, wodurch Hydroxyradikale gebildet werden, die ihrerseits chemische Reaktionen mit den Biomolekülen eingehen. Als Folge kommt es zu einer Beeinträchtigung der Zellfunktion, die je nach Ausmaß und betroffenem DNA-Abschnitt im Zelltod enden kann. Man unterscheidet die Korpuskularstrahlung (Elektronen) von der

Photonenstrahlung (Röntgen- und Gammastrahlen). Die applizierte Energiedosis wird in Gray (Gy) angegeben, es gilt:  $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$  (Wannenmacher et al. 2013).

Das Ziel der Strahlentherapie ist eine Schädigung des Tumorgewebes bei maximaler Schonung des umgebenden gesunden Gewebes. Die bis zur vollständigen Devitalisierung des Tumors benötigte Dosis ist von der ursprünglichen Zahl der klonogenen Tumorzellen und somit vom Tumolvolumen abhängig. Um die therapeutische Breite einer Bestrahlung zu erhöhen, kann die Dosis auch fraktioniert verabreicht werden zur Normalgewebsschonung (Wannenmacher et al. 2013). Es werden akute und chronische Nebenwirkungen unterschieden. Akute Nebenwirkungen sind zeitlich bezüglich ihres Auftretens bis zum 90. Tag nach dem Therapieende definiert. Im Bereich des Kopfes kann es zu Schläfrigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen (Hirndrucksteigerung), Haarausfall oder neurologischen Defiziten kommen. Zu den akuten Nebenwirkungen der Radiochirurgie zählt außerdem das umschriebene Ödem, das eine kurzzeitige Therapie mit Kortikosteroiden erforderlich machen kann (Zabel-du Bois A und Debus J 2013, Seegenschmiedt MH 2013).

### **2.6.5 Alleinige Ganzhirnbestrahlung**

Die Ganzhirnbestrahlung erfolgt in unterschiedlicher Fraktionierung (meist 3 Gy-Einzelfractionen bei 5 Fractionen pro Woche) bis zu einer Gesamtdosis von 30 bis 40 Gy und umfasst das Gehirn, die Lamina cribrosa und die Schädelbasis (DGN 2014). Sie wird zum Beispiel bei multipler Hirnmetastasierung, ungünstiger onkologischer Gesamtprognose oder in Kombination mit einer OP oder Radiochirurgie angewandt. So gelang es Patchell et al. (1990) erstmals nachzuweisen, dass für Patienten mit solitären Hirnmetastasen die Behandlung mit OP + WBRT bessere Ergebnisse als die alleinige WBRT liefert. Die Rolle der Ganzhirnbestrahlung wird noch immer kontrovers diskutiert. Dem Vorteil einer Behandlung von möglichen Mikrometastasen steht die Gefahr der Neurotoxizität gegenüber.

## 2.6.6 Alleinige Stereotaxie

Der medizinische Fachbegriff Stereotaxie kommt aus dem griechischen und bedeutet so viel wie stereós: „hart, starr“ und táxis: „Anordnung, Einrichtung“ (Zabel-du Bois A und Debus J 2013). Im Jahre 1908 entwickelten der Neurophysiologe und -chirurg Robert Henry Clarke und der Mathematiker Victor Horsley die rahmenbasierte Stereotaxie (Lasak und Gorecki 2009). 1951 setzte der Schwede Lars Leksell erstmals die Radiochirurgie ein. Die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) stellt eine nichtinvasive Alternative zur neurochirurgischen Entfernung dar (Zabel-du Bois A und Debus J 2013). Sie eignet sich insbesondere bei singulären oder solitären Metastasen, die operativ schwer zugänglich sind oder bei Patienten, deren Allgemeinzustand eine Operation nicht erlaubt. Selbst bei 2-4 Hirnmetastasen, die nicht größer als 2,5 cm sind wird eine Radiochirurgie empfohlen (DGN 2014). Vorteile der Radiochirurgie bestehen in der geringeren Neurotoxizität, der kürzeren Behandlungsdauer und den höheren lokalen Kontrollraten, da aufgrund des kleineren Volumens eine höhere Dosis appliziert werden kann. So konnten Rades et al. (2014a) in ihrer retrospektiven Studie eine signifikant ( $p < 0.001$ ) höhere lokale Kontrolle bei einer SRS Dosis von 20 Gy (79%) im Vergleich zu 13-16 Gy (31%) nachweisen. Prinzipiell kann eine Stereotaxie sowohl mit einem Linearbeschleuniger als auch mit anderen Geräten (Gamma Knife ®, Cyber Knife ®, Vero ®) und Anlagen, die Schwerionen (Protonen) anwenden, technisch realisiert werden.

Allen Behandlungstechniken gemeinsam ist die Applikation hoher Strahlendosen in einem vorher definierten Zielvolumen (PTV=planning target volume) mit einem steilen Dosisgradienten außerhalb des Zielvolumens. Basierend auf Koordinaten wird der Krankheitsherd aus verschiedenen Richtungen bestrahlt. Die einzelnen Strahlenbündel werden dabei der Form der Hirnmetastase angepasst und erlauben so größtmögliche Präzision bei maximaler Schonung des umliegenden Gewebes. Voraussetzung für die Radiochirurgie ist eine exakte Bildgebung sowie die Übertragung der relevanten Informationen auf den Patienten. Dies wird meist durch eine individuell angefertigte Kopfmaske erreicht (Zabel-du Bois A und Debus J 2013). Unter dem Begriff „Radiochirurgie“ versteht man eine 1-5 malige stereotaktische Bestrahlung mit ablativen Dosen (Barnett et al. 2007). Speziell bei der Therapie von Hirnmetastasen nimmt die Radiochirurgie eine bedeutende Rolle ein. Diese Tatsache

ist nicht zuletzt auf die meist ideale Beschaffenheit der Zielvolumina zurückzuführen: Hirnmetastasen stellen sich im MRT in der Regel gut abgrenzbar als runde oder ovale Läsionen dar, haben eine limitierte Größe und infiltrieren das normale Hirngewebe in nur sehr geringem Ausmaß (Kocher et al. 2014).

Wird die Gesamtdosis (D) auf mehrere Einzeldosen verteilt, spricht man von stereotaktisch fraktionierter Radiochirurgie. Sie kommt bei Metastasen mit einem größeren PTV oder bei kritischer Lage der Metastase zu einer Normalgewebsstruktur zum Einsatz. Aus der Fraktionierung einer Strahlendosis resultiert eine reduzierte Effektivität. Andererseits ermöglicht eine Fraktionierung die sog. „sublethal damage recovery“ (SLDR), die Erholung von subletalen Strahlenschäden. Um verschiedene Fraktionierungsschemata vergleichen zu können, kann man die sog. „biologisch effektive Dosis“ (BED) mithilfe folgender Formel berechnen:

$$\text{BED} = (n \cdot d) \cdot [1 + (d / (\alpha/\beta))]$$

Die Gesamtdosis D berechnet sich aus der Anzahl der Fraktionen n multipliziert mit der Dosis pro Fraktion d. Das Ausmaß des Erholungseffektes hängt von dem sog.  $\alpha/\beta$  Quotienten ab, der für unterschiedliche Zellsysteme unterschiedliche Werte annehmen kann (Weber KJ und Wenz F 2013).

### **2.6.7 OP + Ganzhirnbestrahlung (WBRT)**

Höhere lokale Kontrollraten gehen in verschiedenen veröffentlichten Studien oft nicht mit einer längeren Überlebenszeit einher. So konnten Wronski und Arbit (2000) keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für OP + WBRT im Vergleich zur alleinigen OP belegen. Das mediane Überleben betrug 9,5 Monate im Vergleich zu 8,3 Monaten bei alleiniger Operation. Auch Fife et al. (2004) konnten keine signifikanten Überlebensvorteile aufzeigen. Patchell et al. (1998) wiesen nach, dass eine adjuvante WBRT zwar die intrakranielle Kontrolle signifikant verbessert, aber ebenfalls keinen Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit hat.

### **2.6.8 OP + Stereotaxie**

Mithilfe postoperativer SRS des Resektionsgebietes erhofft man sich ebenfalls höhere lokale Kontrollraten bei gleichzeitiger Vermeidung neurokognitiver Nebenwirkungen durch die WBRT. Mit diesem Ansatz können mit ca. 90% ähnliche lokale Kontrollraten wie bei OP + WBRT erreicht werden (Minniti et al. 2013, Patchell et al. 1998).

### **2.6.9 Ganzhirnbestrahlung + stereotaktischer „Boost“**

Historisch gesehen wurde die Stereotaxie zunächst als sog. „Boost“ zusätzlich im Anschluss zur Ganzhirnbestrahlung angewandt. Auch hier erwartete man mithilfe dieses Verfahrens erhöhte lokale Kontrollraten. Andrews et al. (2004) vergleichen in ihrer prospektiven Studie die alleinige Ganzhirnbestrahlung mit Ganzhirnbestrahlung + SRS Boost anhand eines heterogenen Patientenkollektivs (5% Melanome). Sie konnten zeigen, dass WBRT + SRS den Karnofsky Index nach 6 Monaten für alle Patienten verbesserte. Eine verlängerte Überlebenszeit ergab sich jedoch nur für Patienten der RPA Klasse I (11,6 Monate „WBRT + SRS“ vs. 9,6 Monate „WBRT“). Kondziolka et al. (1999) ermittelten eine lokale Progressionsrate von 100% nach einem Jahr in der WBRT-Gruppe, aber nur von 8% in der WBRT + SRS Gruppe, was den prägnanten Effekt der höheren biologischen Dosis auf die lokale Kontrolle unterstreicht. Allerdings war diese Art der Therapie nicht mit einem verlängerten Gesamtüberleben assoziiert.

### **2.6.10 Stereotaxie + Ganzhirnbestrahlung**

Aoyama et al. (2006) und Kocher et al. (2011) können bei additiver WBRT nach Einzeit-Stereotaxie bessere lokale Kontrollraten aufzeigen. Auch hier gehen diese jedoch nicht mit einer verlängerten Gesamtüberlebenszeit einher. Außerdem wurde eine signifikante Verschlechterung neurokognitiver Fähigkeiten bei zusätzlicher Ganzhirnbestrahlung beobachtet (Chang et al. 2009).

### **2.6.11 Ziel der vorliegenden Arbeit**

Im hier vorgestellten Patientenkollektiv wurden retrospektiv strahlentherapeutische Behandlungen auf den Krankheitsverlauf bei 58 Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms analysiert. Dabei wurde der Einfluss von 18 Prognosefaktoren auf die Zielgrößen lokale Kontrolle (LC), intrazerebrale Kontrolle (IC) und Gesamtüberleben (OS) untersucht. Die Arbeit soll Hinweise geben, welche krankheitsspezifischen Parameter bei der Therapieentscheidung hilfreich sein können und inwieweit eine additive Ganzhirnbestrahlung den Krankheitsverlauf in diesem Patientenkollektiv günstig beeinflusst hätte. Folgende Fragestellungen ergaben sich:

- Welche Parameter haben einen signifikanten Einfluss auf die Endpunkte?
- Welche Schlüsse lassen sich daraus ziehen?
- Welche Rolle spielt die Ganzhirnbestrahlung?
- Inwieweit lassen sich die Ergebnisse mit der aktuellen Literatur vergleichen?

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

In die Erfassung einbezogen wurden alle Patienten, die im Zeitraum von 2007-2011 an der Klinik für Strahlentherapie bzw. im Ambulanzzentrum des Universitätsklinikums Eppendorf eine stereotaktische Bestrahlung einer Hirnmetastase eines malignen Melanoms erhielten. Es konnten 65 relevante Patienten anhand des MCS vianova und Soarian Clinicals identifiziert werden. Im Verlauf der Datenerhebung stellte sich heraus, dass 6 Patienten doppelt gelistet waren, da sie im Therapieverlauf mehrfach bestrahlt wurden. Von den verbliebenen 59 Patienten konnten die Daten eines Patienten nicht ausgewertet werden, da der Bestrahlungstermin kurzfristig, aus unbekanntem Gründen abgesagt wurde.

Das finale Kollektiv umfasste letztlich 58 Patienten mit zerebraler Filialisierung eines malignen Melanoms, die im Rahmen einer retrospektiven korrelativen Studie im Hinblick auf die Therapie nach dem Auftreten von intrazerebralen Metastasen untersucht werden konnten. Die Patientendaten stammen aus den analog archivierten Patientenakten. Wie aus der Tabelle 3.1 zu entnehmen ist, wurden allgemeine Patientendaten, Tumorcharakteristika, therapeutische Merkmale und Follow-up Daten erhoben.

Bei 17 Patienten konnte weder mithilfe des MCS noch durch Telefonate mit den Hausärzten der aktuelle Status ermittelt werden. Es wurden daraufhin Amtsanfragen an die zuständigen Hamburger Kundenzentren verschickt. Somit ließ sich der Status von 12 Patienten ausmachen. Von 2 Patienten wusste das zuständige Amt lediglich, dass sie verstorben waren, jedoch nicht wann. Für 3 Patienten waren bis zum 13.02.2015 keine Angaben ermittelbar.

Tab. 3.1 Datenerfassung

	Parameter
<b>allgemeine Patientendaten</b>	Geschlecht
	Geburtsdatum
	Nebendiagnosen
	Vorbelastung
	Karnofsky-Index (KI)
<b>Tumorcharakteristika</b>	Datum der Erstdiagnose
	Histologie des Primärtumors
	Tumorklassifikation (Clark-Level)
	Datum und zeitliche Abfolge des Auftretens von Hirnmetastasen
	Anzahl der Hirnmetastasen
	Lage der bestrahlten Metastasen
	Nähe zu Risikostrukturen (Hirnstamm und Orbita)
	Ödem und Einblutung vor der Bestrahlung
	extrakranielle Metastasen
	Größenzunahme der Metastase vor Bestrahlung
	metastasenbedingte Symptome
<b>Therapie</b>	Anzahl der bestrahlten Metastasen
	vorherige Ganzhirnbestrahlung
	Bestrahlungsmuster
	Operation einer oder mehrerer Metastasen
	Einzeldosis
	Gesamtdosis
	Planungszielvolumen (PTV)
	Minimaldosis
	Maximaldosis
	V95, d50
	Berücksichtigung von Risikostrukturen
	Anzahl der Isozentren und Felder
	Bestrahlungsgerät
	Beginn und Dauer der Bestrahlung
	Unterbrechung oder Abbruch der Bestrahlung
	Allgemeinzustand nach der Bestrahlung
	Interferon-, Chemo- und Antikörpertherapie
<b>Follow-up</b>	Vorhandensein eines Nachsorge MRTs
	Ödem nach der Bestrahlung
	Rezidiv(e) der Hirnmetastase(n)
	Auftreten zusätzlicher Hirnmetastasen
	Datum des Progresses nach Radiatio
	Größenentwicklung der bestrahlten Metastase(n)
	Re-Bestrahlung/Salvage WBRT neuer und/oder alter Herde
	Sterbedatum und Todesursache

### 3.2 Statistische Auswertung

Um den Wert der Strahlentherapie genauer herauszuarbeiten, wurden drei statistische Endpunkte betrachtet: die lokale Kontrolle (LC), das progressionsfreie Überlebensintervall (IC) sowie das Gesamtüberleben (OS). Anhand der bildgebenden Verläufe wurde definiert, ob es sich um ein Lokalrezidiv (Rezidiv/Progress ausschließlich der bestrahlten Metastase) oder einen intrakraniellen Progress (Aufreten neuer Hirnmetastasen außerhalb des bestrahlten Areals und/oder eines Lokalrezidivs) handelte. Das progressionsfreie Überlebensintervall umfasste den Zeitraum von Beginn der stereotaktischen Bestrahlung bis zum Auftreten eines intrakraniellen Rezidivs/Progresses. Relevant für diese Doktorarbeit war vor allem die zerebrale Kontrolle. Dabei musste unterschieden werden zwischen der lokalen Kontrolle, die allein vom Erfolg der stereotaktischen Behandlung des bestrahlten Hirnareals abhängt, und dem progressionsfreien Überleben, das die Situation im gesamten zentralen Nervensystem bewertet. Das Gesamtüberleben muss als schwächster Endpunkt angesehen werden, da hier Hirnkontrolle nicht von der extrakraniellen Tumorlast getrennt werden kann und die Erfolge der stereotaktischen Behandlung somit nur zu einem geringen Anteil in die Prognose für das Gesamtüberleben einfließen. Das Gesamtüberleben wurde sowohl vom Datum der Diagnose von Hirnmetastasen als auch vom ersten Tag der Bestrahlung an bis zum Sterbedatum berechnet. Die in Tabelle 3.2 aufgeführten Prognosefaktoren wurden für die drei genannten Endpunkte untersucht. Die Daten wurden vorerst zur Erfassung und besseren Übersichtlichkeit in einer Microsoft-Excel-Tabelle verwaltet und anschließend mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics für Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ausgewertet. Der Einfluss der möglichen Prognosefaktoren auf das Gesamtüberleben wurde zunächst anhand einer Kaplan-Meier-Analyse untersucht (Kaplan und Meier 1958). Die Prognosefaktoren, die sich in der univariaten Analyse als signifikant erwiesen ( $p < 0,05$ ), wurden in eine multivariate Analyse eingeschlossen, die mit dem Cox Proportional Hazards Model durchgeführt wurde. Die Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie & Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Tabellen und Diagramme wurden mit dem Statistikprogramm SPSS oder Microsoft Office erstellt. Ein Jahr wurde für die Umrechnung von Tagen auf Monate mit 365 Tagen vorausgesetzt – ein Monat wurde dementsprechend mit 30,4 Tagen berechnet.

**Tab. 3.2** Prognosefaktoren

<b>Prognosefaktor</b>	<b>Endpunkt</b>
Geschlecht	
Karnofsky-Index	
Alter bei Erstdiagnose	
Histologie des malignen Melanoms	
Alter bei Diagnose von Hirnmetastasen	
Zeitraum Erstdiagnose - Diagnose von Hirnmetastasen	
Anzahl der Hirnmetastase(n)	
Lage der Hirnmetastase(n)	<b>Lokale Kontrolle (LC)</b>
Ödem vor Bestrahlung	<b>Progressionsfreies Überlebensintervall (IC)</b>
Einblutung vor Bestrahlung	<b>Gesamtüberleben (OS)</b>
Extrakranielle Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose von Hirnmetastasen	
Metastasenbedingte Symptome	
WBRT im Behandlungsverlauf	
Bestrahlungsmuster	
Gesamtdosis (BED)	
Planungszielvolumen (PTV)	
V95	
Systemische Therapie	

### 3.3 Durchführung Strahlentherapie

Alle Patienten erhielten vor Beginn der Bestrahlung ein Planungs-CT. Die Planung wurde mit dem System der Firma BrainLab ® durchgeführt. Die Einzeit-Stereotaxie erfolgte bei 41 Patienten mit dem Siemens Linearbeschleuniger. Bei 7 Patienten konnte aufgrund eines großen Planungszielvolumens oder eingeschränkten Allgemeinzustandes keine Einzeit-, sondern nur eine fraktionierte Bestrahlung verwirklicht werden. Die Fraktionierungen gliederten sich in 7 x 5 Gy (3 Patienten); 10 x 3 Gy (2 Patienten); 6 x 5 Gy (1 Patient) und 13 x 3 Gy (1 Patient).

3 Patienten erhielten eine vorherige Ganzhirnbestrahlung. Sie wurden dennoch in die statistische Analyse mit einbezogen, da aufgrund der geringen Fallzahl keine großen Auswirkungen auf die statistischen Ergebnisse erwartet wurden und sie außerdem eine entscheidende Rolle bei dem Diskussionsthema „stereotaktische Bestrahlung allein vs. stereotaktische Bestrahlung + Ganzhirnbestrahlung“ spielten.

Aufgrund eines intrakraniellen Progresses erhielten 8 Patienten eine sog. Salvage - Ganzhirnbestrahlung. Davon wurden 5 Patienten mit 10 x 3 Gy und 3 Patienten mit 14 x 2,5 Gy bestrahlt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientencharakteristika

Von den insgesamt 58 Patienten mit der Diagnose eines zerebral metastasierten malignen Melanoms waren 20 Patienten (34%) weiblichen und 38 (66%) männlichen Geschlechts (Tabelle 4.1). Betrachtet man die Histologie des malignen Melanoms, machte das noduläre Melanom mit 18 Fällen (41%) den größten Teil aus. Bei 14 Patienten (32%) wurde ein superfiziell spreitendes Melanom diagnostiziert. Ein amelanotisches Melanom lag bei 9 Patienten (20%), ein lentigo-malignes Melanom bei 3 Patienten (7%) vor. Ein akrolentiginöses Melanom kam nicht vor. Bei 14 Patienten war die Histologie des Primärtumors nicht erfasst, bzw. auch nicht mittels nachträglicher Recherche ermittelbar.

Das Alter bei Erstdiagnose des malignen Melanoms (unabhängig vom Auftreten der Hirnmetastase) lag im Durchschnitt bei 57 Jahren (range 20-84 Jahre). Die größte Gruppe bildeten die 60-70jährigen mit 20 Patienten (Abb. 4.1). 12 Patienten (21%) waren bei Diagnosestellung  $\leq$  45 Jahre und 44 Patienten (79%) älter als 45 Jahre (Tabelle 4.1). Das mittlere Alter bei der Diagnose von Hirnmetastasen betrug 62 Jahre (range 20-88 Jahre). Die größte Gruppe bildeten auch hier die 60-70jährigen mit 27 Patienten, gefolgt von den  $>$  70jährigen mit 12 Patienten (Abb. 4.2). Betrachtet man die Anteile der Patienten  $\leq$  70 Jahre und  $>$  70 Jahre, waren 46 Patienten (79%) bei Hirnmetastasendiagnose  $\leq$  70 Jahre und 12 Patienten (21%)  $>$  70 Jahre.

Der Zeitraum von der Erstdiagnose eines malignen Melanoms bis zum Auftreten von Hirnmetastasen betrug in diesem Kollektiv im Median 35 Monate. Das Intervall reichte hierbei von 0 Monaten, was aufgrund des Auftretens von Hirnmetastasen bei zunächst unbekanntem Primärtumor zu erklären ist, bis hin zu 294 Monaten (24,5 Jahre). Prozentual die größten Gruppen bildeten Patienten, bei denen zwischen Erstdiagnose und zerebraler Metastasierung entweder 1-2 oder  $>$  6 Jahre lagen (Abb. 4.3). Bei der Mehrheit der Patienten (64%) vergingen über 2 Jahre bis zu einer Manifestierung der Hirnmetastasierung. Bei 2 Patienten trat die Hirnmetastasierung erst zwei Dekaden nach Erstdiagnose auf, was ungewöhnlich klingt, aber histologisch bewiesen wurde. Das Auftreten einer Hirnmetastasierung innerhalb des ersten Jahres nach Melanomdiagnose war eher selten.

Ungefähr  $\frac{1}{3}$  der Patienten (n=19) präsentierte sich bei Diagnose von Hirnmetastasen ohne Krankheitssymptome, entsprechend einem Karnofsky-Index von 100%. Der überwiegende Teil wies krankheitsspezifische Symptome auf, wobei der niedrigste Karnofsky-Wert 60% betrug. Dieser konnte bei 4 Patienten diagnostiziert werden. Da ein Karnofsky-Index  $> 70\%$  ein Maß dafür darstellt, dass der Patient normalen Aktivitäten nachgehen kann, wurden die Daten anhand dieses Wertes aufgeteilt. Der Anteil der Patienten mit einem Karnofsky-Index von  $> 70\%$  betrug 78%, der  $\leq 70\%$  lag dementsprechend bei 22% (Tab. 4.1).

25 Patienten (43%) hatten eine singuläre Hirnmetastase, davon 4 eine solitäre. Demgegenüber standen 33 Patienten (57%) mit multiplen Hirnmetastasen. Bei 13 Patienten (22%) wurden zwei, bei 8 Patienten (14%) drei und bei 12 Patienten (21%) mehr als 3 Hirnmetastasen diagnostiziert. Die anatomische Verteilung der Lage ist Tab. 4.1 zu entnehmen.

Nahezu alle Patienten (80%) wiesen Zeichen eines umschriebenen Hirnödems in der Bildgebung auf. Bei 9 Patienten (17%) war im MRT eine Einblutung in die Hirnmetastase nachweisbar. Der Großteil der Patienten (84%) hatte neben der zerebralen Metastasierung auch weitere extrakranielle Metastasen. Da dies nicht Teil der Doktorarbeit war, wurde auf die nähere Differenzierung verzichtet.

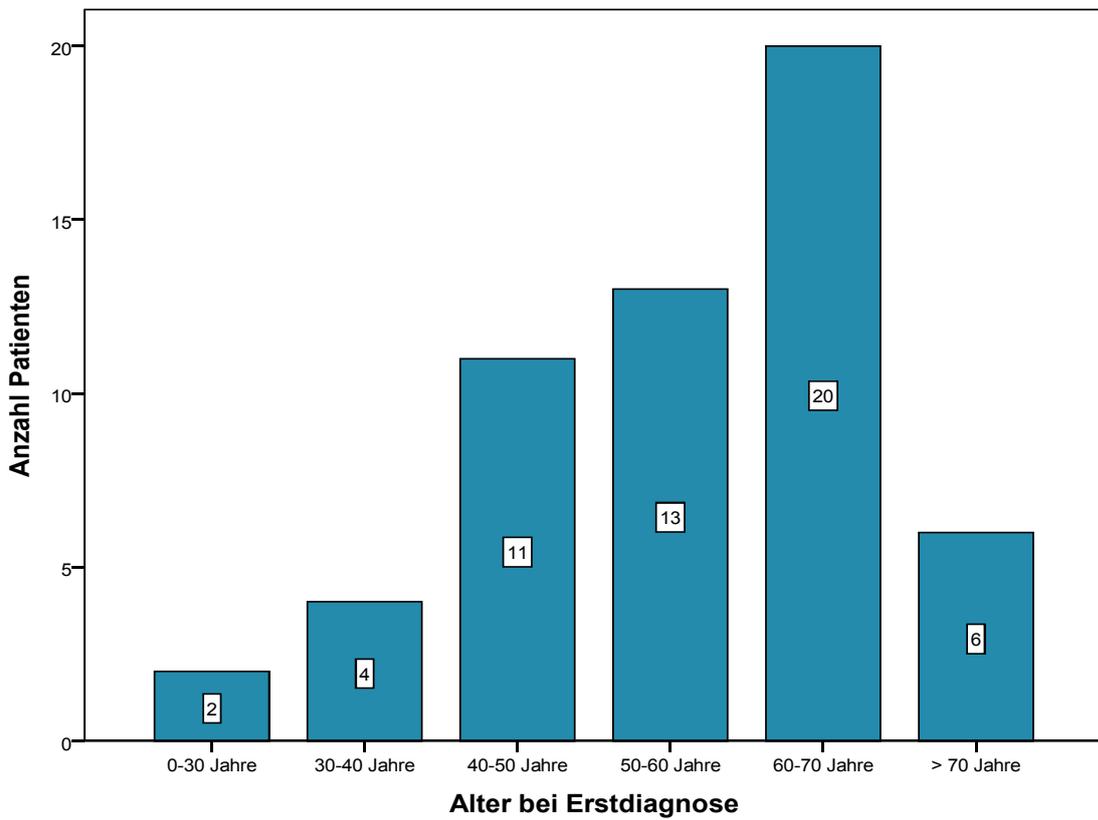
Im Rahmen dieser Arbeit sollte versucht werden, neurologische Symptome zu spezifizieren. Während der Evaluierung stellte sich jedoch heraus, dass die Symptomerfassung nicht systematisch und detailliert genug war. Insofern wurden unter „metastasenbedingte Symptome“ jegliche neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit und motorische Einschränkungen zusammengefasst.

Tendenziell hatten Patienten mit multiplen Hirnmetastasen mehr neurologische Symptome (57%). Da das Tumolvolumen ein wichtiger Entscheidungsparameter ist und in die Planung der Strahlentherapie eingeht, wurde dieser Parameter anhand der Bildgebung gemessen. Das Planungszielvolumen (PTV) betrug im Mittel  $4,5 \text{ cm}^3$  ( $\cong$  Volumen eines Würfels mit 1,65 cm Kantenlänge). Entsprechend lag das PTV bei 35 Patienten (60%) unter  $5 \text{ cm}^3$  und bei 23 Patienten (40%) darüber.

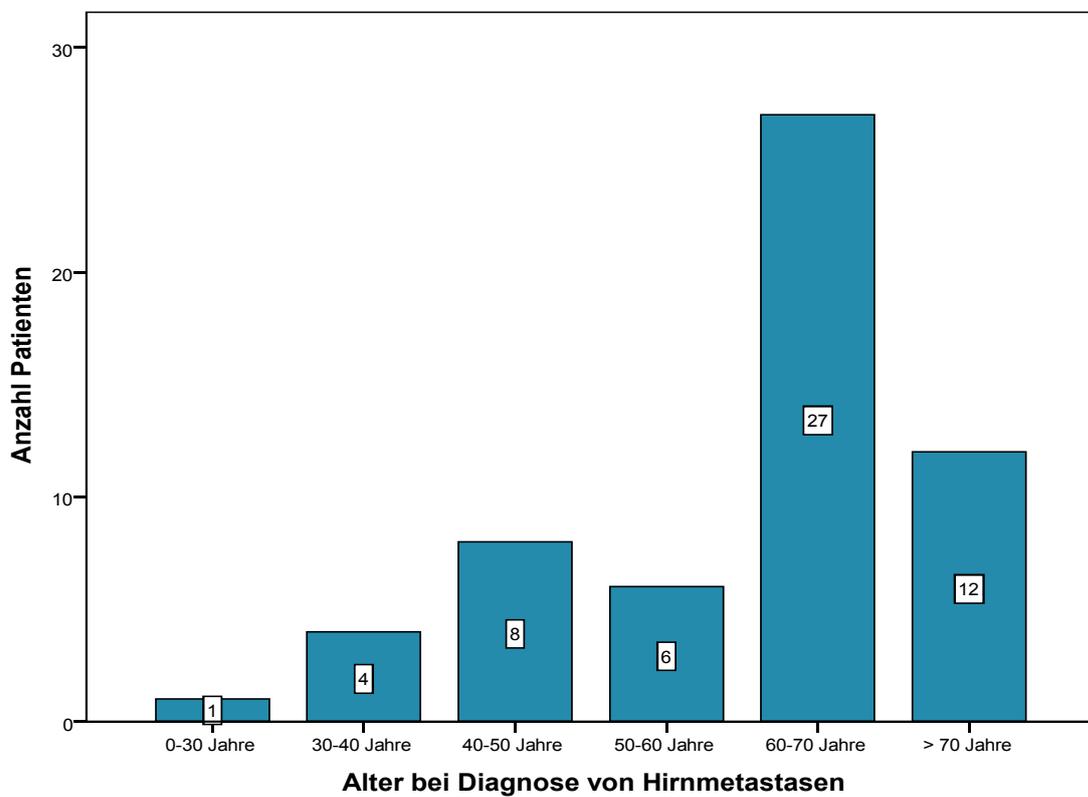
Zur besseren Übersicht sind alle relevanten Patientencharakteristika in Tabelle 4.1 zusammengefasst.

**Tabelle 4.1** Patientencharakteristika

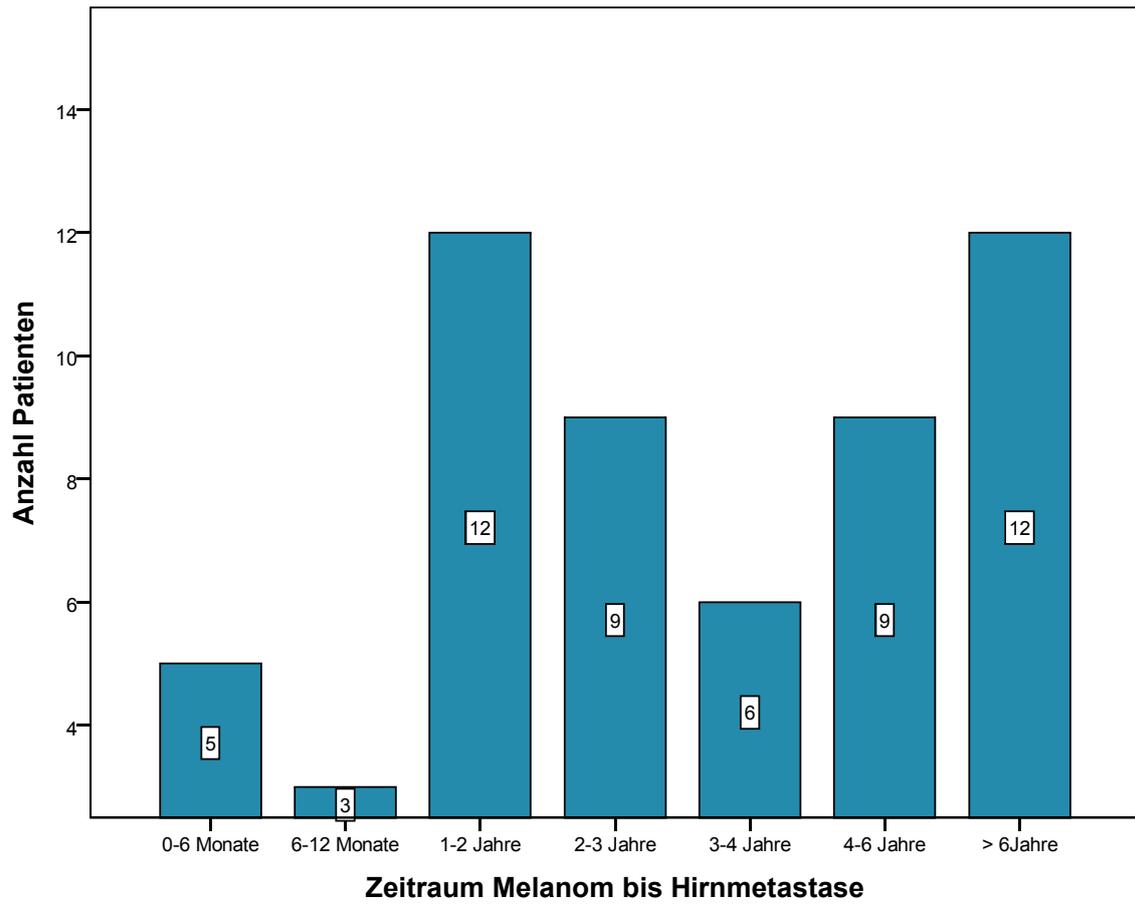
<b>Merkmal</b>	<b>Anzahl der Patienten n</b>	<b>Anteil in %</b>	<b>Mittelwert</b>
<b>Geschlecht</b>	<b>58</b>		
männlich	38	66	
weiblich	20	34	
<b>Histologie</b>	<b>44</b>		
superfiziell spreitend	14	32	
nodulär	18	41	
Lentigo-maligna	3	7	
amelanotisch	9	20	
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>	<b>56</b>		57 J
≤ 45 Jahre	12	21	
> 45 Jahre	44	79	
<b>Alter bei Diagnose von HM</b>	<b>58</b>		62 J
≤ 70 Jahre	46	79	
> 70 Jahre	12	21	
<b>Zeitraum Erstdiagnose-Hirnmetastase</b>	<b>56</b>		57 M
≤ 24 Monate	20	36	
> 24 Monate	36	64	
<b>Karnofsky-Index bei Diagnose von HM</b>	<b>55</b>		
≤ 70	12	22	
>70	43	78	
<b>Anzahl der Hirnmetastasen (n=103)</b>	<b>58</b>		
1	25	43	
2	13	22	
3	8	14	
> 3	12	21	
<b>Lage der bestrahlten Hirnmetastase(n)</b>	<b>58 (103 Läsionen)</b>		
frontal	28	27	
Rest ZNS (parietal 26%, temporal 14%, occipital 13%, tiefe Hirnkerne 13%, zerebellär 6%, Hirnstamm 1%)	75	73	
<b>Ödem vor Bestrahlung</b>	<b>51</b>		
ja	41	80	
nein	10	20	
<b>Einblutung vor Bestrahlung</b>	<b>53</b>		
ja	9	17	
nein	44	83	
<b>extrakranielle Metastasen</b>	<b>57</b>		
ja	48	84	
nein	9	16	
<b>metastasenbedingte Symptome</b>	<b>58</b>		
ja	33	57	
nein	25	43	
<b>PTV</b>	<b>58</b>		4,5 cm <sup>3</sup>
< 5 cm <sup>3</sup>	35	60	
> 5 cm <sup>3</sup>	23	40	



**Abb. 4.1** Alter bei Erstdiagnose eines malignen Melanoms



**Abb. 4.2** Alter bei Diagnose von Hirnmetastase(n)



**Abb. 4.3** Zeitraum Erstdiagnose malignes Melanom bis zum Auftreten von Hirnmetastase(n)

## 4.2 Behandlungscharakteristika

Bei 58 Patienten mit Hirnmetastasen wurden insgesamt 103 intrazerebrale Läsionen bestrahlt. Diese Zahl setzt sich, wie in Tabelle 4.1 unter „Anzahl der Metastasen“ ersichtlich, zusammen. Da bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen aus palliativen Gründen nicht immer alle Läsionen bestrahlt wurden, liegt die Anzahl der tatsächlich bestrahlten Hirnmetastasen etwas unterhalb der Anzahl aller diagnostizierten Hirnmetastasen. Am häufigsten wurde eine Hirnmetastase bestrahlt (34 Patienten; 59%).

Der Zeitpunkt der Bestrahlung stellt prinzipiell ein prognostisches Selektionskriterium auf den Krankheitsverlauf dar. 62% der Patienten begannen die stereotaktische Bestrahlung im Zeitraum von 8 Wochen. Aufgrund der insgesamt palliativen Gesamtsituation wurde die Bestrahlungsindikation in einigen Fällen zunächst zurückhaltend gesehen. So stellte sich bei einzelnen Patienten in der MR-Bildgebung nicht gleich ein rascher Progress dar und aufgrund fehlender zwingender onkologischer Behandlungsnotwendigkeit wurde die Strahlentherapie auf einen späteren Zeitpunkt gelegt. Andere Patienten benötigten einige Wochen bis zur definitiven Therapieentscheidung – hier spielte vor allem der Aspekt der Lebensqualität eine entscheidende Rolle. Letztlich blieb in vielen Fällen der Konflikt des Abwägens, ob das intra- oder extrakranielle Tumorleiden einer schnelleren Dynamik unterliegt.

In Abbildung 4.4. wurde die Anzahl der Patienten nach durchgeführter Bestrahlungsmethode dargestellt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (n=41; 71%) erhielt ausschließlich eine stereotaktische Einzeit-Bestrahlung. Die Gesamtdosis variierte je nach Tumorzellen von 16 Gy bis 23 Gy. Wie in der Einleitung beschrieben, muss bei der Dosisverschreibung das Ausmaß des Zielvolumens berücksichtigt werden (vgl. 2.6.6). Diese Tatsache erklärt, warum bei 6 der 7 fraktioniert behandelten Patienten trotzdem eine singuläre Hirnmetastase vorlag. Bei 4 von ihnen (67%) war das PTV  $> 5 \text{ cm}^3$ . Die anderen beiden hatten einen Karnofsky-Index von 70%. Die drei Patienten, die eine vorherige WBRT bekamen, wurden anschließend Einzeit-stereotaktisch (2 Patienten) oder fraktioniert-stereotaktisch (1 Patient) bestrahlt.

8 Betroffene (14%) mussten sich aufgrund eines intrakraniellen Progresses/Rezidivs zu einem späteren Zeitpunkt einer sog. Salvage-WBRT unterziehen (Abb. 4.4;

Tabelle 4.2). Davon wurden 5 Patienten mit 10 x 3 Gy und 3 Patienten mit 14 x 2,5 Gy bestrahlt.

Da die Anzahl der Metastasen prognostisch relevant sein könnte, wurde in Abbildung 4.5 nochmals die Anzahl der bestrahlten Metastasen in Abhängigkeit vom Bestrahlungsmuster untersucht. Von den 51 Patienten, die im Verlauf der Behandlung eine stereotaktische Einzeit-Bestrahlung erhielten, wurde bei 21 (41%) eine singuläre Hirnmetastase bestrahlt. Auch bei den 30 Patienten (59%) mit mehreren Metastasen (Maximum 6 bestrahlte Hirnmetastasen) wurde trotzdem die Einzeit-Bestrahlung umgesetzt.

Im späteren Verlauf blieb es bei der Mehrheit der Patienten (n=47; 81%) allein bei der stereotaktischen Bestrahlung. Insgesamt mussten 11 Patienten (19%) im Behandlungsverlauf (vor/nach RT) aufgrund eines Progresses neben der stereotaktischen Behandlung auch eine Ganzhirnbestrahlung erhalten (Abb. 4.6).

Um die verschiedenen stereotaktischen Fraktionierungsschemata (ohne WBRT) vergleichen zu können, wurde die sog. „Biologisch Effektive Dosis“ (BED) (siehe 2.6.6) ermittelt und in  $> 71$  Gy (23 Patienten; 40%) und  $\leq 71$  (35 Patienten; 60%) unterteilt. Supportive heterogene Behandlungsmaßnahmen (Interferon-, Chemo- und Antikörpertherapie) wurden als „systemische Therapie“ zusammengefasst. 44 Patienten (76%) wurden zusätzlich zur Strahlentherapie auch systemisch behandelt.

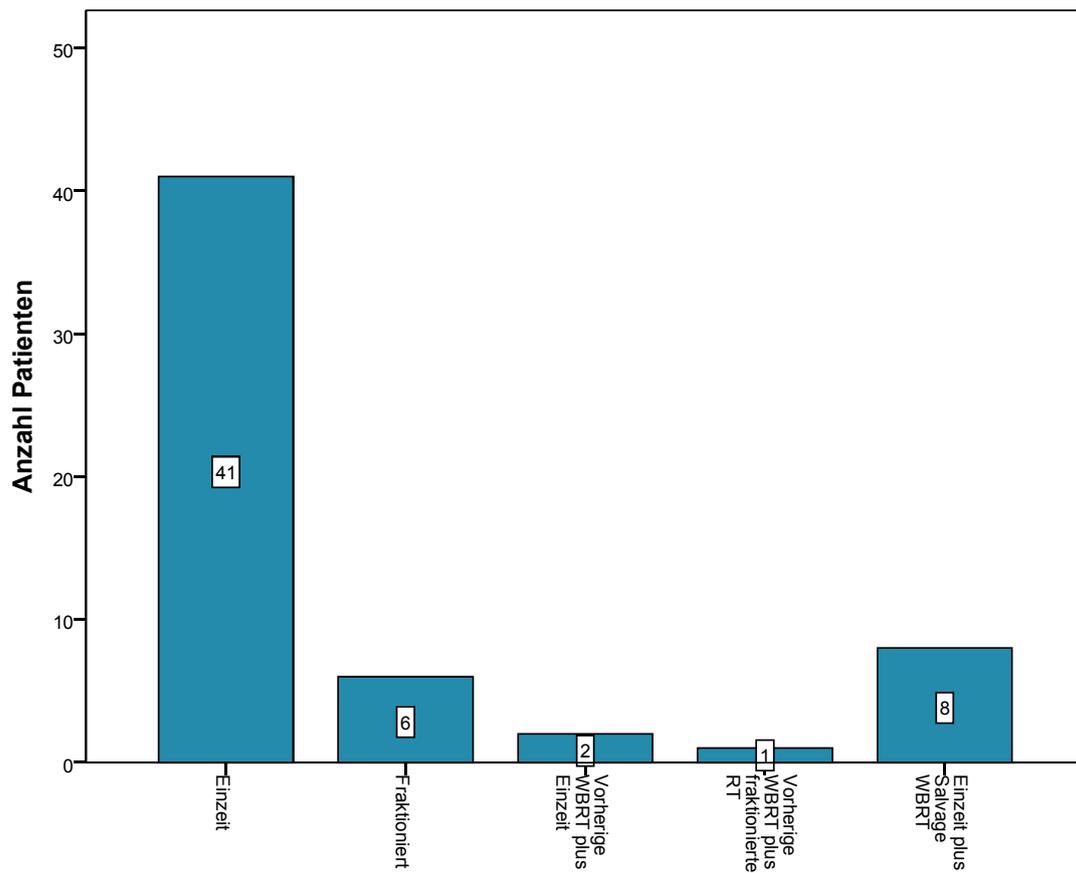
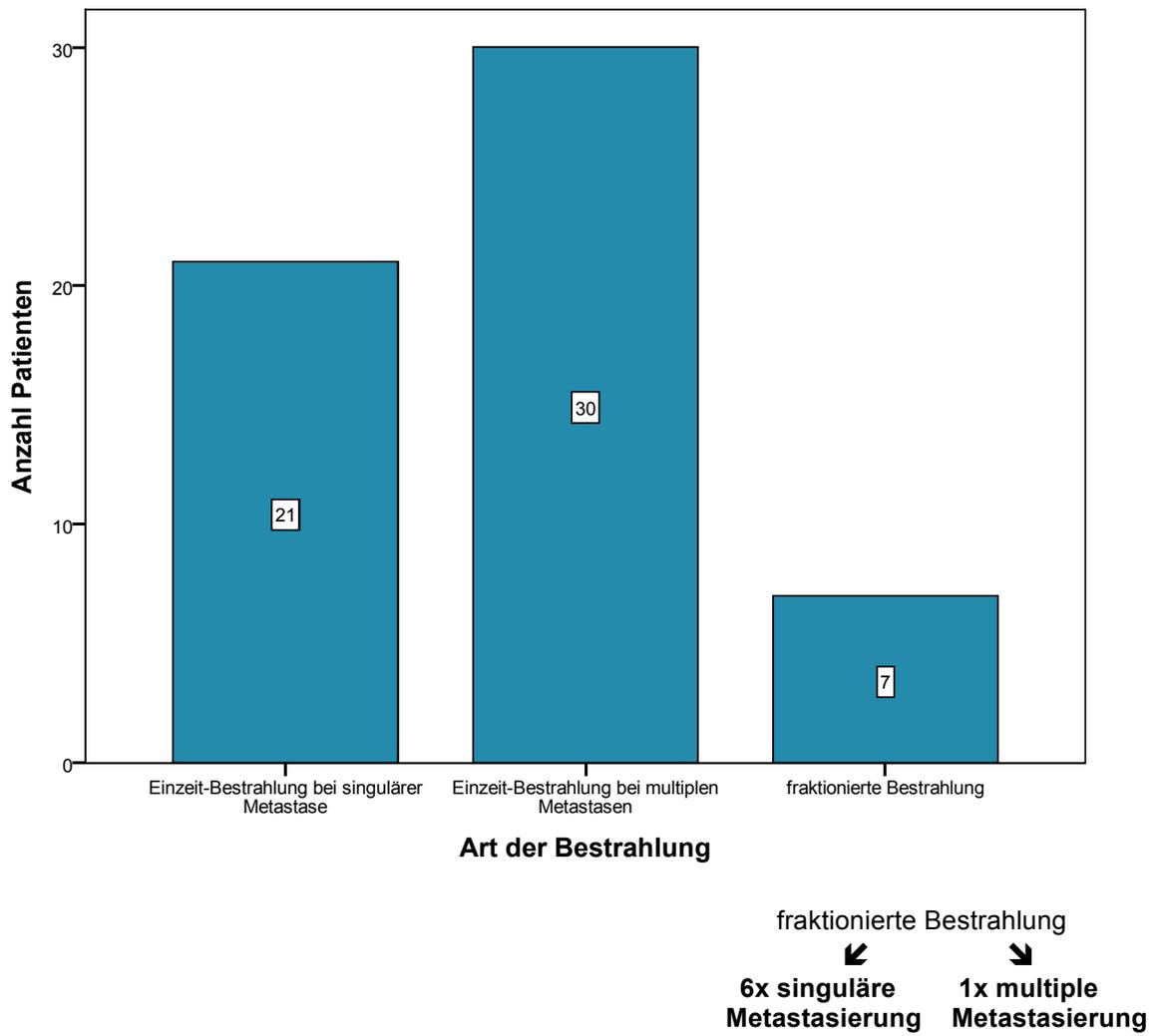


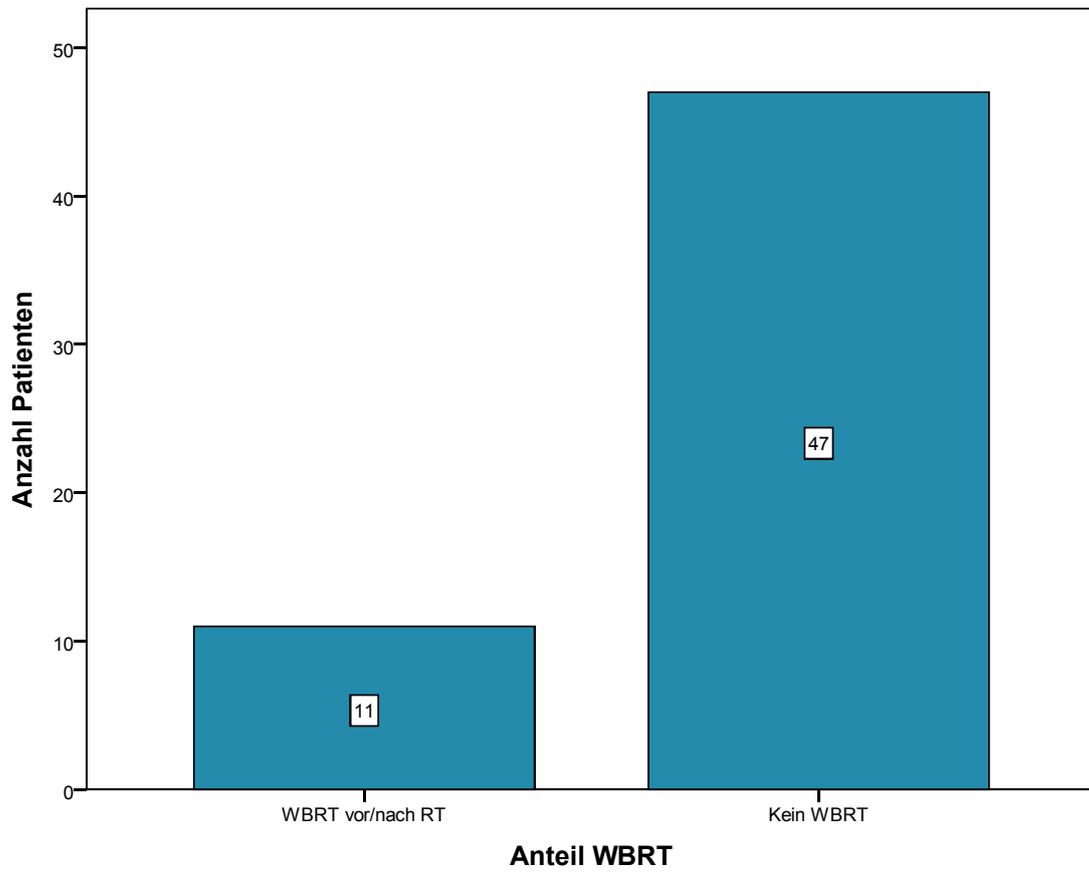
Abb. 4.4 Art der Bestrahlung

Tabelle 4.2 Art der Bestrahlung

Bestrahlungsmuster	Häufigkeit n	Anteil in %
Einzeit-Stereotaxie	41	71
fraktionierte Stereotaxie	6	10
vorherige WBRT + Einzeit-Stereotaxie	2	3
vorherige WBRT + fraktionierte Stereotaxie	1	2
Einzeit-Stereotaxie + Salvage-WBRT	8	14



**Abb. 4.5** Einzeit-Stereotaxie vs. fraktionierte Stereotaxie (Unterteilung nach Anzahl der bestrahlten Hirnmetastasen)



**Abb. 4.6** Anteil WBRT

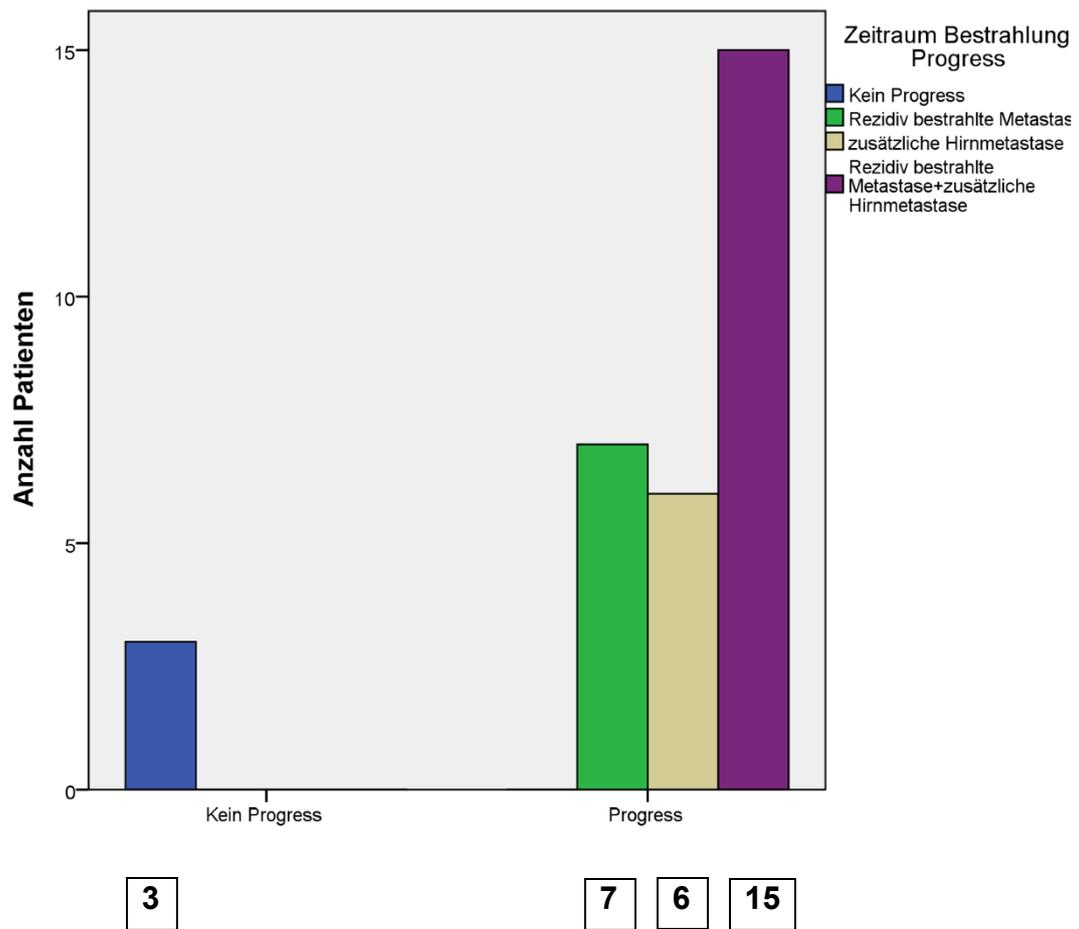
### 4.3 Follow-up

Im Patientenkollektiv wurden bei der überwiegenden Mehrheit keine bestrahlungsbedingten Nebenwirkungen protokolliert. Bei 79% der Patienten wurde der Allgemeinzustand nach der Bestrahlung von dem behandelnden Arzt als „gut“ eingestuft.

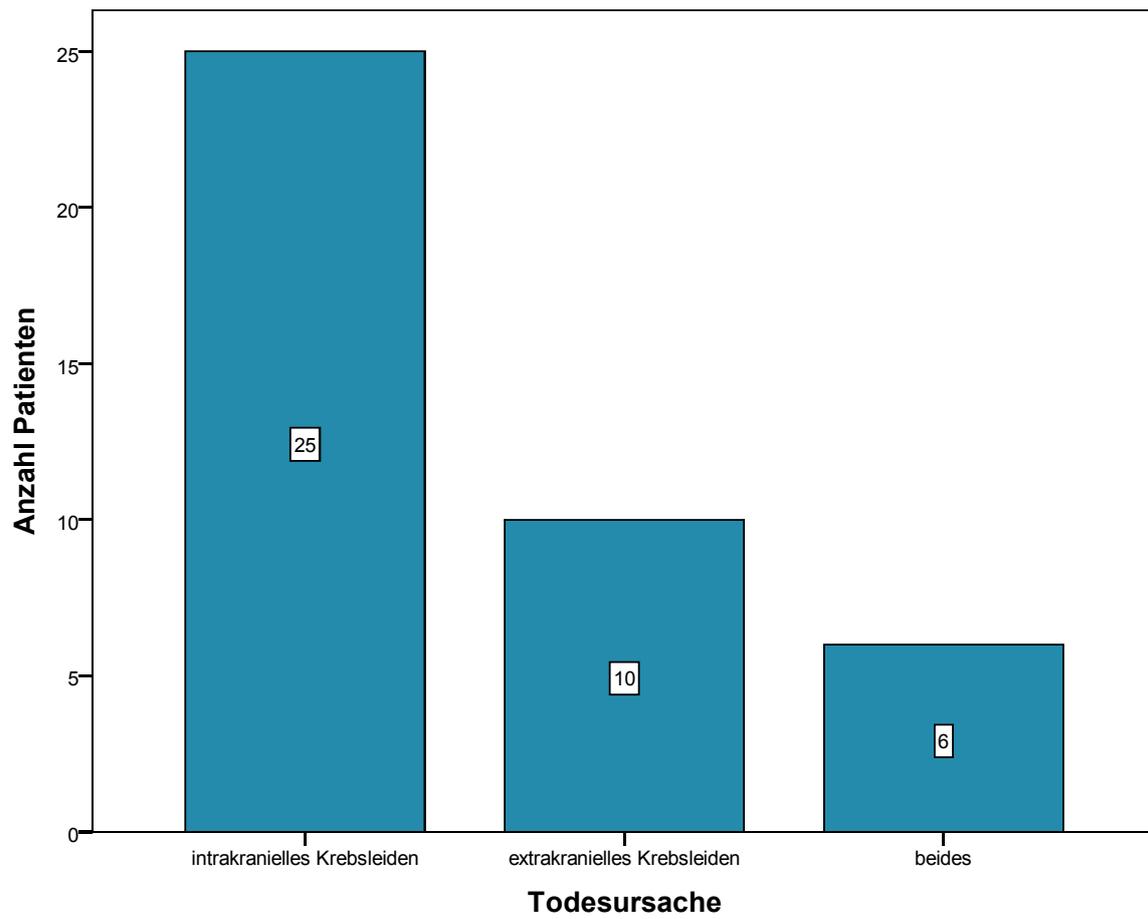
Ein Nachsorge-MRT lag bei 31 von 58 Patienten (53%) vor. Die große Anzahl fehlender Nachsorge-MRTs erklärt sich aufgrund des häufigen Nichterscheinens der Betroffenen zu den Nachsorgeterminen. Diese Tatsache ist meist auf die rasche Verschlechterung des Allgemeinzustandes im Krankheitsverlauf insgesamt zurückzuführen.

Wie Abbildung 4.7 zu entnehmen ist, wurde bei 3 Patienten im Laufe des Follow-ups kein intrakranieller Progress festgestellt. 7 Patienten erlitten ein Rezidiv der bestrahlten Hirnmetastase. Bei 6 Patienten wurde anhand der Bildgebung zwar kein Rezidiv der bestrahlten Hirnmetastase, jedoch das Auftreten einer neuen Hirnmetastase außerhalb der bestrahlten Areals ersichtlich. Den größten Anteil machten Patienten mit einem Rezidiv der bestrahlten Hirnmetastase und einer zusätzlichen Hirnmetastase aus (15 Patienten; 48%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines intrakraniellen Progresses/Rezidivs betrug in diesem Kollektiv 4 Monate (Standardfehler 1,4 Monate; 95% Konfidenzintervall: 1,3-6,9 Monate).

Zum Abschluss der Datenerhebung (13.02.2015) waren 88% der Patienten verstorben, 4 der 58 waren noch am Leben und von drei Patienten war der Status nicht bekannt. Eine Todesursache konnte bei 41 Patienten ermittelt werden. In Abbildung 4.8 ist gezeigt, dass das intrakranielle Tumorleiden als relevanteste Todesursache (n=25; 61%) zu eruieren war. Bei ¼ (n=10; 24%) der Patienten wurde ausschließlich das extrakranielle Krebsleiden als Todesursache angegeben, bei n=6 sowohl das intra- als auch das extrakranielle (Abb. 4.8)



**Abb. 4.7** Auftreten eines intrakraniellen Progresses



**Abb. 4.8** Todesursache

## 4.4 Univariate Analysen (Kaplan-Meier)

### 4.4.1 Lokalrezidiv

Um ausschließlich den Effekt der stereotaktischen Bestrahlung auf die Metastase zu bewerten, wurde die lokale Kontrolle als primärer Endpunkt definiert. Da nicht bei allen Patienten eine komplette Bildgebung sowie relevante Daten (Datum des Progresses) vorhanden waren, konnten lediglich 19 Patienten der 22 Patienten mit einem Lokalrezidiv in der Kaplan-Meier-Analyse berücksichtigt werden. Für diese 19 Patienten dauerte es im Median 5 Monate (Standardfehler 1,8 Monate; 95% Konfidenzintervall 1,4-8,5 Monate) bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs. Das kürzeste Intervall betrug einen Monat, das längste 34 Monate (Abb. 4.9). Die lokale Kontrolle nach einem Jahr betrug 22%.

Im Folgenden wurde der Einfluss der Prognosefaktoren aus Tabelle 3.2 in Form von univariaten Analysen auf die lokale Kontrolle untersucht.

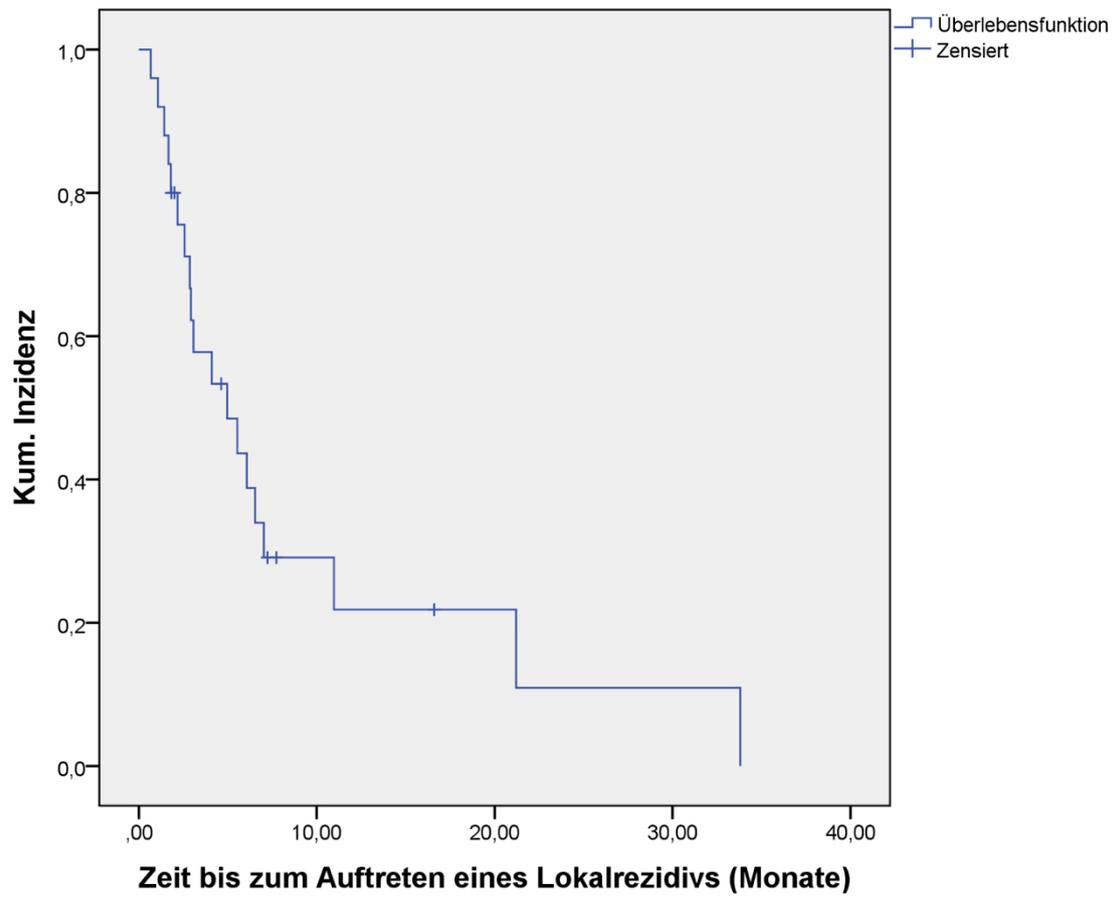
Das Geschlecht war in der univariaten Analyse nicht signifikant mit der lokalen Kontrolle assoziiert ( $p=0.903$ ). Ebenfalls keinen signifikanten Einfluss hatten der Karnofsky-Index ( $> 70\%$  vs.  $\leq 70\%$ ) mit einem  $p$ -Wert von 0.105, sowie das Alter bei Erstdiagnose ( $p=0.444$ ) und die Histologie des malignen Melanoms ( $p=0.7$ ). Auch das Intervall von der Erstdiagnose bis zum Auftreten von Hirnmetastasen ( $\leq 24$  Monate vs.  $> 24$  Monate;  $p=0.65$ ) hatte ebenso wenig einen Einfluss auf die lokale Kontrolle wie die Anzahl der Hirnmetastasen ( $p=0.55$ ), die Lage der Hirnmetastasen ( $p=0.59$ ) oder ein diagnostiziertes Ödem vor Bestrahlung ( $p=0.141$ ). Es zeigte sich der Trend, dass Patienten mit eingebluteten Hirnmetastasen ( $n=5$ ) früher zu einem Lokalrezidiv neigten ( $p=0.137$ ; Abb 4.10).

Hingegen offenbarte sich in der univariaten Analyse ein **signifikant** verlängertes Intervall bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs für Patienten, die bei Diagnose von Hirnmetastasen  $\leq 70$  Jahre alt waren ( $p=0.017$ ; Abb. 4.11). So betrug das mediane Intervall für die jüngere Gruppe 5,5 Monate (Standardfehler 1,1 Monate; 95% Konfidenzintervall: 3,3-7,7 Monate) versus 1,8 Monate (Standardfehler 0,3; 95% Konfidenzintervall 1,2-2,4 Monate) in der älteren Gruppe.

Bei Patienten ohne metastasenbedingte Symptome (**p=0.049**; Abb. 4.12) konnte ebenfalls ein **signifikant** längeres Intervall bis zur Diagnose eines Lokalrezidivs festgestellt werden.

Das Planungszielvolumen ( $\leq 5 \text{ cm}^3$  vs.  $> 5 \text{ cm}^3$ ;  $p=0.401$ ) , die BED ( $\leq 71 \text{ Gy}$  vs.  $> 71 \text{ Gy}$ ;  $p=0.256$ ) und das Volumen der 95%-Isodose (100% vs.  $< 100\%$ ;  $p=0.342$ ) hatten keinen Einfluss auf die lokale Kontrolle.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass folgende Prognosefaktoren mit einem **signifikant** längeren Zeitintervall bis zum Lokalrezidiv assoziiert waren: **Alter bei Diagnose von Hirnmetastasen  $\leq 70$  Jahre** und **keine metastastasenbedingten Symptome**.



**Abb. 4.9** Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs; Kaplan-Meier-Kurve (n=25)

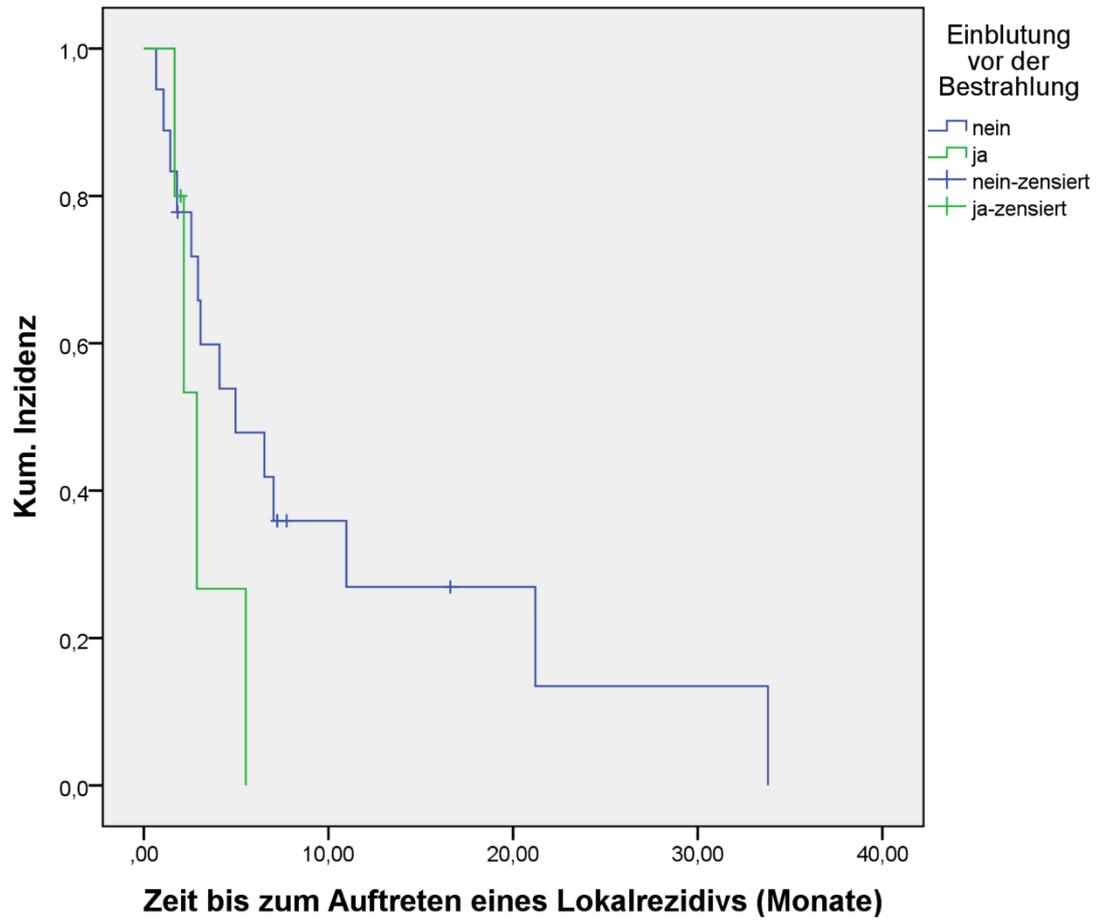
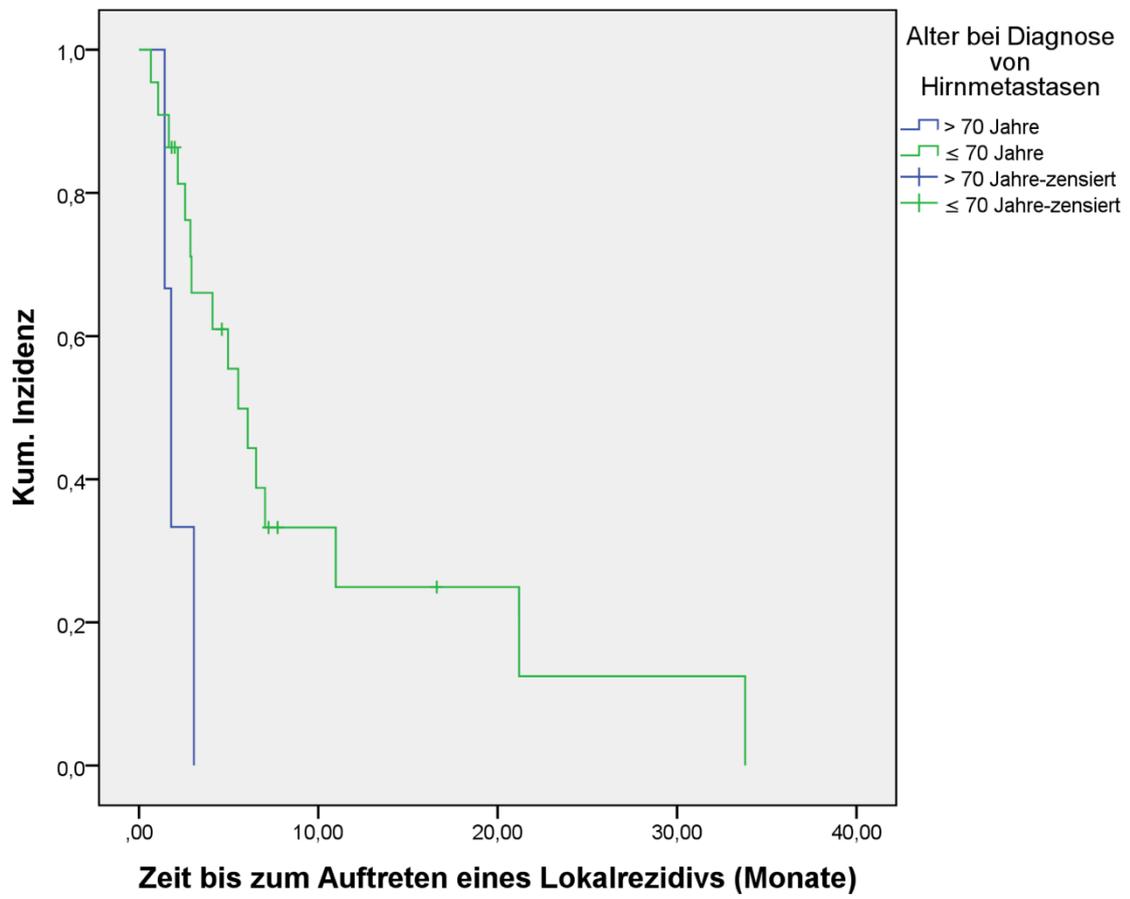
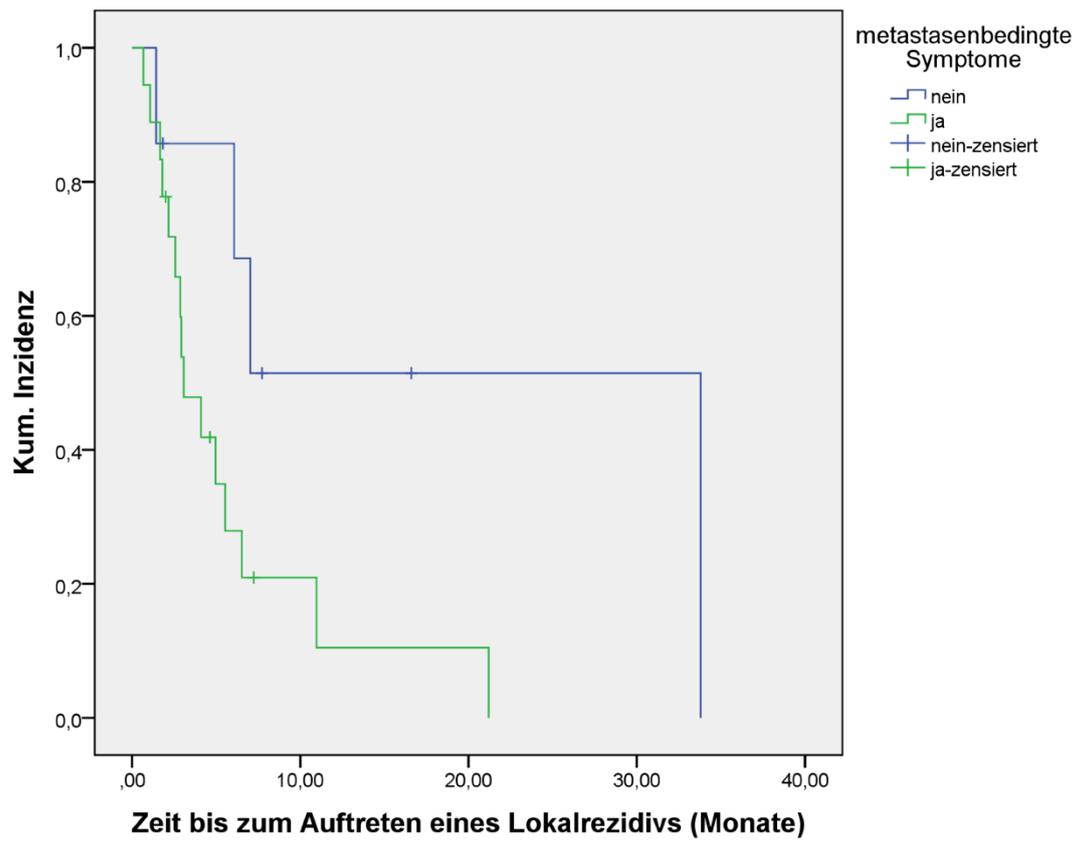


Abb. 4.10 Einfluss einer Einblutung vor der Bestrahlung; Kaplan-Meier-Kurve



**Abb. 4.11** Einfluss des Alters bei Diagnose von Hirnmetastasen; Kaplan-Meier-Kurve



**Abb. 4.12** Einfluss metastasenbedingter Symptome; Kaplan-Meier-Kurve

#### 4.4.2 Intrakranieller Progress

Anschließend wurde das progressionsfreie Überleben bezogen auf die Hirnmetastasierung (intrakranielle Kontrolle) untersucht. Es konnten 25 Patienten berücksichtigt werden. Das Intervall bis zu einem intrazerebralen Progress (Rezidiv der bestrahlten Hirnmetastase und/oder neue Hirnmetastase(n)) betrug nach der Kaplan-Meier-Analyse 4,1 Monate (n=25). Die Raten für das rezidivfreie Überleben nach 6 Monaten und 1 Jahr lagen bei 36% und 12% (Abb. 4.13).

Vergleicht man die drei möglichen Ereigniskonstellationen

1. „Rezidiv ausschließlich der bestrahlten Metastase“,
2. „kontrollierte bestrahlte, aber zusätzliche neue Hirnmetastase“ und
3. „Kombination aus 1. und 2.“

lässt sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0.63$ ) hinsichtlich des progressionsfreien Intervalls feststellen (Abb. 4.14).

Das Geschlecht ( $p=0.869$ ), der Karnofsky-Index ( $p=0.27$ ), das Alter bei Erstdiagnose ( $p=0.739$ ) und die Histologie des malignen Melanoms ( $p=0.839$ ) hatten in der Kaplan-Meier-Analyse keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben. Auch der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und der Diagnose von Hirnmetastasen ( $p=0.877$ ) sowie die Anzahl der Hirnmetastasen (1 vs. 2 vs.  $> 2$ ;  $p=0.361$ ) erwiesen sich im Log-Rank-Test als statistisch nicht signifikant. Ebenfalls irrelevant war die Tatsache, ob bei Patienten vor der Bestrahlung im MRT ein Ödem diagnostiziert wurde ( $p=0.109$ ) und ob eine Einblutung in die Metastase festgestellt wurde ( $p=0.084$ ). Es zeigte sich jedoch der Trend, dass Patienten mit einer vorherigen Einblutung früher einen intrakraniellen Progress erlitten (Abb. 4.15). Im Log-Rank-Test konnte außerdem kein Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zum intrakraniellen Rezidiv bei Patienten mit/ohne extrakranielle Metastasen ( $p=0.093$ ) und mit/ohne metastasenbedingten Symptomen festgestellt werden ( $p=0.110$ ).

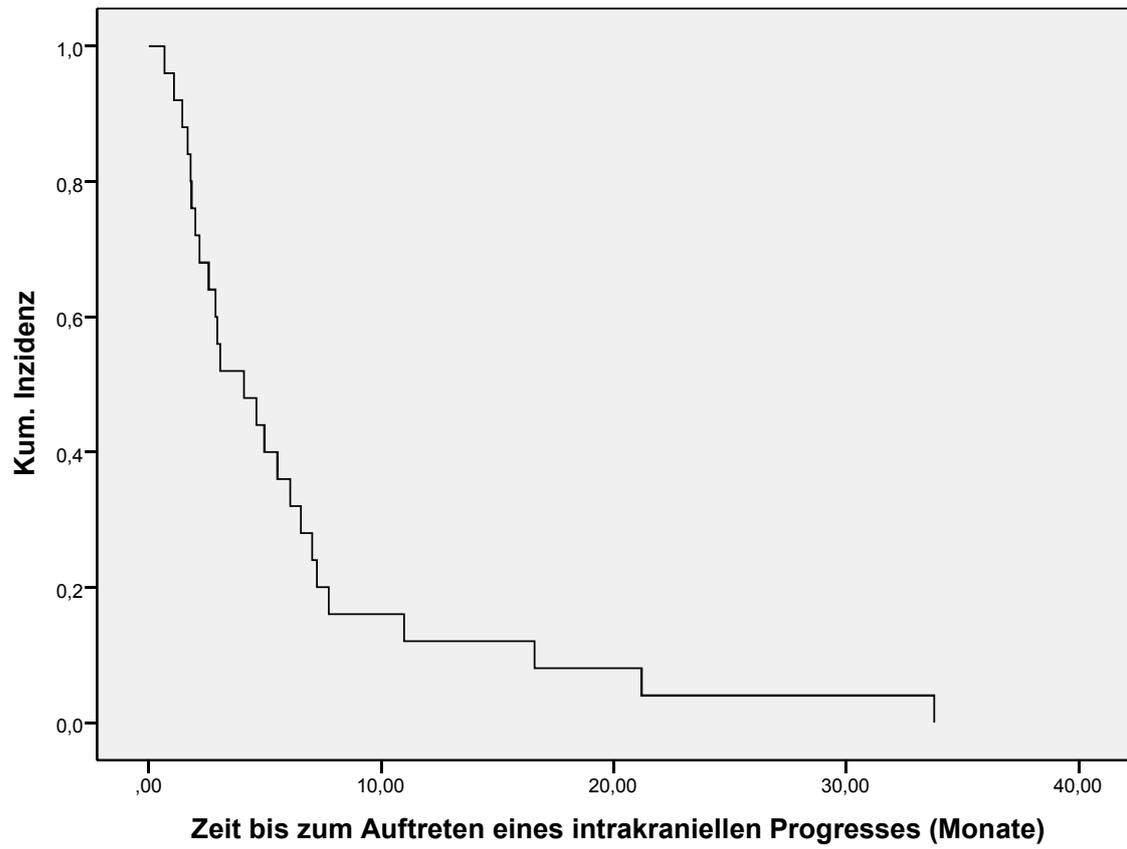
Im Median betrug das progressionsfreie Intervall bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung von Hirnmetastasen  $\leq 70$  Jahre alt waren 4,6 Monate (Standardfehler 1,5 Monate; 95% Konfidenzintervall 1,6-7,6 Monate). Waren die

Patienten älter als 70 Jahre, trat ein Progress median nach 1,8 Monaten auf (Standardfehler 0,3 Monate; 95% Konfidenzintervall 1,2-2,4 Monate). Dieser Unterschied erwies sich im Log-Rank-Test als **signifikant (p=0.032)**; Abb. 4.16).

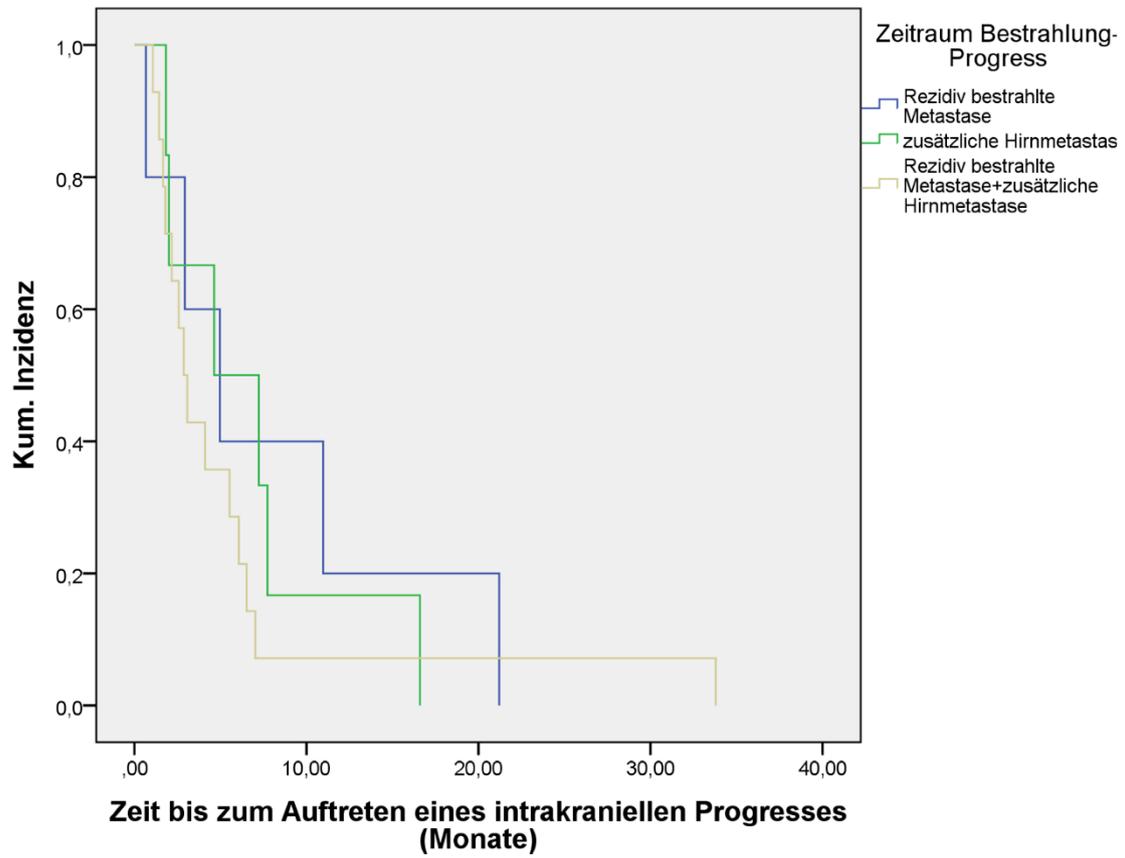
Stellt man die in diesem Patientenkollektiv angewandten Bestrahlungstechniken „Einzeit-Stereotaxie“, „fraktionierte Stereotaxie“, „vorherige WBRT + Einzeit-Stereotaxie“ sowie „Einzeit-Stereotaxie + Salvage WBRT“ hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines intrakraniellen Progresses gegenüber, lässt sich ein starker Trend darstellen (p=0.05; Abb 4.17). Die medianen Werte liegen bei 5,5 Monaten, 6,5 Monaten, 1,1 Monaten und 2 Monaten.

Die BED ( $\leq$  71 Gy; p=0.264) und das Planungszielvolumen der Hirnmetastase ( $\leq$  5 cm<sup>3</sup>; p=0.352) hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben.

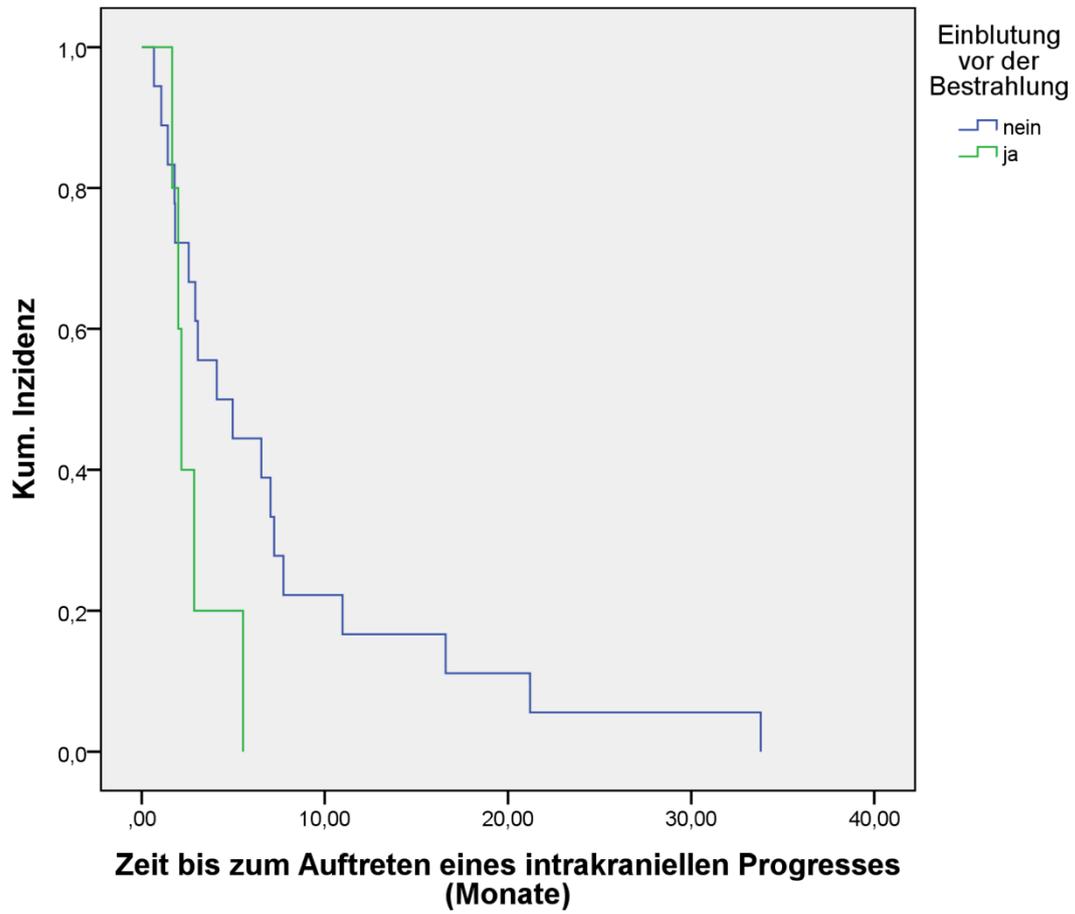
Als statistisch **signifikanter** Prognosefaktor ergab sich nach der univariaten Analyse ein **Alter von  $\leq$  70 Jahre bei Diagnose von Hirnmetastasen**.



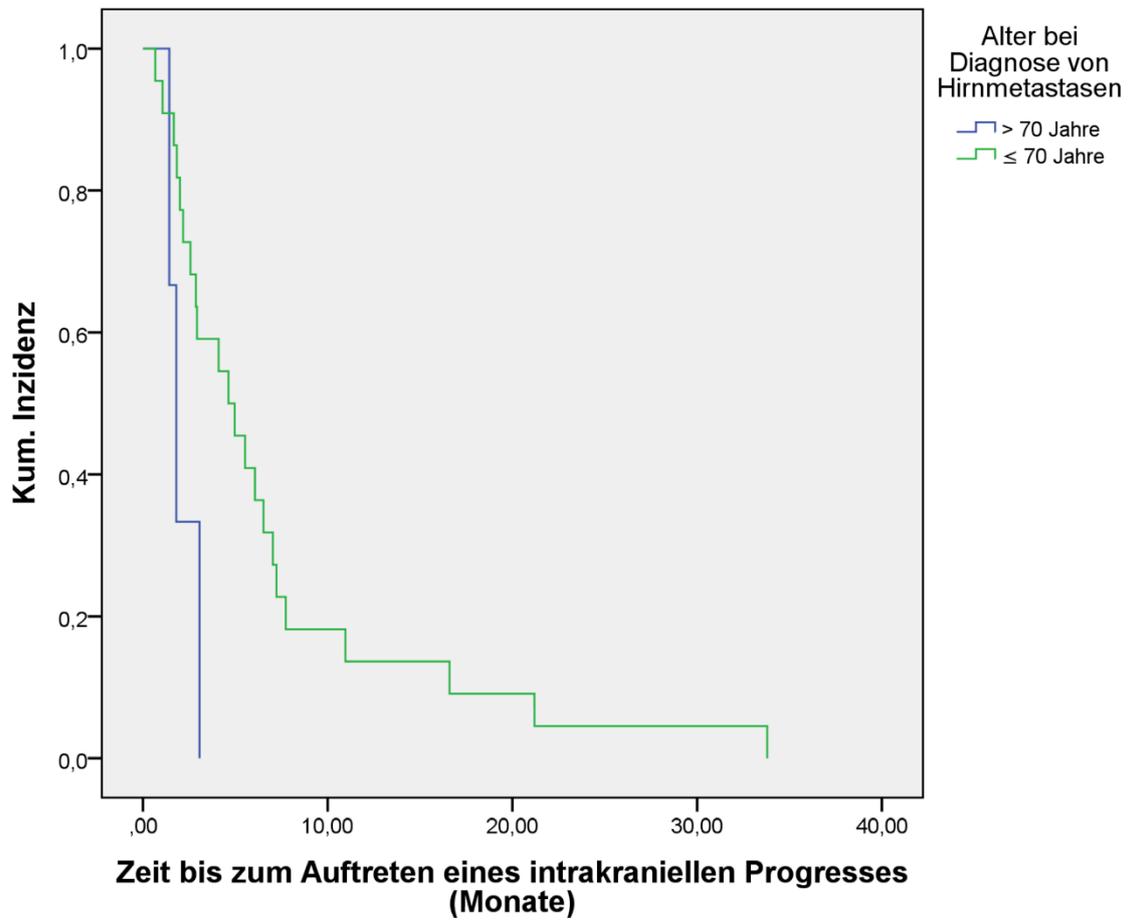
**Abb. 4.13** progressionsfreies Überleben (gesamt); Kaplan-Meier-Kurve (n=25)



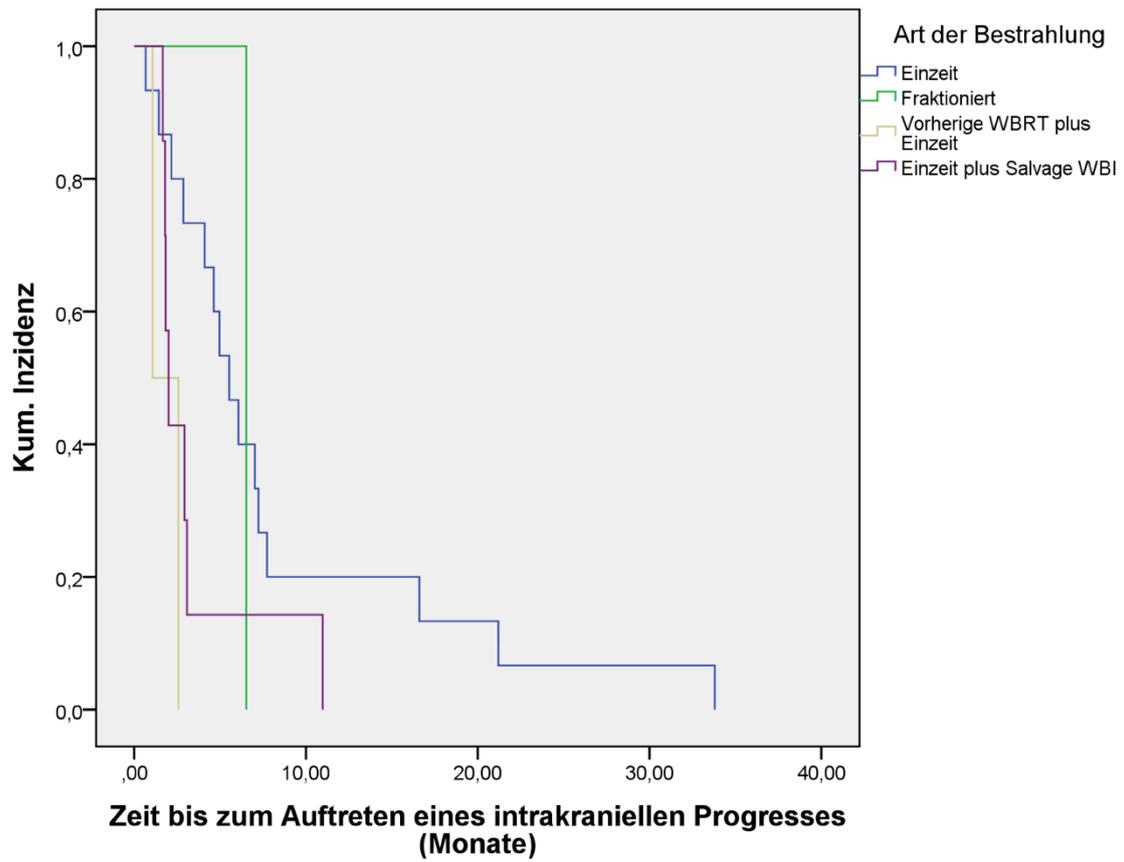
**Abb. 4.14** Einfluss verschiedener Ereigniskonstellationen auf progressionsfreies Überleben; Kaplan-Meier-Kurven



**Abb. 4.15** Einfluss einer Einblutung vor Bestrahlung; Kaplan-Meier-Kurven



**Abb. 4.16** Einfluss des Alters bei Diagnose von Hirnmetastasen; Kaplan-Meier-Kurven



**Abb. 4.17** Einfluss der Art der Bestrahlung; Kaplan-Meier-Kurven

#### 4.4.3 Überleben nach Beginn der Bestrahlung

Als letzter relevanter Endpunkt wurde der Einfluss der Prognosefaktoren auf das Gesamtüberleben (OS) untersucht. Wie in „Material und Methoden“ ( vgl. 3.1) beschrieben, konnten 53 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden. Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten nach der Diagnose von Hirnmetastasen betrug laut Kaplan-Meier-Analyse **11,2 Monate** (Standardfehler 1,9 Monate; 95% Konfidenzintervall 7,4-15 Monate). Die 6-Monate-Überlebensrate lag bei 74%, die 1-Jahres-Überlebensrate bei 47%. Die mediane Überlebenszeit aller Patienten (n=53) nach Beginn der Bestrahlung lag bei **8 Monaten** (Standardfehler 1 Monat; 95% Konfidenzintervall 5,9-10 Monate). Die 6-Monate-Überlebensrate betrug 59%, die 1-Jahres-Überlebensrate 38% (Abb. 4.18; Tab. 4.3).

Das Geschlecht ( $p=0.837$ ), der Karnofsky-Index ( $p=0.77$ ) und die Histologie des malignen Melanoms ( $p=0.46$ ) hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit nach Beginn der Bestrahlung.

Auch beim Vergleich der Intervalle  $<$  vs.  $>$  24 Monate zwischen Erstdiagnose und Hirnmetastasierung stellte sich im Log-Rank-Test kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen dar ( $p=0.4$ ). Das gleiche galt für die Anzahl der Hirnmetastasen (1 vs. 2 vs.  $>$  2 Hirnmetastasen) mit einem p-Wert von 0.99. Anhand des MRT-Bildes konnte bei 37 Patienten ein Ödem ( $p=0.754$ ) und bei 9 Patienten eine Einblutung ( $p=0.135$ ) in die Hirnmetastase vor Bestrahlung diagnostiziert werden. Laut Kaplan-Meier gab es keinen signifikanten Überlebensvorteil für die jeweiligen Gruppen. Es zeigte sich jedoch ein Trend zugunsten der Patienten ohne Einblutung (Abb. 4.19).

Die Tatsache der extrakraniellen Metastasierung ( $p=0.73$ ) und das Vorhandensein metastasenbedingter Symptome ( $p=0.455$ ) hatte statistisch keinen Einfluss auf die Überlebenszeit.

Betrachtet man die Überlebensdauer für Patienten, die bei Erstdiagnose  $\leq$  45 Jahre alt waren mit denen, die über 45 Jahre alt waren, so ergibt sich eine **signifikant** längere Überlebensdauer ( **$p=0.016$** ; Abb. 4.20) für Patienten  $\leq$  45 Jahre. Die mediane Überlebenszeit lag bei diesen Patienten bei 17,4 Monaten (Standardfehler 5,1 Monate; 95% Konfidenzintervall 7,3-27,5 Monate), im Gegensatz zu 5,7 Monaten in der älteren Gruppe (Standardfehler 0,7 Monate; 95% Konfidenzintervall 4,3-7,1

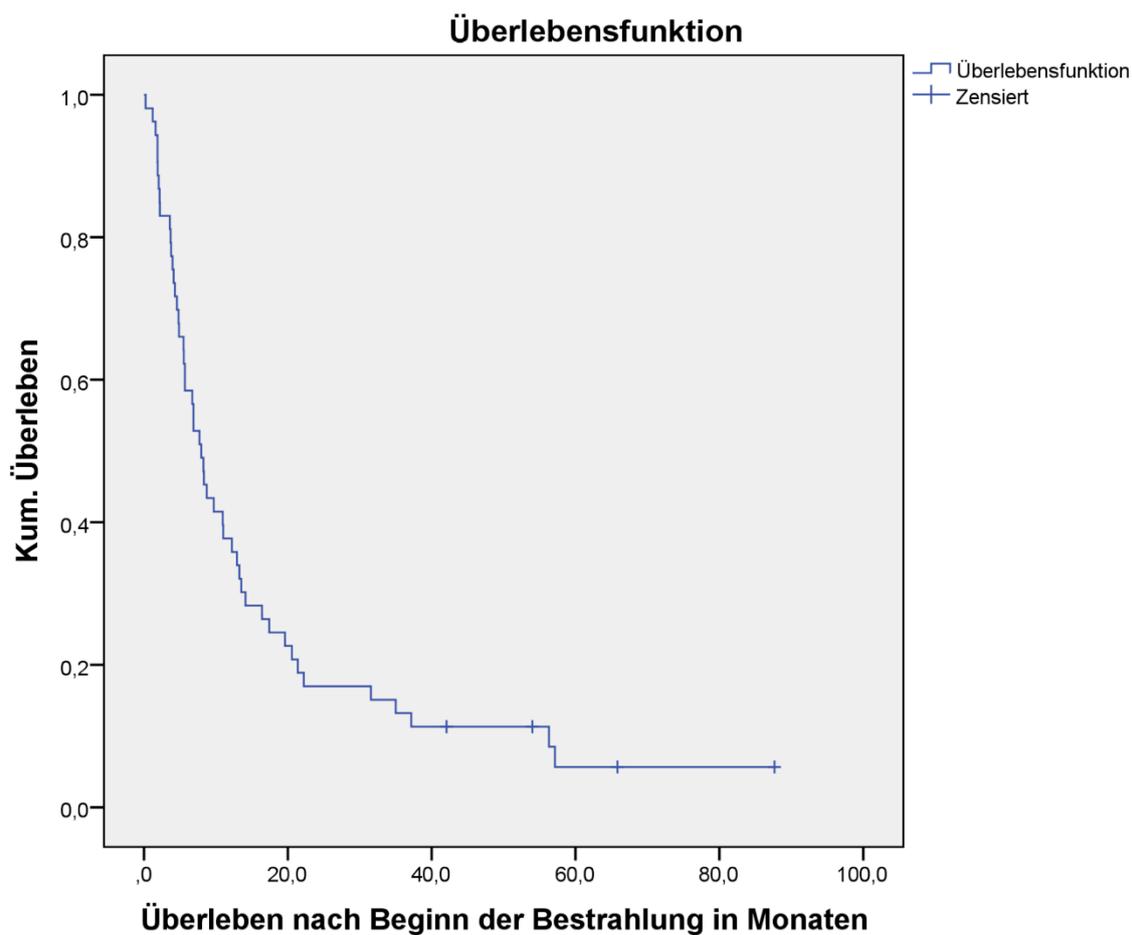
Monate). Vergleicht man die Überlebenszeiten für Patienten, die bei Diagnosestellung von Hirnmetastasen  $\leq 70$  Jahre alt waren mit denen, die  $> 70$  Jahre alt waren, ergibt sich eine **signifikant** längere Überlebensdauer ( $p=0.001$ ; Abb. 4.21) für die jüngere Gruppe. Sie lag bei 8,7 Monaten (Standardfehler 2,7 Monate; 95% Konfidenzintervall 3,4-14,0 Monate), in der älteren Gruppe median bei 4,6 Monaten (Standardfehler 3 Monate; 95% Konfidenzintervall 0-10,4 Monate).

Die Gegenüberstellung jeglicher Bestrahlungsarten („Einzeit-Stereotaxie“ vs. „fraktionierte Stereotaxie“ vs. „WBRT + stereotaktische Einzeit-Bestrahlung“ vs. „WBRT + fraktionierte Stereotaxie“ vs. „Einzeit-Stereotaxie + Salvage WBRT“) war in der Kaplan-Meier-Analyse nicht mit der Überlebenszeit assoziiert ( $p=0.243$ ). Der Vergleich der beiden Behandlungsschemata „Einzeit“ ( $n=31$ ) und „fraktioniert“ ( $n=6$ ), ergab hingegen einen **signifikanten** Überlebensvorteil für die Einzeit-Patienten ( $p=0.025$ ; Abb. 4.22). Ihre mediane Überlebenszeit betrug 8,3 Monate (Standardfehler 1,4 Monate; 95% Konfidenzintervall 5,7-11 Monate). Bei den fraktioniert behandelten Patienten lag die mediane Überlebenszeit bei 4,3 Monaten (Standardfehler 2,2 Monate; 95% Konfidenzintervall 0-8,7 Monate).

Patienten mit einem Planungszielvolumen  $< 5 \text{ cm}^3$  hatten in der Kaplan-Meier-Analyse eine **signifikant** längere Überlebenszeit ( $p=0.044$ ; Abb. 4.23). Sie betrug median 11 Monate (Standardfehler 2,3 Monate; 95% Konfidenzintervall 6,6-15,5 Monate). War das PTV der Hirnmetastase  $> 5 \text{ cm}^3$  lag das mittlere Überleben bei 5,7 Monaten (Standardfehler 0,7 Monate; 95% Konfidenzintervall 4,4-7 Monate).

Die verabreichte BED hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p=0.51$ ).

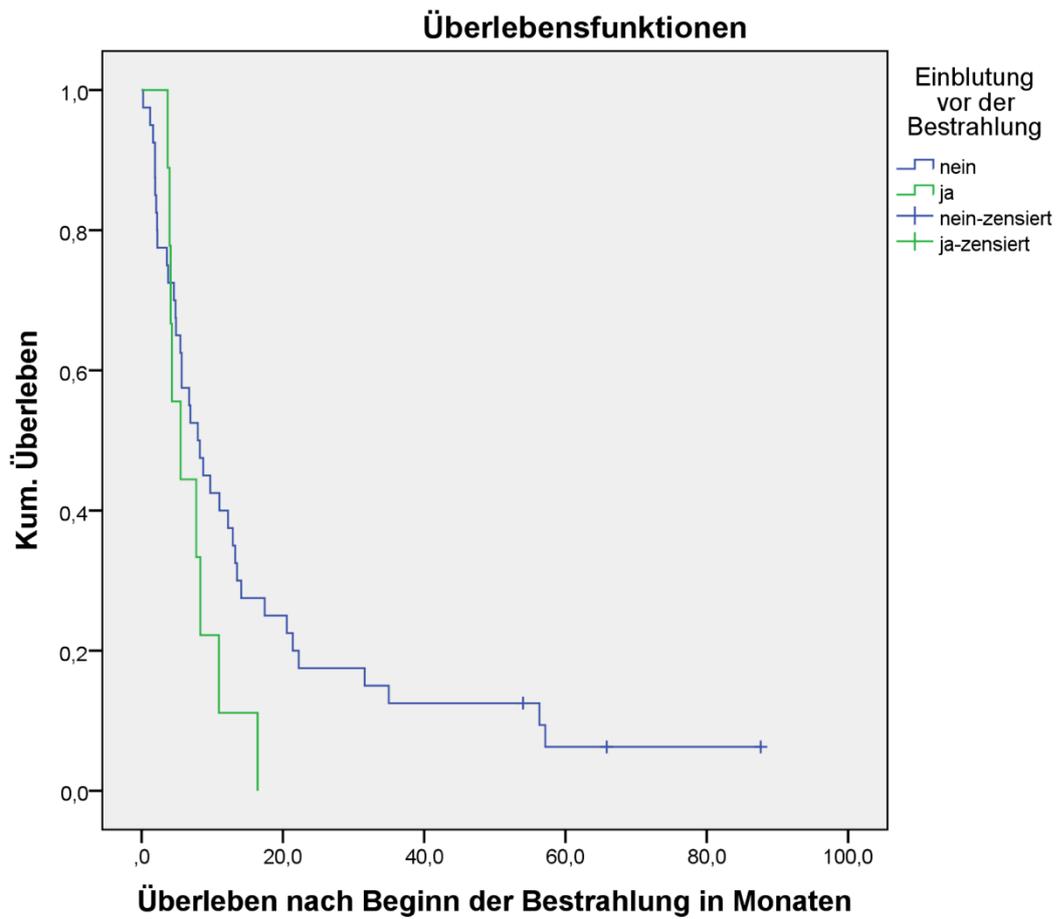
Insgesamt ließen sich demnach folgende univariat **signifikante** Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben ermitteln: **Alter bei Erstdiagnose  $\leq 45$  Jahre, Alter bei Diagnosestellung von Hirnmetastasen  $\leq 70$  Jahre, Behandlung mittels „Einzeit-Stereotaxie“ und PTV der Hirnmetastase  $< 5 \text{ cm}^3$ .**



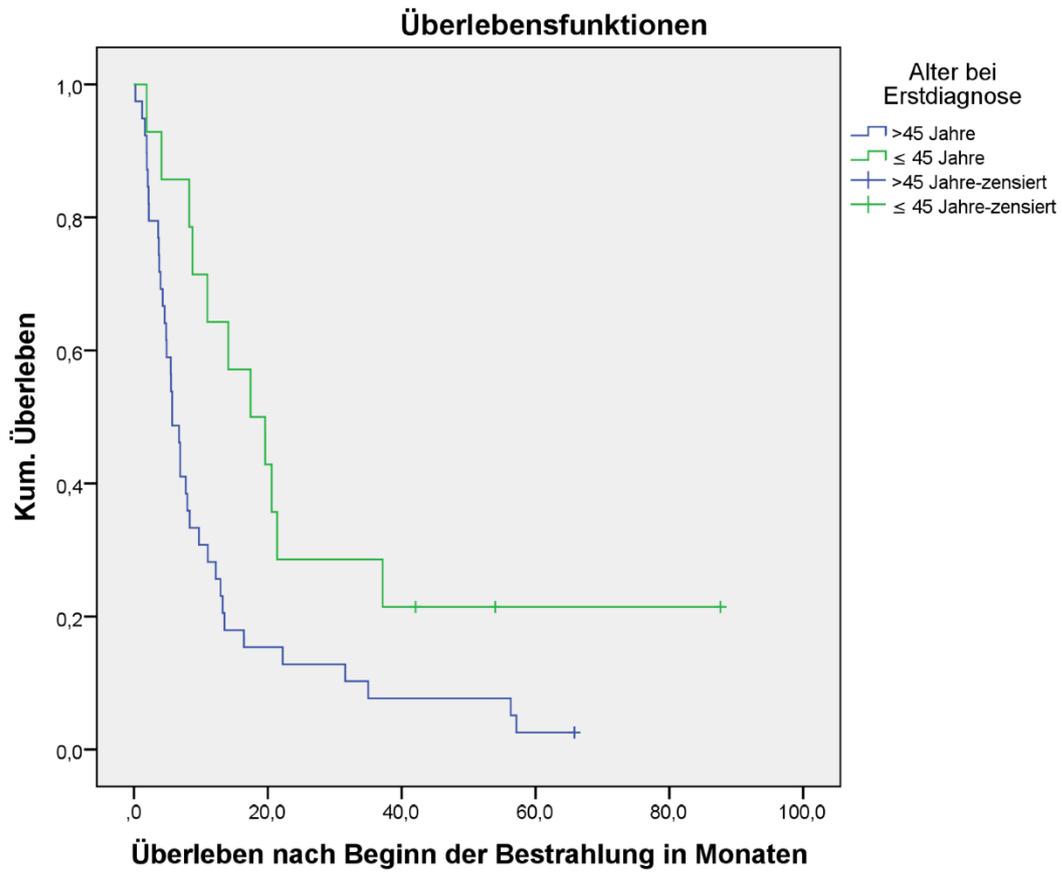
**Abb. 4.18** Überleben nach Beginn der Bestrahlung (gesamt); Kaplan-Meier-Kurven (n=53)

**Tabelle 4.3** Überlebenszeiten

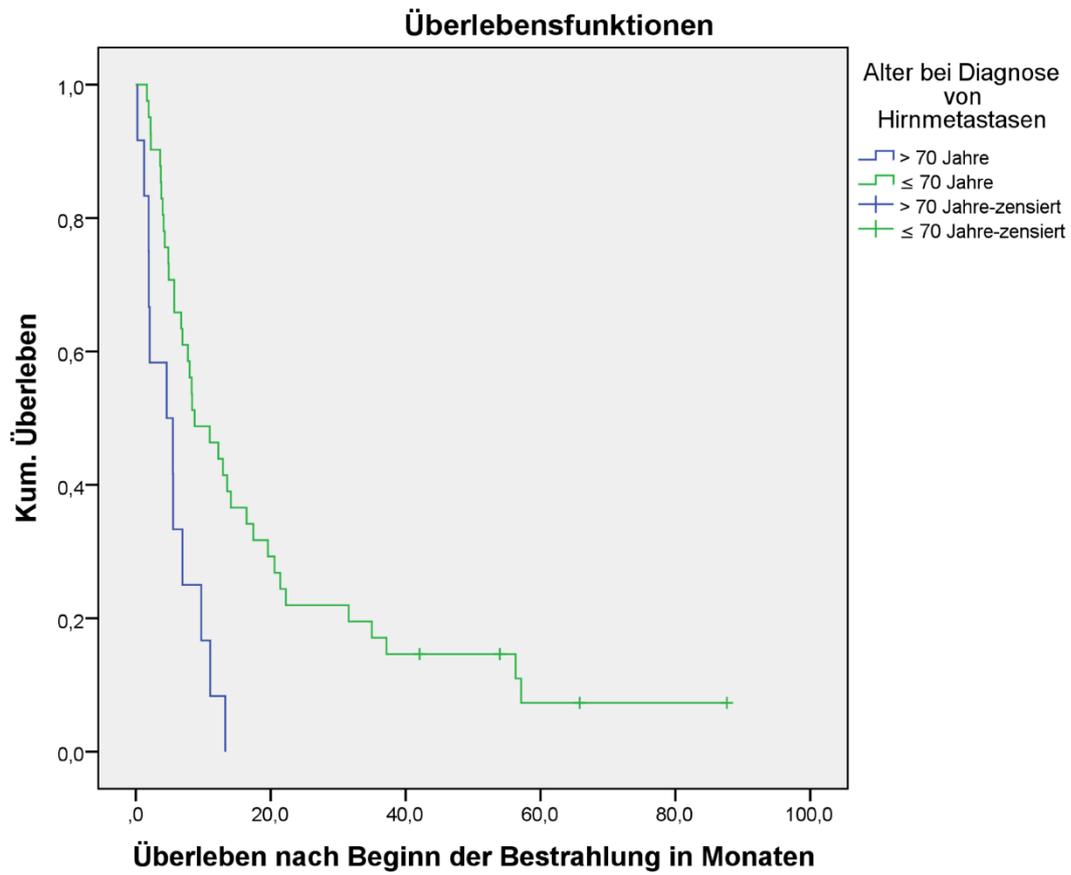
	<b>Mediane Überlebenszeit (Monate)</b>	<b>range (Monate)</b>	<b>6-Monate-Überlebensrate</b>	<b>1-Jahres-Überlebensrate</b>	<b>95% Konfidenzintervall (Monate)</b>
ab Diagnose	11,2	2,3-89,7	74%	47%	7,4-15
ab Bestrahlung	8	0,2-87,6	59%	38%	5,9-10



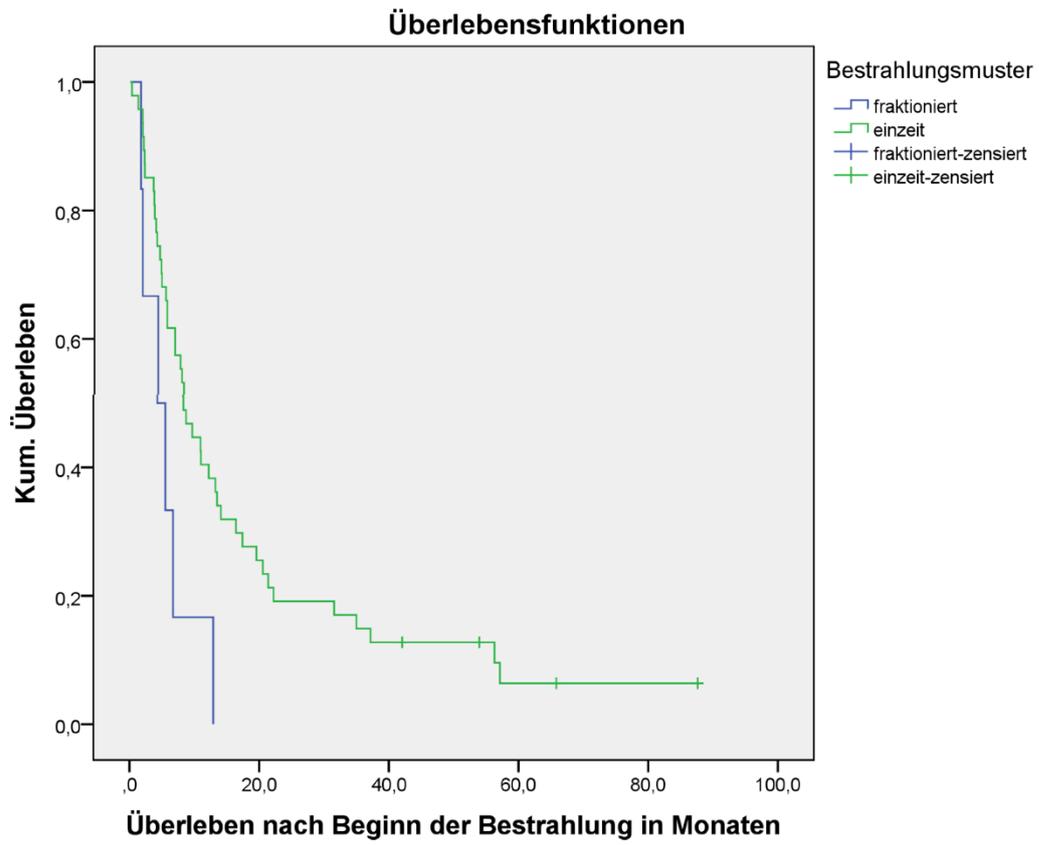
**Abb. 4.19** Einfluss einer Einblutung vor der Bestrahlung; Kaplan-Meier-Kurven



**Abb. 4.20** Einfluss des Alters bei Erstdiagnose; Kaplan-Meier-Kurven



**Abb. 4.21** Einfluss des Alters bei Diagnose von Hirnmetastasen; Kaplan-Meier-Kurven Bestrahlung; Kaplan-Meier-Kurven



**Abb. 4.22** Einzeit-Stereotaxie vs. fraktionierte Stereotaxie; Kaplan-Meier-Kurven

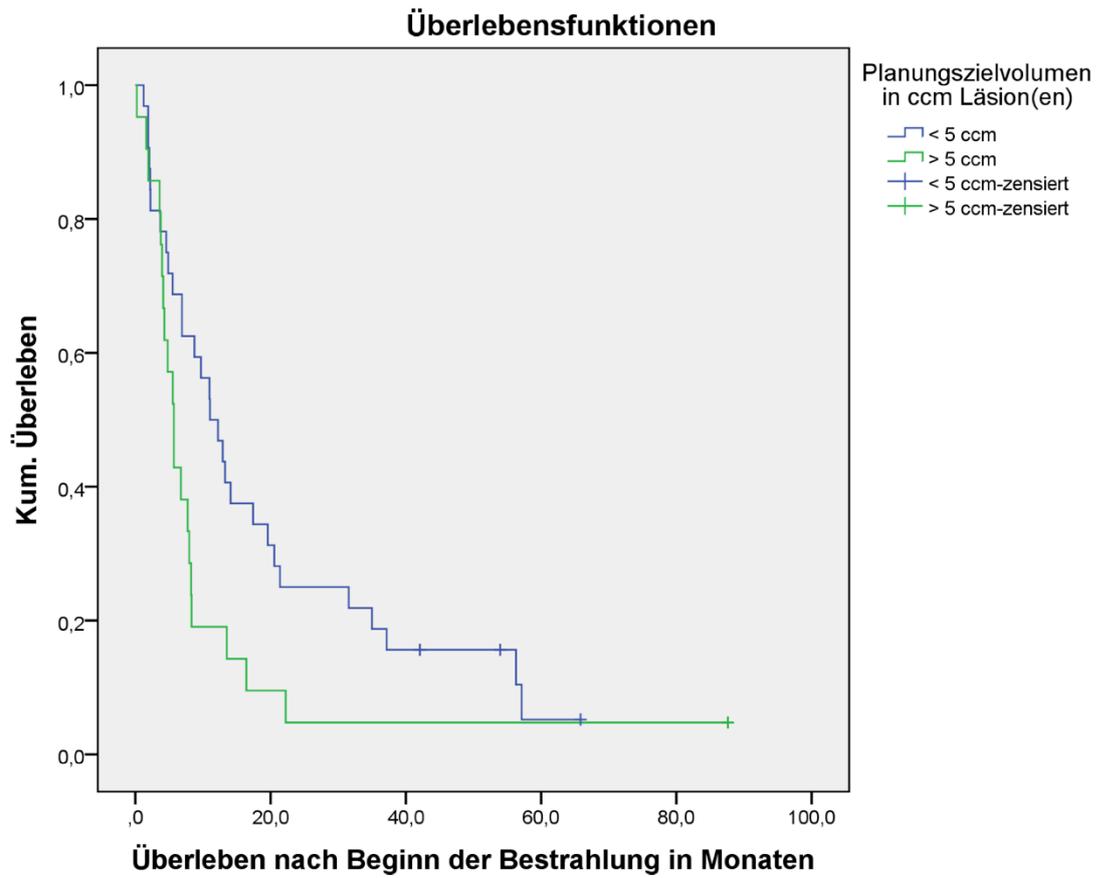


Abb. 4.23 Einfluss des PTVs; Kaplan-Meier-Kurven

## 4.5 Multivariate Analysen

### 4.5.1 Lokalrezidiv

Die zwei Faktoren, die in der univariaten Analyse einen signifikanten ( $p < 0.05$ ) Einfluss auf die lokale Kontrolle hatten, wurden anhand einer multivariaten Analyse (Cox-Regression mit backward Variablen Selektion) hinsichtlich ihrer Unabhängigkeit untersucht. In der Multivarianzanalyse war lediglich das **Alter bei Diagnose von Hirnmetastasen** ( $p=0.049$ ) statistisch signifikant (Tab. 4.4).

Tab. 4.4 Multivariate Analyse der signifikanten Prognosefaktoren

Schritt	Parameter	p-Wert
1	<b>Alter bei Diagnose von Hirnmetastase(n) (&lt; vs. &gt; 70J)</b>	<b>0.049</b>
	Symptome	0.080

### 4.5.2 Intrakranieller Progress

Als statistisch **signifikanter** Prognosefaktor für die intrakranielle Kontrolle ergab sich nach der univariaten Analyse (Kaplan-Meier) ein **Alter von  $\leq 70$  Jahre bei Diagnose von Hirnmetastasen**. Da sich keine weiteren Prognosefaktoren als relevant erwiesen, erübrigte sich die Durchführung einer multivariaten Analyse.

### 4.5.3 Überleben nach Beginn der Bestrahlung

Die vier Faktoren, die in der univariaten Analyse einen signifikanten ( $p < 0.05$ ) Einfluss auf das Überleben nach Beginn der Bestrahlung hatten, wurden in einer multivariaten Analyse (Cox-Regression mit backward Variablen Selektion) hinsichtlich ihrer Unabhängigkeit untersucht. In der Multivarianzanalyse konnten **das Alter zum Zeitpunkt der Hirnmetastasendiagnose ( $p < 0.001$ )**, sowie das **PTV ( $p = 0.007$ ) der Hirnmetastase(n)** als signifikant ausgemacht werden (Tab. 4.5).

Tab. 4.5 Multivariate Analyse der signifikanten Prognosefaktoren

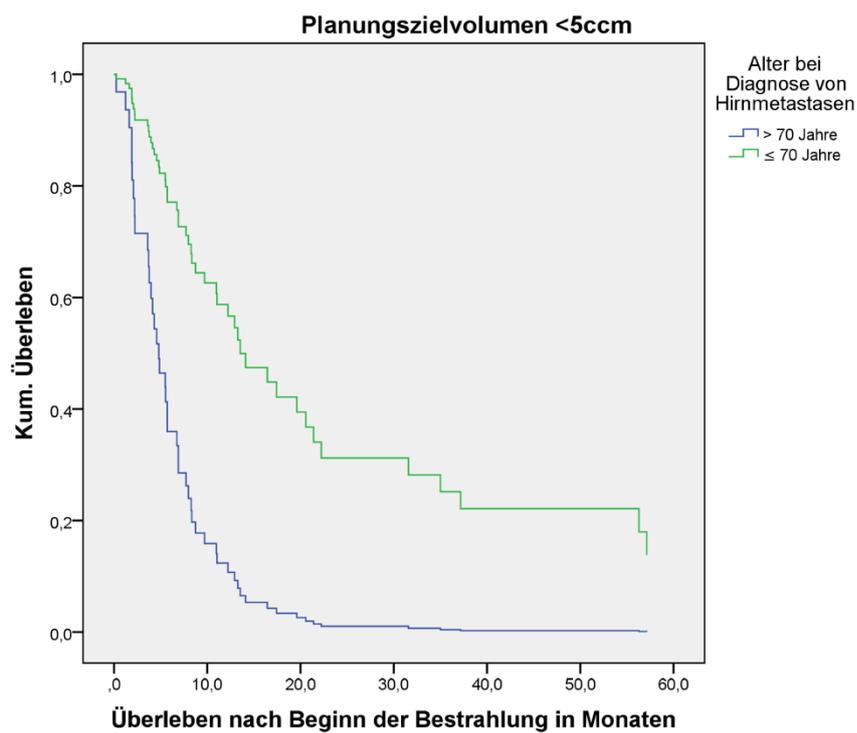
Schritt	Parameter	p-Wert
1	Alter bei Erstdiagnose ( $\leq$ vs. $>$ 45 J)	0.171
	Alter bei Diagnose von Hirnmetastase(n) ( $<$ vs. $>$ 70J)	0.004
	Bestrahlungsmuster (Einzeit vs. fraktioniert)	0.221
	PTV ( $<$ vs. $>$ 5 cm <sup>3</sup> )	0.032
2	Alter bei Erstdiagnose ( $\leq$ vs. $>$ 45 J)	0.147
	Alter bei Diagnose von Hirnmetastase(n) ( $<$ vs. $>$ 70J)	0.002
	PTV ( $<$ vs. $>$ 5 cm <sup>3</sup> )	0.013
3	<b>Alter bei Diagnose von Hirnmetastase(n) (<math>&lt;</math> vs. <math>&gt;</math> 70J)</b>	<b><math>&lt; 0.001</math></b>
	<b>PTV (<math>&lt;</math> vs. <math>&gt;</math> 5 cm<sup>3</sup>)</b>	<b>0.007</b>

Daraufhin wurden diese zwei Faktoren in einer Überlebenszeitanalyse betrachtet:

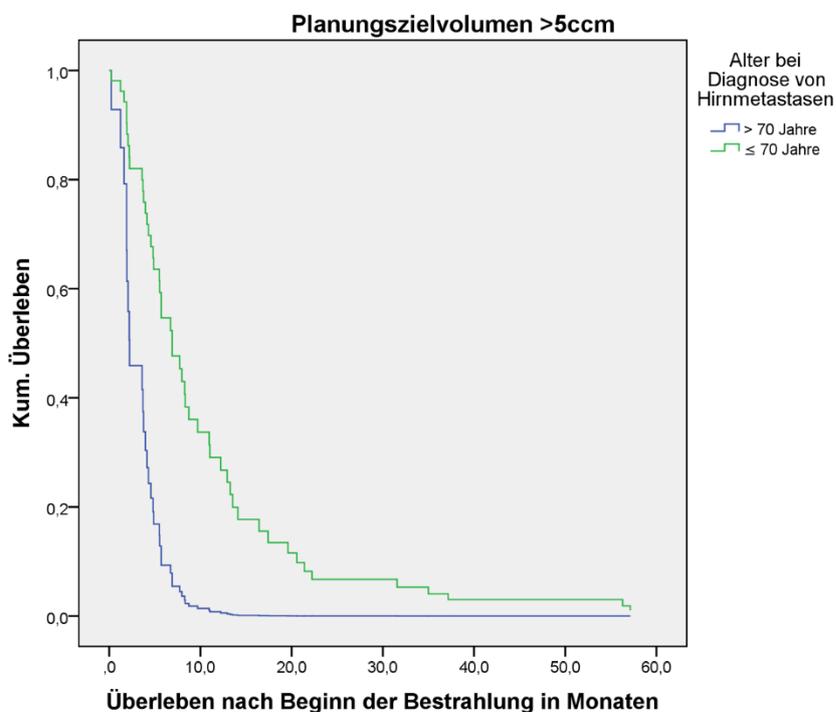
Bei kleinen Metastasen (PTV  $<$  5 cm<sup>3</sup>) hatten Patienten, die bei Diagnose von Hirnmetastasen  $\leq$  70 Jahre alt waren, deutlich bessere Überlebenschancen, als Patienten, die über 70 Jahre alt waren (Abb. 4.24). Die 1-Jahres-Überlebensrate in der jüngeren Gruppe lag bei **58%**, in der älteren Gruppe betrug sie **16%**.

Bei großen Hirnmetastasen (PTV  $>$  5 cm<sup>3</sup>), war dieser Unterschied längst nicht mehr so deutlich (Abb. 4.25). Hier lagen die 1-Jahres-Überlebensraten bei **23%** für Patienten  $\leq$  70 Jahre und bei **2%** für Patienten  $>$  70 Jahre.

Entsprechend lässt sich feststellen, dass bei Patienten, die bei Diagnose von Hirnmetastasen  $>$  70 Jahre alt waren, die Größe des PTVs ( $\neq$  5 cm<sup>3</sup>) so gut wie keinen Einfluss auf die Überlebenschancen hatte. Waren die Patienten allerdings  $\leq$  70 Jahre, hatten diejenigen mit einem kleineren PTV eine bessere Prognose.



**Abb. 4.24** Einfluss des Alters bei Diagnose von Hirnmetastase(n) bei kleinen Hirnmetastasen; Kaplan-Meier-Kurven



**Abb. 4.25** Einfluss des Alters bei Diagnose von Hirnmetastase(n) bei großen Hirnmetastasen; Kaplan-Meier-Kurven

## 5. Diskussion

### 5.1 Patientencharakteristika

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurde ein Kollektiv von 58 Patienten mit 103 bestrahlten Hirnmetastasen beim malignen Melanom untersucht.

Das Geschlechterverhältnis bei den von Hirnmetastasen betroffenen Patienten wies einen hohen Anteil männlicher Patienten auf (66%). Fife et al. (2004) berichten ebenfalls von einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Hirnmetastasen bei Männern. Vergleicht man die Häufigkeitsverteilung der histologischen Subtypen bei Erstdiagnose eines malignen Melanoms (SSM ca. 60%, NM ca. 20%; vgl. 2.1) mit denen bei Diagnose von Hirnmetastasen fällt auf, dass hier das noduläre Melanom mit 41% den größten Anteil ausmachte. Dies erklärt sich aufgrund des raschen vertikalen Wachstums und dem damit verbundenen erhöhten Metastasierungsrisiko des nodulären Melanoms im Vergleich zu anderen Subtypen. Das Alter bei Erstdiagnose lag im Durchschnitt bei 57 Jahren und ist damit mit den Zahlen des Robert-Koch-Institutes in etwa vergleichbar (Frauen 58 Jahre, Männer 64 Jahre). Das mittlere Alter bei der Diagnose von Hirnmetastasen betrug 62 Jahre. Fife et al (2004) ermittelten einen Medianwert von 57 Jahren. Der Zeitraum von der Erstdiagnose eines malignen Melanoms bis zum Auftreten von Hirnmetastasen betrug in diesem Kollektiv im Median 35 Monate (2,9 Jahre) und ist somit in Übereinstimmung mit den Daten anderer Publikationen (Tab. 5.1).

**Tabelle 5.1** Auswahl von Studien mit Angabe des Zeitraumes ED (Erstdiagnose) bis zum Auftreten von Hirnmetastasen (HM)

Publikation	Patientenkollektiv (n)	Zeitraum in Monaten (ED-HM)
Sampson et al. 1998	702	44
Wronski und Arbit 2000	91	14
Morris et al. 2004	102	32
Fife et al. 2004	686	37
<b>vorliegende Arbeit</b>	<b>58</b>	<b>35</b>

Bei 25 der 58 untersuchten Patienten (43%) konnte eine singuläre Hirnmetastase (vgl. 2.3) nachgewiesen werden. Sampson et al. (1998) ermittelten mit 39% von 702 analysierten Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms einen ähnlichen Wert.

Vergleicht man die Lage der Hirnmetastasen in diesem Kollektiv mit den Werten von Ghia et al. (2007), findet sich eine weitgehende Übereinstimmung für frontale Metastasen (32% Ghia et al. vs. 27% Hamburg), temporale (13% Ghia et al. vs. 14% HH), occipitale (8% Ghia et al. vs. 13% HH) und Metastasen im Hirnstamm (3% Ghia et al. vs. 1% HH). Lediglich die Werte für die tiefen Hirnkerne (Ghia et al. 4% vs. 13% HH), parietale (17% Ghia et al. vs. 26% HH) und zerebelläre Hirnmetastasen (24% Ghia et al. vs. 6% HH) weichen ab. Das mittlere PTV betrug in diesem Kollektiv  $4,5 \text{ cm}^3$ . Skeie et al. (2011) ermittelten ein medianes Tumolvolumen von  $5,1 \text{ cm}^3$ , Gaudy-Marqueste et al. (2006) von  $3,5 \text{ cm}^3$ .

## 5.2 Intrakranielle Rezidive

Ein Nachsorge-MRT lag leider nur bei 31 der 58 Patienten vor. Da es bei einigen Patienten keine Datumsangaben zum Progress gab, konnten lediglich 19 Patienten in den LC-Analysen und 25 in den IC-Analysen berücksichtigt werden. Aufgrund dieser sehr geringen Patientenzahl müssen die Ergebnisse zurückhaltend bewertet werden. Es zeigte sich dennoch ein deutlicher Trend: Lediglich bei 3 Patienten wurde im Laufe des Follow-ups keinerlei intrakranieller Progress festgestellt. Am häufigsten trat das Ereignis „Rezidiv der bestrahlten Metastase + zusätzliche Hirnmetastase“ (Abb. 4.7) auf. Dies lässt vermuten, dass zum einen die verabreichte Dosis am primären Zielvolumen zu niedrig gewählt wurde und zum anderen eine additive WBRT möglicherweise weitere intrakranielle Rezidive verhindert bzw. hinauszögert hätte. Auch die Tatsache, dass kein Unterschied hinsichtlich des Zeitraums bis zum Auftreten eines Rezidivs (jeglicher Art) vorliegt, stützt diese Vermutung (Abb. 4.14). Obwohl die BED ( $<$  vs.  $>$  71 Gy) in unseren Analysen – wahrscheinlich aufgrund der geringen Fallzahl – keinen Einfluss auf die lokale Kontrolle hatte ( $p=0.256$ ), sollte der Gedanke einer Dosisescalation weiter verfolgt werden.

Rades et al. (2014b) konnten signifikant ( $p=0.02$ ) höhere lokale Kontrollraten bei Patienten mit Hirnmetastasen beim malignen Melanom ( $n=54$ ) für eine SRS-Dosis

von 21-22,5 Gy (100% nach einem Jahr) im Vergleich zu 20 Gy (72%) nachweisen. Auch Skeie et al. (2013) ermittelten eine signifikant höhere lokale Kontrolle bei tumorumschließenden Dosen von 25 Gy und stellen zur Diskussion ob in Zukunft höhere Dosen verwendet werden sollten. Allerdings handelte es sich bei dem von Skeie et al. (2013) untersuchten Kollektiv um Patienten mit kolorektalen Hirnmetastasen.

In den Kaplan-Meier Analysen dieser Arbeit erfolgte die Auswertung der lokalen Tumorkontrolle in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit der Patienten (n=19), nicht von der Anzahl der bestrahlten Läsionen. Das Datum des Auftretens eines Rezidivs oder mehrerer Rezidive der bestrahlten Metastase(n) wurde demnach als komplettes Therapieversagen für einen einzelnen Patienten definiert, selbst wenn z.B. zwei der vier bestrahlten Metastasen eigentlich noch kontrolliert waren. Aufgrund dieses Beurteilungsverfahrens ist es nicht weiter verwunderlich, dass die Werte für die lokale Kontrolle (22% nach einem Jahr) in unserem Kollektiv deutlich unterhalb von denen anderer Publikationen liegen (Tab. 5.2), da bereits das erste Therapieversagen als komplettes Versagen in die Analyse einging.

Betrachtet man aber im Hamburger Kollektiv (wie in einigen Publikationen) die lokale Kontrolle als Funktion der Anzahl der Metastasen (n=103), kam es nach 12 Monaten bei 17 der 36 (47%) im Follow-up erfassten Läsionen zu keinem Rezidiv. Auch dieser Wert ist im Vergleich mit anderen Publikationen (Tab. 5.2) zwar immer noch niedrig, aber prinzipiell deutlich höher als die oben beschriebenen 22%. Insofern hat die Wahl des statistischen Verfahrens eher zu einer negativen Selektion der Daten geführt. Unser Ergebnis unterstützt den von Sia et al. (2015) erbrachten Nachweis, dass stereotaktisch behandelte Hirnmetastasen vom malignen Melanom mit einer signifikant schlechteren lokalen Kontrolle als Hirnmetastasen anderer Tumorentitäten assoziiert sind. Außerdem wurde in unserem Kollektiv die Bestrahlungsdosis tendenziell eher niedrig gewählt und auch der Anteil der Patienten mit eingebluteten Hirnmetastasen (n=9; 16%) war relativ groß. Die Tatsache der Einblutung hat auch in der Studie von Mathieu et al. (2007) einen negativen Einfluss auf die lokale Kontrolle.

**Tabelle 5.2** Auswahl von Studien mit lokaler Kontrolle nach einem Jahr

Publikation	Primarius	Patienten	Art der Bestrahlung	Lokale Kontrolle nach einem Jahr
Yu et al. 2002	MM	122	GKS	86% (< 1 cm <sup>3</sup> ) 63% (3-9 cm <sup>3</sup> )
Gaudy-Marqueste et al. 2006	MM	106	GKR	69%
Neal et al. 2014	MM	129	GKR	81%
Rades et al. 2014b	MM	54	SRS	100% (21-22,5 Gy) 72% (20 Gy)
Petrovich et al. 2002	diverse	458	GKR	86% (< 1 cm <sup>3</sup> ), 66%(1-3 cm <sup>3</sup> ), 63% (> 9 cm <sup>3</sup> )
Andrews et al. 2004	diverse	331	WBRT+SRS boost	82%
Chang et al. 2009	diverse	58	SRS	67%
Likhacheva et al. 2013	diverse	251	SRS	95%
Sia et al. 2015	diverse	162	SRS	82%
<b>vorliegende Arbeit</b>	<b>MM</b>	<b>58</b>	<b>SRS</b>	<b>47%</b>

Nach der univariaten Analyse war in unserem Kollektiv nur ein Alter < 70 Jahre bei der Diagnose von Hirnmetastasen sowie das Fehlen metastasenbedingter Symptome mit einem längeren Intervall bis zum Lokalrezidiv assoziiert. Nach der Cox-Regression blieb allein das Alter als signifikanter Prognosefaktor. Auch die intrakranielle Kontrolle (gesamt) war nur vom Alter bei Hirnmetastasendiagnose abhängig (Abb. 4.16). Vermutlich war das untersuchte Patientenkollektiv einfach zu klein, um hier weitere statistisch relevante Aussagen treffen zu können. Obwohl es in der jetzigen Arbeit problematisch war, Prognosefaktoren für die lokale und intrazerebrale Kontrolle zu entwickeln, muss darauf in zukünftigen Studien das

Hauptaugenmerk gelegt werden, da anhand dieser Endpunkte am ehesten der Erfolg einer stereotaktischen Bestrahlung bewertet werden kann.

Auffällig war dennoch, dass sich bei Patienten mit einer eingebluteten Hirnmetastase vor Bestrahlung (Abb. 4.10 und Abb. 4.15) der Trend eines schlechteren Behandlungsverlaufes zeigte. Hier spielen wohl die Aspekte der Hypoxie und des größeren Volumens der Metastase eine entscheidende Rolle: Seit Jahrzehnten ist die höhere Strahlenresistenz hypoxischer Gewebe bekannt. So konnte ein Sauerstoffverstärkungsfaktor (Oxygen-Enhancement-Ratio, OER) von 2,3-3,5 nachgewiesen werden, der eine erhöhte Radiosensibilität für Zellen unter aeroben Bedingungen beschreibt und für hypoxische Gewebe eine signifikant höhere Strahlendosis bedingt (Engenhart-Cabillic 2003). Dieser Zusammenhang spiegelt sich auch in der Studie von Redmond et al. (2008) wider: Hier kann für Patienten mit einer eingebluteten Hirnmetastase vom malignen Melanom (23,8%) eine signifikant schlechtere Überlebenszeit nach GKS-Behandlung ermittelt werden ( $p=0.004$ ).

Um prophylaktisch Mikrometastasen einzudämmen und Lokalrezidiven vorzubeugen, steht nach wie vor die Frage einer additiven WBRT direkt nach stereotaktischer Strahlentherapie im Raum: Einem möglichen Profit hinsichtlich der intrazerebralen Kontrolle stehen dabei potentielle, neurokognitive Nebenwirkungen gegenüber. In unserem Kollektiv erhielten 3 Patienten eine vorherige WBRT und 8 Patienten eine Salvage-WBRT. Obwohl hier – vermutlich aufgrund der geringen Fallzahl sowie des langen Zeitraums bis zur definitiven Therapieentscheidung – kein Vorteil für Patienten mit einer WBRT im Behandlungsverlauf ausgemacht werden konnte, sollte diesem Aspekt eine entscheidende Bedeutung beigemessen werden. So rücken heutzutage neuere weniger toxische Behandlungsmöglichkeiten wie WBRT mit Hippocampusschonung und zusätzlichem Boost in den Vordergrund (vgl. 5.4).

Aoyama et al. (2006) verglichen in ihrer multiinstitutionalen, prospektiven, randomisierten Studie SRS alleine mit SRS + WBRT. Von Oktober 1999 bis Dezember 2003 wurden 132 Patienten unterschiedlicher Primärtumoren (ohne Melanome) mit 1-4 Hirnmetastasen gegenübergestellt. Bezogen auf den primären Endpunkt, das mediane Überleben, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Allerdings gab es in der Gruppe, die nur mit SRS behandelt wurden, eine signifikant erhöhte lokale Rezidivrate. Auch Kocher et al.

(2011) verglichen in ihrer Studie (n=359) OP/SRS + WBRT mit OP/SRS + Beobachtung (5% Melanome). Bei additiver WBRT zeigte sich eine bessere lokale Kontrolle, die jedoch ebenfalls nicht mit einer verlängerten Gesamtüberlebenszeit (10.9 vs. 10.7; p=0.89) oder einer verlängerten Lebensdauer mit funktioneller Unabhängigkeit einhergeht. In beiden Studien wurde jedoch ein heterogenes Patientenkollektiv hinsichtlich des Primarius untersucht. So bleiben die Ergebnisse der zur Zeit durchgeführten Studie von Fogarty et al., in der ausschließlich Melanompatienten untersucht werden, abzuwarten. Hierbei handelt es sich um eine australische prospektive multizentrische, randomisierte Phase III Studie, die OP/SRS + WBRT mit alleiniger OP und/oder SRS beim malignen Melanom vergleicht. Primärer Endpunkt ist die intrazerebrale Kontrolle außerhalb des bestrahlten Areals – ermittelt anhand von MRT-Bildern 12 Monate nach Bestrahlungsbeginn. Sekundäre Endpunkte sind Überleben, Lebensqualität, Leistungsfähigkeit und neurokognitive Fähigkeiten.

Den erhöhten lokalen Kontrollraten bei additiver WBRT stehen mögliche neurokognitive Nebeneffekte gegenüber: Chang et al. (2009) konnten in ihrer prospektiven Arbeit (n=58) nachweisen, dass die Lern- und Erinnerungsfunktion bei Patienten, die mit SRS + WBRT behandelt wurden, deutlich schlechter ist als bei denen die nur radiochirurgisch behandelt wurden. Nach 4 Monaten konnte im HVLT-R (Hopkins Verbal Learning Test-Revised) eine Verschlechterung um nur 24% in der SRS-Gruppe und um 52% in der SRS + WBRT Gruppe ermittelt werden. Allerdings konnte auch hier eine erhöhte intrakranielle Tumorkontrolle bei SRS + WBRT aufgezeigt werden (73% vs. 27% Kontrollrate nach einem Jahr; p=0.0003). Als Kritikpunkte an dieser Studie sind das kurze Follow-up sowie der Trend einer schon zu Beginn schlechteren Leistungsfähigkeit der WBRT + SRS Gruppe anzusehen. Kocher et al. (2011) legten den Fokus auf den Zeitraum der funktionellen Unabhängigkeit nach OP/SRS mit/ohne WBRT. Als primärer Endpunkt wurde eine Verschlechterung des WHO-Performance-Status um mehr als 2 Punkte angesehen. Hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (p=0.71).

### 5.3 Gesamtüberleben

In die Überlebenszeitanalysen konnten immerhin 53 der 58 Patienten eingeschlossen werden. Die Problematik der Arbeit lag auch darin, die intrakranielle Tumormlast von der extrakraniellen zu trennen – so flossen in die Überlebenszeitanalysen viele weitere Einflussfaktoren zusätzlich zur stereotaktischen Bestrahlung ein. Die mediane Überlebenszeit aller Patienten (n=53) nach der Diagnose von Hirnmetastasen betrug nach der Kaplan-Meier-Analyse 11,2 Monate und nach Beginn der Bestrahlung (n. Bestr.) 8 Monate. Die Werte liegen damit über den ermittelten Werten einiger anderer Arbeiten (Gaudy-Marqueste et al. 2006, Marcus et al. 2014, Sia et al. 2015, Yu et al. 2002; Tab. 5.3). Die 6-Monats-Überlebensrate betrug in diesem Kollektiv 74%, die 1-Jahres-Überlebensrate 47%.

**Tabelle 5.3** Auswahl von Studien mit Gesamtüberlebenszeiten

Publikation	Primarius	Patientenkollektiv (n)	Therapie	Überleben in Monaten (Medianwert)
Aoyama et al. 2006	diverse	132 (67 SRS)	SRS	8
Chang et al. 2009	diverse	58 (30 SRS)	SRS	15,2
Likhacheva et al. 2013	diverse	251	SRS	11,1
Petrovich et al. 2002	MM	231	GKS	8 (n. Bestr.)
Yu et al. 2002	MM	122	GKS	9,1 (7 Monate n. Bestr.)
Fife et al. 2004	MM	686	diverse	4,1
Gaudy-Marqueste et al. 2006	MM	106	GKR	5,1 (n. Bestr.)
Marcus et al. 2014	MM	135	SRS	6,9 (n. Bestr.)
Sia et al. 2015	MM	87 (40 Melanome)	SRS	5,1 (n. Bestr.)
<b>vorliegende Arbeit</b>	<b>MM</b>	<b>58</b>	<b>SRS</b>	<b>11,2 (8 Monate n. Bestr.)</b>

Für die Wahl des geeigneten Therapieschemas für einen individuellen Patienten sind Prognosefaktoren von großer Bedeutung. In diesem Kollektiv war nach der multivariaten Analyse ein Alter bei Diagnose von Hirnmetastasen  $< 70$  Jahre sowie ein Volumen  $< 5 \text{ cm}^3$  mit einem längeren Überleben assoziiert. Skeie et al. (2011) konnten ebenfalls das Tumolvolumen ( $<$  vs.  $> 5 \text{ cm}^3$ ) als signifikanten Prognosefaktor ausmachen. Auch Yu et al. (2002) ermittelten bei Patienten mit metastasiertem malignen Melanom, die stereotaktisch behandelt wurden ein kleines Tumolvolumen als prognostisch günstig.

Patienten, die eine Einzeit-Stereotaxie anstatt einer fraktionierten Stereotaxie erhielten, hatten in der univariaten Analyse unseres Patientenkollektivs eine signifikant höhere Lebenserwartung. Hier liegt wohl ein Selektionsbias vor: Diese Patienten hatten i.d.R. ein kleineres Bestrahlungsvolumen, einen besseren KI und eine geringere Anzahl an Hirnmetastasen. Dieser Faktor ist deshalb in der Cox-Regression nicht mehr signifikant.

Während die extrakranielle Metastasierung in vielen Studien (Fife et al. 2004, Gaspar et al. 1997, Likhacheva et al. 2013, Morris et al. 2004, Skeie et al. 2011, Sperduto et al. 2008) einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose hat, ist im untersuchten Patientenkollektiv kein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten ohne extrakranielle Metastasierung nachweisbar. Es scheint daher onkologisch sinnvoll zu sein Patienten stereotaktisch zu bestrahlen – unabhängig vom extrakraniellen Tumorgeschehen. Des weiteren ist der Karnofsky-Index u.a. in den Studien von Gaudy-Marqueste et al. (2006), Sperduto et al. (2010) und Petrovich et al. (2002) mit einem signifikant längeren Überleben assoziiert. Auch dieser Prognosefaktor konnte in unserem Kollektiv nicht bestätigt werden – allerdings war die Gruppe der Patienten mit einem KI  $\leq 70$  (n=12) verhältnismäßig klein. Da die steigende Lebenserwartung in den Industrienationen auch mit einem höheren Anteil älterer Patienten in den Kliniken einhergeht, ist die Erkenntnis, dass das Alter bei Diagnose von Hirnmetastasen einen entscheidenden Einfluss hat, von Bedeutung:

In unserer Analyse konnte gezeigt werden, dass bei Patienten über 70 Jahren die Prognose deutlich schlechter ist als in der jüngeren Gruppe – nahezu unabhängig vom PTV (Abb. 4.24 und Abb. 4.25).

## 5.4 Ausblick

Stereotaktische Bestrahlungsverfahren konnten in den letzten Jahren deutlich erweitert und verbessert werden. Sie stellen insbesondere für Patienten mit limitierter Hirnmetastasierung eines malignen Melanoms somit eine sinnvolle Therapieform dar. Die hohe Anzahl intrakranieller Progressen in unserem Kollektiv (Abb. 4.7) und die Tatsache, dass das intrakranielle Tumorgeschehen Haupttodesursache war (Abb. 4.8), zeigt den klinischen Behandlungsbedarf, strahlentherapeutische Therapieverfahren weiter zu verbessern.

Eine Dosiserhöhung bei Bestrahlung – sowohl der manifesten Hirnmetastase als auch innerhalb des restlichen Gehirns – scheint unabdingbar und kann nur durch eine zusätzliche WBRT erreicht werden. Der Gefahr neurokognitiver Nebeneffekte einer WBRT kann mittlerweile durch moderne Bestrahlungsverfahren, wie Hippocampusschonung entgegengewirkt werden. So konnte nachgewiesen werden, dass Verlust des neuronalen Stammzellanteils im Hippocampus verantwortlich für eine strahlentherapeutisch induzierte Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten ist (Gondi et al. 2010). In einer weiteren Studie untersuchten Gondi et al. (2014) die neurokognitiven Fähigkeiten von Patienten, die eine WBRT mit Hippocampusschonung (n=100) erhielten, mit denen die mit einer klassischen WBRT (n=208) behandelt wurden. Als primärer Endpunkt wurde die Verschlechterung im HVLT-R DR (Hopkins Verbal Learning Test-Revised Delayed Recall) nach 4 Monaten gesetzt. Sie betrug in der Gruppe mit Hippocampusschonung 7% und war somit signifikant geringer als die in der historischen Vergleichsgruppe mit einer medianen Verschlechterung von 30%. Eine WBRT mit Hippocampusschonung scheint demnach eine sinnvolle Therapieoption zu sein, um zum einen die Dosis inklusive Stereotaxie zu eskalieren und zum anderen die Normalgewebstoxizität zu minimieren.

Ein weiterer Ansatz ist die Therapie mit BRAF-Inhibitoren. Sie wurden jedoch erst Anfang 2012 in Deutschland zugelassen und spielten daher in diesem Patientenkollektiv keine Rolle. Bei 40-60% der malignen Melanome (Davies et al. 2002) liegt eine Mutation im BRAF-Gen vor, die zur Aktivierung eines für die Tumorentwicklung relevanten Signaltransduktionsweges führt. Dadurch, dass die Medikamente die

extrakranielle Metastasierung beeindruckend kontrollieren, ist die Therapie der Hirnmetastasierung von neuer Relevanz.

Auch auf die intrazerebrale Kontrolle scheinen die Substanzen einen positiven Effekt zu haben. Dummer et al. 2014 erreichten in ihrem kleinen, mit Vemurafenib behandelten Kollektiv (n=24) bei 37% einen intrakraniellen Tumorrückgang von > 30%. Auch Ly et al. (2015) stellten die Hypothese auf, dass BRAF-Inhibitoren die lokale Kontrolle für Patienten mit Hirnmetastasen verbessern. Bei insgesamt 52 Patienten lag die lokale Kontrolle nach stereotaktischer Bestrahlung nach einem Jahr bei 85% für die zusätzlich mit BRAF behandelten Patienten und bei 51% für die allein stereotaktisch behandelte Gruppe. Dieser Unterschied erwies sich im Log-Rank-Test als statistisch signifikant ( $p=0.0077$ ).

Abschließend lässt sich sagen, dass trotz der immer noch schlechten Prognose bei Hirnmetastasierung beim malignen Melanom neue, weniger toxische Behandlungsmethoden in der Entwicklung sind. Wie die Arbeit zeigt, liegt Potenzial sowohl in der Strahlentherapie als auch im Bereich der medikamentösen Therapie.

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Analyse handelt, besteht das Risiko eines unerkannten Selektionsbias. Die gewonnenen Ergebnisse sollten im Rahmen prospektiver Studien mit größeren Fallzahlen bestätigt werden.

## 6. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser retrospektiven statistischen Analyse wurde der Einfluss verschiedener Prognosefaktoren auf die Endpunkte lokale Kontrolle, intrazerebrale Kontrolle und Gesamtüberleben bei Patienten mit Hirnmetastasen nach Strahlentherapie eines malignen Melanoms untersucht. Zugrunde lagen die Daten aller Patienten, die in den Jahren 2007-2011 an der Klinik für Strahlentherapie bzw. im Ambulanzzentrum des Universitätsklinikums Eppendorf stereotaktisch behandelt wurden. Die Gesamtdosis variierte je nach Tumolvolumen von 16 Gy bis 23 Gy. Der Datensatz wurde statistisch mithilfe von Kaplan-Meier-Analysen (Log Rank Tests) und dem Cox Proportional Hazards Modell aufgearbeitet. Das Patientenkollektiv umfasste 58 Patienten, davon 34% weiblichen und 66% männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung (von Hirnmetastasen) betrug 62 Jahre (range 20-88 Jahre). Die mediane Überlebenszeit aller Patienten (n=53) nach Beginn der Bestrahlung lag bei 8 Monaten (Standardfehler 1 Monat; 95% Konfidenzintervall 5,9-10 Monate) und ist im Vergleich mit anderen Studien als hoch zu bewerten. Für die lokale und intrazerebrale Kontrolle (LC und IC) war nach der multivariaten Analyse lediglich der Prognosefaktor „Alter bei der Diagnose von Hirnmetastasen < 70 Jahre“ statistisch signifikant. Bezogen auf das Gesamtüberleben (OS) konnten ein Hirnmetastasenvolumen von < 5 cm<sup>3</sup> sowie ebenfalls ein jüngeres Alter (< 70 Jahre) bei Hirnmetastasendiagnose als günstige Prognosefaktoren herausgearbeitet werden. Der intrakranielle Tumorprogress war im vorliegenden Kollektiv die relevanteste Todesursache (n=25; 61%). Aufgrund dieser Tatsache und der Erkenntnis, dass sowohl Rezidive der bestrahlten Metastase(n) als auch neue Hirnmetastasen den Progress ausmachten (bei 48% der Patienten), erhält die nach wie vor ungelöste Frage, ob eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung in Kombination mit einer Dosisescalation (stereotaktischer Boost) den Behandlungsverlauf günstig beeinflussen könnte, große Bedeutung. Dieser Ansatz muss im Rahmen weiterer Studien mit größeren Kollektiven untersucht werden – Studien ausschließlich mit Melanompatienten wurden bereits initiiert (Fogarty et al. 2011). Anhand der vorliegenden Ergebnisse kann die Empfehlung ausgesprochen werden, dass insbesondere bei jüngeren Patienten mit kleinen Metastasen möglicherweise die Kombination aus WBRT mit Hippocampusschonung und stereotaktischem Boost die lokale Hirnkontrolle und somit auch das palliative Therapieziel verbessern könnte.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	akrolentiginöses Melanom
BED	Biologisch Effektive Dosis
ca.	circa
cm <sup>3</sup> /ccm	Kubikzentimeter
CT	Computertomographie
D	Gesamtdosis
ED	Erstdiagnose
d	Fraktion
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DS-GPA	Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment
DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
FAMMM	familiäre atypische multiple Muttermal und Melanom-Syndrom
GKR	Gamma Knife Radiosurgery
GKS	Gamma Knife Surgery
GPA	Graded prognostic assessment
Gy	Gray
HH	Hamburg
HM	Hirnmetastase(n)
HVLT-DR	Hopkins Verbal Learning Test-Revised Delayed
HVLT-R	Hopkins Verbal Learning Test-Revised
IBM	International Business Machines Corporation
IC	intracranial control (intrazerebrale Kontrolle)
IFN- $\alpha$	Interferon-alpha
k.A.	keine Angabe
KI	Karnofsky-Index
Kum.	Kumulativ
LC	local control (lokale Kontrolle)
LMM	Lentigo-maligna Melanom
MM	malignes Melanom
MMSE	Mini Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie

n	number (Anzahl)
n. Bestr.	nach Beginn der Bestrahlung
NM	noduläres Melanom
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
OER	Oxygen-Enhancement-Ratio
OP	Operation
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
p-Wert	probability value (Signifikanzwert)
PTV	planning target volume (Planungszielvolumen)
RKI	Robert-Koch-Institut
RT	radiotherapy (Strahlentherapie)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RPA	Recursive partitioning analysis
RT	radiotherapy
SLDR	sublethal damage recovery
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences
SRS	stereotactic radiosurgery (stereotaktische Radiochirurgie)
SSM	superfiziell spreitendes Melanom
sog.	sogenannt
u.a.	unter anderem
WBRT	Whole Brain Radiotherapy (Ganzhirnbestrahlung)
WHO	World Health Organization
ZNS	zentrales Nervensystem

## 8. Literaturverzeichnis

1. **American Joint Committee on Cancer** (2009) Melanoma of the Skin Staging, 7th edition. [Online im Internet.] URL: <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/MelanomaSmall.pdf> [Stand: 24.04.2015, 09:31].
2. **Aoyama H**, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G (2006) Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2483-91.
3. **Andrews DW**, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ, Jr. (2004) Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004 May 22;363(9422):1665-72.
4. **Bafaloukos D**, Gogas H. (2004) The treatment of brain metastases in melanoma patients. *Cancer Treat Rev*. 2004 Oct;30(6):515-20.
5. **Barnett GH**, Linskey ME, Adler JR, Cozzens JW, Friedman WA, Heilbrun MP, Lunsford LD, Schulder M, Sloan AE (2007) Stereotactic radiosurgery--an organized neurosurgery-sanctioned definition. *J Neurosurg*. 2007 Jan;106(1):1-5.
6. **Breslow A** (1970) Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970 Nov;172(5):902-8.
7. **Chang EL**, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, Arbuckle RB, Swint JM, Shiu AS, Maor MH, Meyers CA (2009) Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009 Nov;10(11):1037-44. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70263-3. Epub 2009 Oct 2.

**8. Chapman** PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA (2011) Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26):2507-16. doi: 10.1056/NEJMoa1103782. Epub 2011 Jun 5.

**9. Clark** WH Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC (1969) The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* 1969 Mar;29(3):705-27.

**10. Clark** WH Jr., Elder DE, Guerry D 4th, Epstein MN, Greene MH, Van Horn M (1984) A study of tumor progression: The precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol.* 1984 Dec;15(12):1147-65.

**11. Davies** H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002 Jun 27;417(6892):949-54. Epub 2002 Jun 9.

**12. Delattre** JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB (1988) Distribution of brain metastases. *Arch Neurol.* 1988 Jul;45(7):741-4.

**13. Deutsche Gesellschaft für Neurologie** (DGN). Metastasen und Meningeosis neoplastica (2014) AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [Online im Internet.] URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-060I\\_S2k\\_Hirnmetastasen\\_Meningeosis\\_neoplastica\\_2015-02.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-060I_S2k_Hirnmetastasen_Meningeosis_neoplastica_2015-02.pdf) [Stand: 13.04.2015, 08:38].

- 14. Dietrich** KA, Berking C (2011) Adjuvante medikamentöse Therapie. In: Maligne Melanome-Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum München (Hrg.), 6. Auflage, Zuckschwerdt, München, 67-68.
- 15. Dummer** R, Goldinger SM, Turttschi CP, Eggmann NB, Michielin O, Mitchell L, Veronese L, Hilfiker PR, Felderer L, Rinderknecht JD (2014) Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer*. 2014 Feb;50(3):611-21. doi: 10.1016/j.ejca.2013.11.002. Epub 2013 Nov 29.
- 16. Douglas** JG, Margolin K (2002) The treatment of brain metastases from malignant melanoma. *Semin Oncol*. 2002 Oct;29(5):518-24.
- 17. Ehrenfeld** M, Prein J, Jundt G (2010) Maligne Tumoren der Pigmentzellen. In: Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Schwenzer, Ehrenfeld (Hrg.), 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 92-98.
- 18. Engenhardt-Cabillic** R (2003) Strahlentherapie. In: Neuroonkologie. Schlegel, Weller, Westphal (Hrg.), 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 135.
- 19. Fife** KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, Harman R, Petersen-Schaefer K, Zacest AC, Besser M, Milton GW, McCarthy WH, Thompson JF (2004) Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1;22(7):1293-300.
- 20. Fogarty** G, Morton RL, Vardy J, Nowak AK, Mandel C, Forder PM, Hong A, Hruby G, Burmeister B, Shivalingam B, Dhillon H, Thompson JF (2011) Whole brain radio-therapy after local treatment of brain metastases in melanoma patients-a randomised phase III trial. *BMC Cancer*. 2011 Apr 17;11:142. doi: 10.1186/1471-2407-11-142.
- 21. Garbe** C, Büttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, et al. (1994) Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol*. 1994 May;102(5):695-9.

- 22. Garbe C, Eigentler T, Leiter U (2013) Epidemiologie.** In: Malignes Melanom-S3 Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [Online im Internet.] URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-024I\\_S3\\_Melanom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2013-02.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024I_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf) [Stand: 12.04.2015, 16:59].
- 23. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R (1997) Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Mar 1;37(4):745-51.
- 24. Gaudy-Marqueste C, Regis JM, Muracciolo X, Laurans R, Richard MA, Bonerandi JJ, Grob JJ (2006) Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jul 1;65(3):809-16. Epub 2006 May 6.
- 25. Gavrilocic IT, Posner JB (2005) Brainmetastases: epidemiology and pathophysiology.** *J Neurooncol.* 2005 Oct;75(1):5-14.
- 26. Ghia A, Tomé WA, Thomas S, Cannon G, Khuntia D, Kuo JS, Mehta MP (2007) Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jul 15;68(4):971-7. Epub 2007 Apr 18.
- 27. Gondi V, Tomé WA, Mehta MP (2010). Why avoid the hippocampus? A comprehensive review.** *Radiother Oncol.* 2010 Dec;97(3):370-6. doi: 10.1016/j.radonc.2010.09.013. Epub 2010 Oct 20.
- 28. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, Rowley H, Kundapur V, DeNittis A, Greenspoon JN, Konski AA, Baumann GS, Shah S, Shi W, Wendland M, Kachnic L, Mehta MP (2014) Preservation of Memory With Conformal Avoidance of the Hippocampal Neural Stem-Cell Compartment During Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases (RTOG 0933): A Phase II Multi-Institutional Trial.**

J Clin Oncol. 2014 Dec 1;32(34):3810-6. doi: 10.1200/JCO.2014.57.2909. Epub 2014 Oct 27.

**29. Greene** MH, Clark WH Jr., Tucker MA, Kraemer KH, Elder DE, Fraser MC (1985) High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. Ann Intern Med. 1985 Apr;102(4):458-65.

**30. Hart** MG, Grant R, Walker M, Dickinson H (2005) Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jan 25;(1):CD003292.

**31. Hein** R, Coras B, Peters B (2011) Klinische Typen. In: Maligne Melanome-Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum München (Hrg.), 6. Auflage, Zuckschwerdt, München, 8-11.

**32. Hong** A, Fogarty G, Izzard MA (2012) The role of radiation therapy in the management of metastatic melanoma in the brain. Int J Surg Oncol. 2012;2012:294735. doi: 10.1155/2012/294735. Epub 2012 Apr 11.

**33. Jones** WO, Harman CR, Ng AK, Shaw JH (1999): Incidence of Malignant Melanoma in Auckland, New Zealand: Highest Rates in the World. World J Surg. 1999 Jul;23(7):732-5.

**34. Kaplan** EL, Meier P (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. Journal of the American Statistical Association. 1958; 53:457–81.

**35. Klos** KJ, O'Neill BP (2004) Brain metastases. Neurologist. 2004 Jan;10(1):31-46.

**36. Kocher** M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller RP (2011) Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952–26001 study. J Clin Oncol. 2011 Jan 10;29(2):134-41. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1655. Epub 2010 Nov 1.

- 37. Kocher M, Wittig A, Piroth MD, Treuer H, Seegenschmiedt H, Ruge M, Grosu AL, Guckenberger M (2014) Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases: A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2014 Jun;190(6):521-32. doi: 10.1007/s00066-014-0648-7. Epub 2014 Apr 9.**
- 38. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC (1999) Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1999 Sep 1;45(2):427-34.**
- 39. Lasak JM, Gorecki JP (2009) The history of stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *Otolaryngol Clin North Am.* 2009 Aug;42(4):593-9. doi: 10.1016/j.otc.2009.04.003.**
- 40. Leiter U, Meier F, Schitteck B, Garbe C (2004) The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol.* 2004 Jul 1;86(4):172-8.**
- 41. Likhacheva A, Pinnix CC, Parikh NR, Allen PK, McAleer MF, Chiu MS, Sulman EP, Mahajan A, Guha-Tharkurta N, Prabhu SS, Cahill DP, Luo D, Shiu AS, Brown PD, Chang EL (2013) Predictors of survival in contemporary practice after initial radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Mar 1;85(3):656-61. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.047. Epub 2012 Aug 14.**
- 42. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, Ammirati M, Cobbs CS, Gaspar LE, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Kalkanis SN (2010) The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010 Jan;96(1):45-68. doi:10.1007/s11060-009-0073-4. Epub 2009 Dec 4.**

- 43. Ly D, Bagshaw HP, Anker CJ, Tward JD, Grossmann KF, Jensen RL, Shrieve DC (2015) Local control after stereotactic radiosurgery for brain metastases in patients with melanoma with and without BRAF mutation and treatment. J Neurosurg. 2015 Mar 13:1-7.**
- 44. Marcus DM, Lowe M, Khan MK, Lawson DH, Crocker IR, Shelton JW, Melton A, Maynard N, Delman KA, Carlson GW, Rizzo M (2014) Prognostic factors for overall survival after radiosurgery for brain metastases from melanoma. Am J Clin Oncol. 2014 Dec;37(6):580-4. doi: 10.1097/COC.0b013e318280d7be.**
- 45. Mathieu D, Kondziolka D, Cooper PB, Flickinger JC, Niranjan A, Agarwala S, Kirkwood J, Lunsford LD (2007) Gamma knife radiosurgery in the management of malignant melanoma brain metastases. Neurosurgery. 2007 Mar;60(3):471-81; discussion 481-2.**
- 46. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Schitteck B, Rassner G, Garbe C (2002) Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. Br J Dermatol. 2002 Jul;147(1):62-70.**
- 47. Minniti G, Esposito V, Clarke E, Scaringi C, Lanzetta G, Salvati M, Raco A, Bozzao A, Maurizi Enrici R (2013) Multidose stereotactic radiosurgery (9 Gy × 3) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Jul 15;86(4):623-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.03.037. Epub 2013 May 15.**
- 48. Morris SL, Low SH, A'Hern RP, Eisen TG, Gore ME, Nutting CM, Harrington KJ (2004) A prognostic index that predicts outcome following palliative whole brain radiotherapy for patients with metastatic malignant melanoma. Br J Cancer. 2004 Aug 31;91(5):829-33.**
- 49. Neal MT, Chan MD, Lucas JT Jr, Loganathan A, Dillingham C, Pan E, Stewart JH 4th, Bourland JD, Shaw EG, Tatter SB, Ellis TL (2014) Predictors of survival, neurologic death, local failure, and distant failure after gamma knife radiosurgery for melanoma brain metastases. World Neurosurg. 2014 Dec;82(6):1250-5. doi: 10.1016/j.wneu.2013.02.025. Epub 2013 Feb 10.**

- 50. Patchell** RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B (1990) A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990 Feb 22;322(8):494-500.
- 51. Patchell** RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B (1998) Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA.* 1998 Nov 4;280(17):1485-9.
- 52. Petrovich** Z, Yu C, Giannotta SL, O'Day S, Apuzzo ML (2002) Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg.* 2002 Dec;97(5 Suppl):499-506.
- 53. Rades** D, Hornung D, Blanck O, Martens K, Khoa MT, Trang NT, Hüppe M, Terheyden P, Gliemroth J, Schild SE (2014a) Stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases, Comparison of three dose levels. *Strahlenther Onkol.* 2014 Sep;190(9):786-91. doi: 10.1007/s00066-014-0625-1. Epub 2014 Mar 25.
- 54. Rades** D, Sehmisch L, Huttenlocher S, Blank O, Hornung D, Terheyden P, Gliemroth J, Schild SE (2014b) Radiosurgery alone for 1-3 newly-diagnosed brain metastases from melanoma: impact of dose on treatment outcomes. *Anticancer Res.* 2014 Sep;34(9):5079-82.
- 55. Ramrath** K, Stolz W, Doll T, Guther J, Welzel A, Steinmann A (2011) Risikofaktoren und Prävention. In: *MANUAL Maligne Melanome.* Tumorzentrum München (Hrg.) Zuckschwerdt, München, 12-25.
- 56. Redmond** AJ, Diluna ML, Hebert R, Moliterno JA, Desai R, Knisely JP, Chiang VL (2008) Gamma Knife surgery for the treatment of melanoma metastases: the effect of intratumoral hemorrhage on survival. *J Neurosurg.* 2008 Dec;109 Suppl:99-105. doi: 10.3171/JNS/2008/109/12/S16.

**57. Robert-Koch-Institut**, Statistisches Bundesamt. Malignes Melanom der Haut. In: „Krebs in Deutschland 2009/2010“, 9. Ausgabe, 2013. [Online im Internet.] URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf%3F\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf%3F__blob=publicationFile) [Stand:12.04.2015, 17:13].

**58. Sampson** JH, Carter JH Jr, Friedman AH, Seigler HF (1998) Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. J Neurosurg. 1998 Jan;88(1):11-20.

**59. Sander** CA (2013) Klassifikation. In: Malignes Melanom-S3 Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [Online im Internet.] URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-024I\\_S3\\_Melanom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2013-02.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024I_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf) [Stand: 12.04.2015, 16:59].

**60. Schlemmer** HP (2013) Initiale Ausbreitungsdiagnostik-Schädel-MRT. In: Malignes Melanom-S3 Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [Online im Internet.] URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-024I\\_S3\\_Melanom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2013-02.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024I_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf) [Stand: 12.04.2015, 16:59].

**61. Seegenschmiedt** MH (2013) Nebenwirkungen. In: Strahlentherapie. Wannemacher, Wenz, Debus (Hrg.), 2. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 287-349.

**62. Sia** J, Paul E, Dally M, Ruben J (2015) Stereotactic radiosurgery for 318 brain metastases in a single Australian centre: the impact of histology and other factors. J Clin Neurosci. 2015 Feb;22(2):303-7. doi: 10.1016/j.jocn.2014.07.019. Epub 2014 Oct 7.

- 63. Skeie** BS, Skeie GO, Enger PO, Ganz JC, Heggdal JC, Ystevik B, Hatteland S, Parr E, Pedersen PH (2011) Gamma knife surgery in brain melanomas: absence of extracranial metastases and tumor volume strongest indicators of prolonged survival. *World Neurosurg.* 2011 May-Jun;75(5-6):684-91; discussion 598-603. doi: 10.1016/j.wneu.2010.12.054.
- 64. Skeie** BS, Enger PØ, Ganz JC, Skeie GO, Parr E, Hatteland S, Ystevik B, Heggdal JI, Pedersen PH (2013). Gamma knife surgery of colorectal brain metastases: a high prescription dose of 25 Gy may improve growth control. *World Neurosurg.* 2013 Mar-Apr;79(3-4):525-36. doi: 10.1016/j.wneu.2011.09.019. Epub 2012 Apr 16.
- 65. Sperduto** PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W (2008) A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Feb 1;70(2):510-4. Epub 2007 Oct 10.
- 66. Sperduto** PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih H, Kirkpatrick J, Schwer A, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely J, Sperduto CM, Mehta M (2010) Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jul 1;77(3):655-61. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.025. Epub 2009 Nov 26.
- 67. Sze** G, Milano E, Johnson C, Heier L (1990) Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990 Jul-Aug;11(4):785-91.
- 68. Vogelbaum** MA, Suh JH (2006) Resectable brain metastases. *J Clin Oncol.* 2006 Mar 10;24(8):1289-94.
- 69. Wannemacher** M, Debus J, Wenz F, Bahnsen J (2013) Allgemeine Grundlagen. In: *Strahlentherapie.* Wannemacher, Wenz, Debus (Hrg.), 2. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 4-9.

**70. Weber** KJ, Wenz F (2013) Strahlenbiologische Grundlagen. In: Strahlentherapie. Wannemacher, Wenz, Debus (Hrg.), 2. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 48-78.

**71. Wronski** M, Arbit E. (2000) Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. J Neurosurg. 2000 Jul;93(1):9-18.

**72. Yu** C, Chen JC, Apuzzo ML, O'Day S, Giannotta SL, Weber JS, Petrovich Z (2002) Metastatic melanoma to the brain: prognostic factors after gamma knife radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Apr 1;52(5):1277-87.

**73. Zabel-du Bois** A und Debus J (2013) Methodik und Technik der stereotaktischen Radiochirurgie. In: Strahlentherapie. Wannemacher, Wenz, Debus (Hrg.), 2. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 178-184.

## 9. Danksagung

Eine Doktorarbeit stellt den krönenden Abschluss des Zahnmedizinstudiums dar und dass nun auch diese Hürde bewältigt ist, erfüllt mich mit großer Freude und mit Stolz. Mein Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Petersen für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung, egal wie voll ihr Terminkalender auch war. Außerdem möchte ich mich herzlich bei meinem Betreuer Herrn Dr. Gauer bedanken, der immer positiv gestimmt war, jederzeit ein offenes Ohr hatte und für Probleme jeglicher Art eine Lösung fand. Des weiteren danke ich Frau PD Dr. med. Tribius und Herrn Schmitz für die fachlichen Anregungen und die Beratung bei der Durchführung der Arbeit.

Auch allen Angestellten der Klinik für Strahlentherapie (insbesondere Frau Holm und Frau Hein), die mir mit einem Lächeln bei mühsamen Recherchen wie der Aktensuche, diversen Telefonaten und dem Verschicken von Amtsanfragen zur Seite standen, möchte ich danken. Ich habe mich in der Abteilung immer sehr wohl gefühlt. Dankeschön auch an Frau von Alten aus dem „Klinischen Krebsregister“ und Herrn Pinnschmidt aus dem „Institut für Medizinische Biometrie & Epidemiologie“ für die tatkräftige Unterstützung.

Besonders möchte ich mich selbstverständlich von ganzem Herzen bei meinen Eltern bedanken. Sie haben mich immer und in jeglicher Hinsicht unterstützt. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht so zeitig nach dem Staatsexamen zu einem Abschluss gekommen. Da das Schreiben einer Doktorarbeit mit viel Mühe und Zeit verbunden ist, spielt auch der Aspekt der seelischen Unterstützung eine große Rolle: So hat es mein Freund Felix geschafft, für die nötige Abwechslung zu sorgen und damit den ein oder anderen Knoten im Gehirn zu lösen und mich aufs Neue zu motivieren.

Danke!

## **10. Lebenslauf**

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

## **11. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....