

**Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
des Onkologischen Zentrums**

Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Komm. Direktor PD Dr. med. A. Krüll

**Vergleich verschiedener
strahlentherapeutischer Regimes
bei der Behandlung von 1-2 Hirnmetastasen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität vorgelegt von

Andre Plümer

aus

Hamburg, 2008

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

Der Universität Hamburg am: 18.08.2008

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen

Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Dirk Rades

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Ekkehard Dikomey

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. Andreas Krüll

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG	5
II. EINLEITUNG	6
II.1 Hirnmetastasen	6
II.2 Strahlentherapie	8
II.3 Stereotaxie	8
II.4 Radiochirurgie	9
II.5 Therapiewahl	10
III. MATERIAL UND METHODEN	14
III.1. Einschlusskriterien	14
III.2. Therapie	14
• Ganzhirnbestrahlung	14
• Einzeit-Stereotaxie	16
• Resektion	16
• Boost-Bestrahlung	16
III.3. Endpunkte	18
III.4. Prognosefaktoren	18
III.5 Subgruppen Analyse	21
III.6 Statistik	21

IV. ERGEBNISSE	22
IV.1. Gesamtüberleben	22
IV.2 Intrazerebrale Kontrolle	34
IV.3. Lokale Kontrolle der behandelten Metastasen	46
IV.4 Toxizität	57
IV.5 Subgruppen-Analyse GHRT versus Stereotaxie	58
IV.6 Subgruppen-Analyse OP + GHRT + vs. OP + GHRT + BOOST	61
V. Diskussion	64
VI. Zusammenfassung	70
VII. Literaturverzeichnis	71
VIII. Danksagung	79
IX. Lebenslauf	80
X. Eidesstattliche Versicherung	81

I. ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG

Hirnmetastasen kommen bei bis zu 40% aller Tumorpatienten im Verlauf ihrer Erkrankung vor. Patienten mit 1-2 Hirnmetastasen haben eine bessere Prognose als Patienten mit 3 oder mehr Läsionen. Die Strahlentherapie (Ganzhirnbestrahlung oder Stereotaxie), entweder als alleinige oder als postoperative Behandlung, ist die häufigste Therapie bei Patienten mit 1-2 Hirnmetastasen. Das optimale Behandlungsschema ist derzeit noch unklar.

Es besteht die Möglichkeit, dass eine aggressivere Therapie, zum Beispiel eine Kombination aus Operation und Strahlentherapie, effektiver ist als eine alleinige Strahlentherapie.

In dieser Arbeit werden vier verschiedene Therapieschemata, alleinige Ganzhirnbestrahlung (GHRT), alleinige Stereotaxie, Metastasenresektion gefolgt von Ganzhirnbestrahlung (OP+GHRT) und Metastasenresektion gefolgt von Ganzhirnbestrahlung und einer Dosisaufsättigung der Metastasenregion(en) (OP+GHRT+Boost) für die Endpunkte Gesamtüberleben, intrazerebrale Kontrolle und lokale Kontrolle der behandelten Metastase(n) verglichen.

In zwei Subgruppen-Analysen werden noch einmal gesondert die beiden Schemata ohne Operation beziehungsweise die beiden Schemata mit Operation miteinander verglichen.

Neben dem Therapieregime werden folgende acht mögliche Prognosefaktoren für alle drei Endpunkte untersucht Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand des Patienten, Art des Primärtumors, Vorliegen extrazerebraler Metastasen, Intervall von der Erstdiagnose der Tumorerkrankung bis zur GHRT, RPA (Recursive Partitioning Analysis)-Klasse und der Resektionsstatus nach Operation.

II. EINLEITUNG

II.1 Hirnmetastasen

Als Hirnmetastase wird die Absiedlung von Krebszellen (Metastasierung) eines primär außerhalb des Gehirns gelegenen bösartigen Tumors in das Hirngewebe bezeichnet. Hirnmetastasen kommen bei Erwachsenen etwa zehnmal so häufig vor wie hirneigene Tumoren (Greenberg, Chandler und Sandler, 1999; Wen, Black und Loeffler, 2001; Mehta und Tremont-Lukats, 2004). Zwischen als 20% und 40 % aller Patienten mit systemischen Malignomen entwickeln zerebrale Metastasen. Patienten mit malignem Melanom und kleinzelligem Bronchialkarzinom (45%), nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (30%) und Mamma- und Nierenzellkarzinom (20%) sind am häufigsten betroffen. Das Bronchialkarzinom als sehr häufiger Tumor ist für etwa 50% aller Hirnmetastasen verantwortlich, das Mammakarzinom für 15–20%, gastrointestinale Tumoren, Melanom und urogenitale Tumoren für etwa je 5–10% und unbekannte Primärtumoren für 10%.

Hirnmetastasen können sich durch

Kopfschmerzen 50 %

Hemiparese 50%

Hirnorganisches Psychosyndrom 30%

Krampfanfälle 15-20%

Hirnnervenparesen oder Hirndruckzeichen

manifestieren.

Bei der Hälfte der Patienten liegt nach klinischen und computertomographischen Kriterien nur eine Hirnmetastase vor. Findet sich lediglich eine einzige Metastase, so wird diese als singulär bezeichnet. Eine solitäre Metastase liegt dann vor, wenn eine singuläre Metastase die einzige erkennbare Manifestation eines Krebsleidens

im gesamten Körper ist. Insgesamt häufiger sind multiple, also mehrfache, Hirnmetastasen. Autoptisch liegen bei 75% der Patienten multiple Hirnmetastasen vor. Die Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels mit Kontrastmittel ist die wichtigste diagnostische Maßnahme. Ob die histologische Sicherung der Diagnose angestrebt wird, hängt von Gesamtsituation und Therapieplan ab. Bei unbekanntem Primärtumor ist die histologische Sicherung der Verdachtsdiagnose in aller Regel indiziert. Prädiktoren längeren Überlebens sind

- langes Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und der Hirnmetastasen
- supratentorielle Tumorlokalisation
- singuläre Hirnmetastase
- guter Allgemeinzustand (hoher Karnofsky-Index),
- niedriges Alter
- günstige Histologie des Primärtumors (z.B., Mammakarzinom)

(Staab u. Krauseneck 1998, Grisold et al. 2000, Weller 2003).

Die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen wird unter anderem durch die Anzahl der Hirnmetastasen. Bei Vorliegen von multiplen Hirnmetastasen ist die Überlebensprognose sehr schlecht. Ohne Behandlung beträgt die mediane Überlebenszeit nur etwa 4 bis 6 Wochen (Zimm, Wampler, Stablein et al., 1981), mit Behandlung nur etwa 4 Monate (Sundstrom, Minn, Lertola et al, 1998).

Die Prognose der meisten Patienten ist mit einer medianen Überlebenszeit von 3–6 Monaten und einer 1-Jahres-Überlebensrate von etwa 10% schlecht. Einzelne Patienten, zumeist Patienten mit nur einer oder zwei Hirnmetastasen und gleichzeitig gutem Allgemeinzustand und kleinen extrazerebralen Metastasen

überleben 5 Jahre rezidivfrei (Staab u. Krauseneck 1998, Grisold et al. 2000, Weller 2003).

II.2 Strahlentherapie

Strahlentherapie (auch Strahlenheilkunde, Radiotherapie, Radioonkologie) ist das medizinische Fachgebiet, das sich mit der medizinischen Anwendung von ionisierender Strahlung auf den Menschen und auf Tiere beschäftigt, um Krankheiten zu heilen oder deren Fortschreiten zu verzögern. Strahlentherapie umfasst die Behandlung von gut- und bösartigen Erkrankungen

II.3 Stereotaxie

Die Stereotaxie bezeichnete ein Verfahren in der Strahlentherapie zur Operation am freiliegenden Gehirn im 19. Jahrhundert (Rickman Godlee 1895). Damals wurde unter diesen Namen der Kopf des Patienten fixiert, so dass der Operateur unter optimalen Bedingungen operieren konnte. Im Laufe der Jahre konnte diese Methode, durch verbesserte Materialien und Wissen immer weiter verfeinert werden. In den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts gelang es Jean Talairach eine genaue Kartierung des menschlichen Gehirns zu erstellen. Zu diesem Zweck wurde ein dreidimensionales Ringsystem verwendet, der sog. „Stereotaktische Rahmen“, welcher um den Kopf des Patienten gespannt wurde.

In der modernen Strahlentherapie ist eine stereotaktische Behandlung von Hirnmetastasen nicht mehr wegzudenken. Der medizinische Fachbegriff Stereotaxie kommt aus dem Griechischen und bedeutet soviel wie táxis: festsetzen, fixieren, stereo: beid-, zweiseitig.

Hierunter versteht man das millimetergenaue Einbringen einer Strahlenquelle, als minimal invasives Verfahren in der Neurochirurgie, bei z.B. Hirnmetastasierungen als eine Behandlungsoption. In der auf aufwändigen technischen Hilfsmitteln basierenden Medizin des angehenden 21. Jahrhunderts ist die herkömmliche Verwendung bildgebender Verfahren als Mittel der Diagnostik weiterentwickelt zur zehntelmillimetergenauen Unterstützung von neurochirurgischen Echtzeit-Eingriffen ins menschliche Hirn. Eine bildgesteuerte, computerassistierte Berechnung der Wege und Abstände erlaubt ein nahezu verletzungsfreies Bewegen des versierten Arztes im Körperinneren. Tief gelegene Erkrankungsherde können diagnostisch genauestens identifiziert werden und durch Punktion können Zellproben entnommen werden. Krebswucherungen im Hirn sowie andere Gefäßmissbildungen können unmittelbar hirnchirurgisch beseitigt werden (Onkologische Stereotaxie). Bewegungsstörungen wie Tremor, Tourette-Syndrom oder Erscheinungen des Morbus Parkinson sowie einige Formen chronifizierter Schmerzen können ebenfalls behandelt werden (Funktionelle Stereotaxie). Im Zuge der Weiterentwicklung der Forschungspraxis haben sich über die therapeutischen Eingriffe am Gehirn hinaus weitere extrakranielle (d.h. außerhalb der Kopfpartie stattfindende) Anwendungen herausgebildet - vorwiegend auf dem Gebiet der HNO-Chirurgie.

II.4 Radiochirurgie

Unter Radiochirurgie versteht man die externe Bestrahlung einer umschriebenen Läsion mit einer einzelnen hohen Dosis von 15–26,54 Gy je nach Größe der Läsion. Radiochirurgie kann mit Gamma Knife oder Linearbeschleuniger verabreicht werden und ist bei radiosensitiven und radioresistenten Tumoren

wirksam. Sie konkurriert bezüglich der Indikation mit der Resektion für Metastasen bis zu einem Durchmesser von etwa 3 cm, geht in der Anwendungsbreite jedoch über die Möglichkeiten der Neurochirurgie hinaus, weil multiple Metastasen einfacher behandelt werden können und Narkose und Intubationsfähigkeit keine Voraussetzung für die Radiochirurgie sind.

II.5 Therapiewahl

Die Therapie der Wahl ist hier die alleinige Strahlentherapie in Form einer Ganzhirnbestrahlung (GHRT). Die Wahl des geeigneten Strahlentherapieschemas hängt von der Überlebensprognose ab. Es konnte gezeigt werden, dass eine Kurzzeit-Strahlentherapie mit 5 x 4 Gy in 1 Woche ähnlich effektiv ist wie eine Behandlung mit den Langzeit-Schemata 10 x 3 Gy in 2 Wochen oder 20 x 2 Gy in 4 Wochen (Rades, Bohlen, Lohynska et al., 2007; Rades, Kieckebusch, Lohynska et al., 2007; Rades, Lohynska, Veninga et al., 2007; Rades, Schild, Lohynska et al., 2007; Rades, Bohlen, Dunst et al., 2008). Es gibt jedoch ältere Daten, die darauf hinweisen, dass das Risiko für radiogene Spätfolgen wie zum Beispiel neurokognitive Defizite bei Verwendung einer Dosis pro Fraktion von 3 Gy oder mehr höher ist als bei einer Dosis pro Fraktion von kleiner 3 Gy (DeAngelis, Delattre und Posner, 1989). Allerdings war die Zahl der untersuchten Patienten mit neurokognitiven Störungen in jener Studie mit 12 gering, was die Aussage jener Arbeit einschränkt. Insgesamt sollte zur Sicherheit sollte die Dosis pro Fraktion bei Patienten mit vergleichsweise guter Überlebensprognose bei maximal 3 Gy liegen. Dies betrifft vor allem auch Patienten mit nur 1 oder 2 Hirnmetastasen, bei denen die Prognose deutlich besser ist als bei Vorliegen von mehr (multiplen) Läsionen.

Die Überlebensprognose bei Vorliegen von multiplen Hirnmetastasen kann mit Hilfe der RPA (Recursive Partitioning Analysis) – Klassifikation abgeschätzt werden, die auf Studien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) basierte (Gaspar, Scott, Rotman et al., 1997). Patienten der RPA-Klasse 1 weisen die beste Prognose auf. Sie haben einen Karnofsky-Index von mindestens 70 (der Patient kann sich komplett selbständig versorgen) und sind jünger als 65 Jahre. Ferner liegen keine extrazerebralen Metastasen vor und der Primärtumor ist kontrolliert. Patienten der RPA-Klasse 2 haben einen Karnofsky-Index von mindestens 70, weisen aber mindestens einen ungünstigen Prognosefaktor auf, das heißt Lebensalter von 65 oder mehr Jahren, Vorliegen extrazerebraler Metastasen und / oder einen nicht kontrollierten Primärtumor. RPA-Klasse 3 haben einen Karnofsky-Index von weniger als 70, unabhängig von den anderen Prognosefaktoren. Die mediane Überlebenszeit betrug in der RPA-Klasse-1 7,1 Monate, in der RPA-Klasse-2 4,2 Monate und in der RPA-Klasse-3 2,3 Monate (Gaspar, Scott, Rotman et al., 1997).

Angesichts der vergleichsweise guten Überlebensprognose von Patienten mit 1 oder 2 Hirnmetastasen werden hier neben der alleinigen GHRT auch aggressivere Therapieschemata verwendet. Derartige Schemata sind zum Beispiel eine Resektion der Metastase(n) gefolgt von einer GHRT (OP+GHRT) oder eine Resektion der Metastase(n) gefolgt von einer GHRT und einer kleinvolumigen Dosisaufsättigung (Boost) im Bereich der Metastasenregion (Patchell, Tibbs, Walsh et al., 1990; Vecht, Haaxma-Reiche, Noordijk et al., 1993; Mintz, Kestle, Rathbone et al., 1996; Vogelbaum und Suh, 2006; Smalley, Schray, Laws et al., 1987; Patchell, Tibbs, Regine et al., 1998; Bindal, Bindal, Hess et al., 1996;

Muacevic, Kreth, Hortsmann et al., 1999; Schoggl, Kitz, Reddy et al., 2000; Rades, Raabe, Bajrovic et al., 2004).

Eine weitere therapeutische Möglichkeit stellen radiochirurgische Verfahren wie die Einzeit-Stereotaxie mit einem Linearbeschleuniger oder die Radiochirurgie mit dem so genannten GammaKnife dar (Weltman, Salvajoli, Brandt et al., 2000; O'Neill, Iturria, Link et al., 2003; Pirzkall, Debus, Lohr et al., 1998; Kondziolka, Patel, Lunsford et al., 1999; Chougule, Burton-Williams, Saris et al., 2000; Andrews, Scott, Sperduto et al., 2004; Hasegawa, Kondziolka, Flickinger et al. 2003; Sneed, Lamborn, Forstner et al., 1999; Sneed, Suh, Goetsch et al., 2002).

Nicht nur der Gesamtbehandlungszeit, sondern auch die intrazerebrale Kontrolle (weder Progress / Rezidiv der behandelten Metastasen noch Auftreten von neuen Hirnmetastasen) und die lokale Kontrolle der behandelten Metastasen sind wichtige Endpunkte bei der Behandlung von Hirnmetastasen. In Studien konnte gezeigt werden, dass ein intrazerebrales Rezidiv die wesentlichste Ursache für neurokognitive Defizite nach einer Behandlung von Hirnmetastasen ist (Regine, Scott, Murray et al., 2001; Regine, Huhn, Patchell et al., 2002; Meyers, Smith, Bezjak et al., 2004). Die beiden letztgenannten Endpunkte wurden bislang in den in der Literatur verfügbaren Studien nur unzureichend untersucht.

Diese Arbeit vergleicht insgesamt vier verschiedene Therapieschemata, GHRT, Stereotaxie, OP+GHRT und OP+GHRT+Boost, bei der Behandlung von 1-2 Hirnmetastasen, und zwar sowohl für das Gesamtüberleben als auch für die intrazerebrale Kontrolle und die lokale Kontrolle. In zwei Subgruppen-Analysen werden noch einmal gesondert die beiden Schemata ohne Operation (GHRT

versus Stereotaxie) beziehungsweise die beiden Schemata mit Operation (OP+GHRT versus OP+GHRT+Boost) miteinander verglichen.

III. MATERIAL UND METHODEN

III.1. Einschlusskriterien

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von insgesamt 320 Patienten, die in der Zeit von 1993 bis 2005 eine Strahlentherapie mit oder ohne Operation aufgrund von 1 oder 2 Hirnmetastasen erhalten hatten, in Form einer retrospektiven Analyse ausgewertet. Von den 320 Patienten hatten 61 Patienten eine alleinige Ganzhirnbestrahlung (GHRT) erhalten, 51 Patienten eine alleinige stereotaktische Bestrahlung (Einzeit-Stereotaxie, Radiochirurgie), 99 Patienten eine Metastasenresektion gefolgt von einer GHRT (OP+GHRT) und 102 Patienten eine Metastasenresektion gefolgt von einer GHRT und einem Boost (kleinvolumige Dosisaufsättigung) im Bereich der Metastasenregion. Die Daten stammen zumeist aus den Patientenakten gewonnen. Weitere Daten, insbesondere was die Nachbeobachtung der Patienten betraf, wurden von noch lebenden Patienten sowie deren Angehörigen, Hausärzten und sonstigen behandelnden Ärzten gewonnen. Die Hirnmetastasen wurden durch eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie gesichert.

III.2. Therapie

Ganzhirnbestrahlung:

Die GHRT erfolgte über seitlich opponierende Gegenfelder mit 6-10 MV Photonen eines Linearbeschleunigers. Die Patienten wurden in einer individuellen thermoplastischen Maske gelagert (Abbildung III.1). Die Beweglichkeit in einer solchen Maske beträgt 2-4 mm. Die Bestrahlungsfelder wurden konventionell simuliert (Abbildung III.1.). Die GHRT erfolgte entweder mit 10 x 3 Gy in 2 Wochen oder 20 x 2 Gy in 4 Wochen. Während der GHRT erhielten die Patienten pro Tag

12-32 mg Dexamethason. Nach Abschluss der GHRT wurde das Dexamethason stufenweise reduziert (ausgeschlichen).

Abbildung III.1. Thermoplastische Maske.

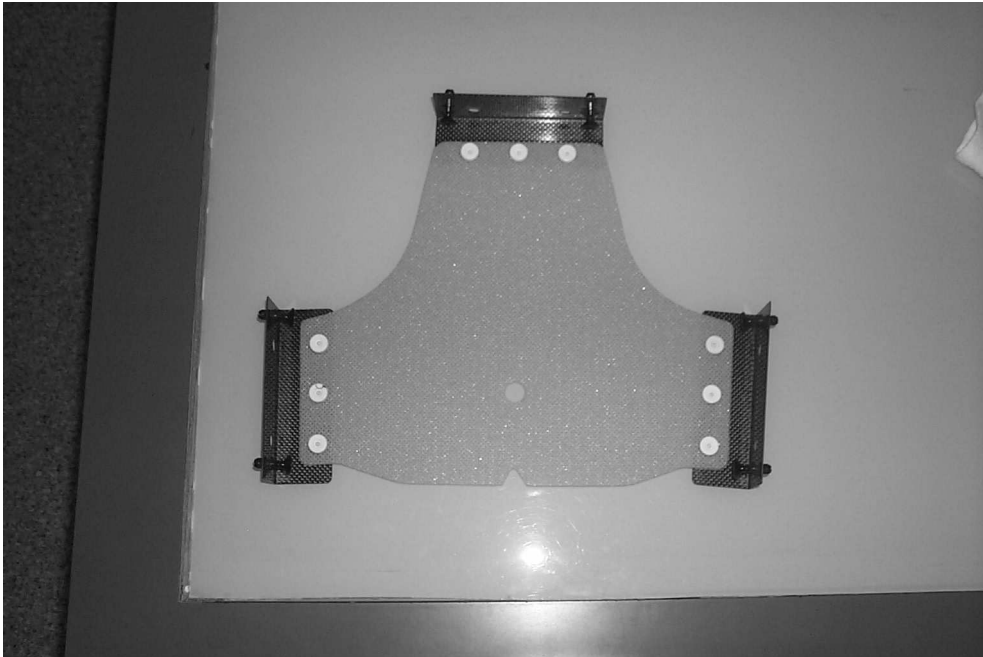
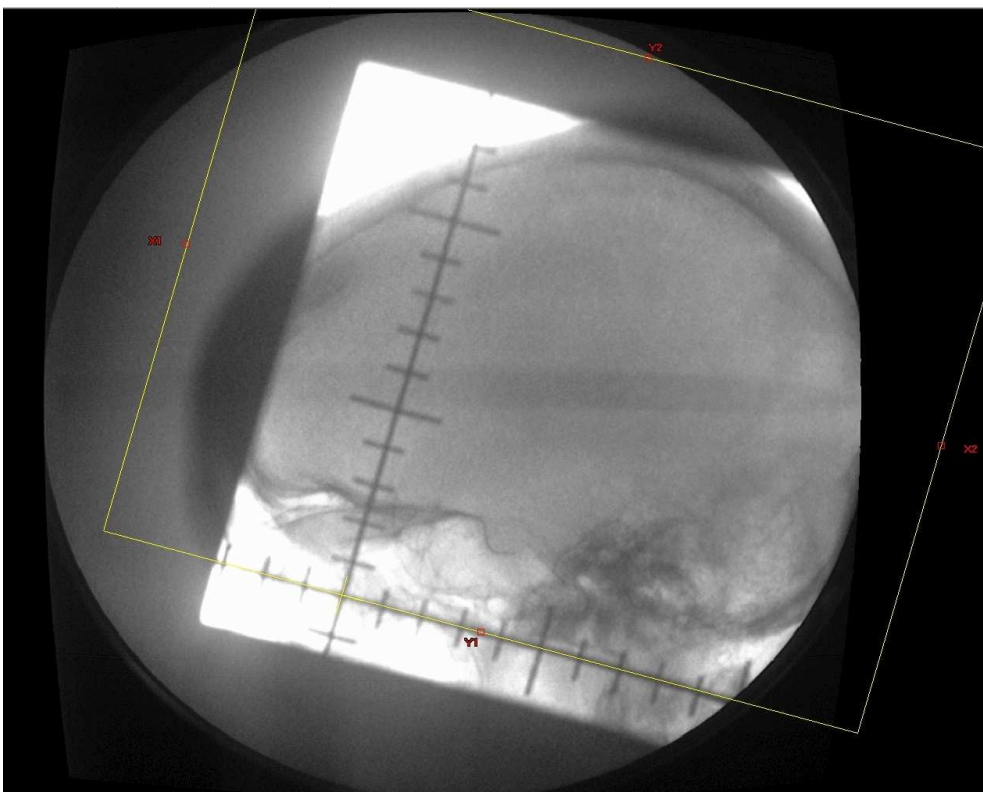


Abbildung III.2. GHRT: konventionelle Simulationsaufnahme



Einzeit-Stereotaxie:

Die Einzeit-Stereotaxie erfolgte bei 43 Patienten mit dem Linearbeschleuniger und bei 15 Patienten mit dem so genannten GammaKnife (201 konzentrische Kobaltquellen). Die Dosis am Metastasenrand lag zwischen 18 Gy und 25 Gy. Die mediane Dosis betrug 23,5 Gy.

Die Einzeit-Stereotaxie am Linearbeschleuniger erfolgte unter Verwendung eines so genannten „scharfen Rings“ und eines Mikro-Multilammellen-Kollimators (Abbildung III.3). Die Planung wurde mit dem System der Firma BrainLab durchgeführt. Die Genauigkeit einer solchen Einzeit-Stereotaxie liegt im Bereich von ≤ 1 mm (Abbildung III.4).

Resektion:

Die Resektion der Metastase(n) wurde so radikal wie möglich unter weitest möglicher Schonung wichtiger Hirn- und anderer Strukturen durchgeführt. Ziel war das Erreichen einer kompletten Entfernung der Metastase(n), eine so genannte R0-Resektion. Die anschließende GHRT erfolgte so schnell wie möglich, zumeist nach 7-14 Tagen.

Boost-Bestrahlung:

Die Boost-Bestrahlung erfolgte unmittelbar im Anschluss an die GHRT. Das Zielvolumen umfasste die ehemalige Metastasenregion plus einen Sicherheitssaum von 1 cm in alle Richtungen. Die Boost-Dosis betrug 5 x 3 Gy nach einer GHRT von 10 x 3 Gy sowie 5 x 2 Gy nach einer GHRT von 20 x 2 Gy. Der Boost wurde nach CT-gestützter dreidimensionaler Bestrahlungsplanung appliziert.

Abbildung III.3. Einzeit-Stereotaxie am Linearbeschleuniger unter Verwendung eines „scharfen Rings“ und eines Mikro-Multilamellen-Kollimators.

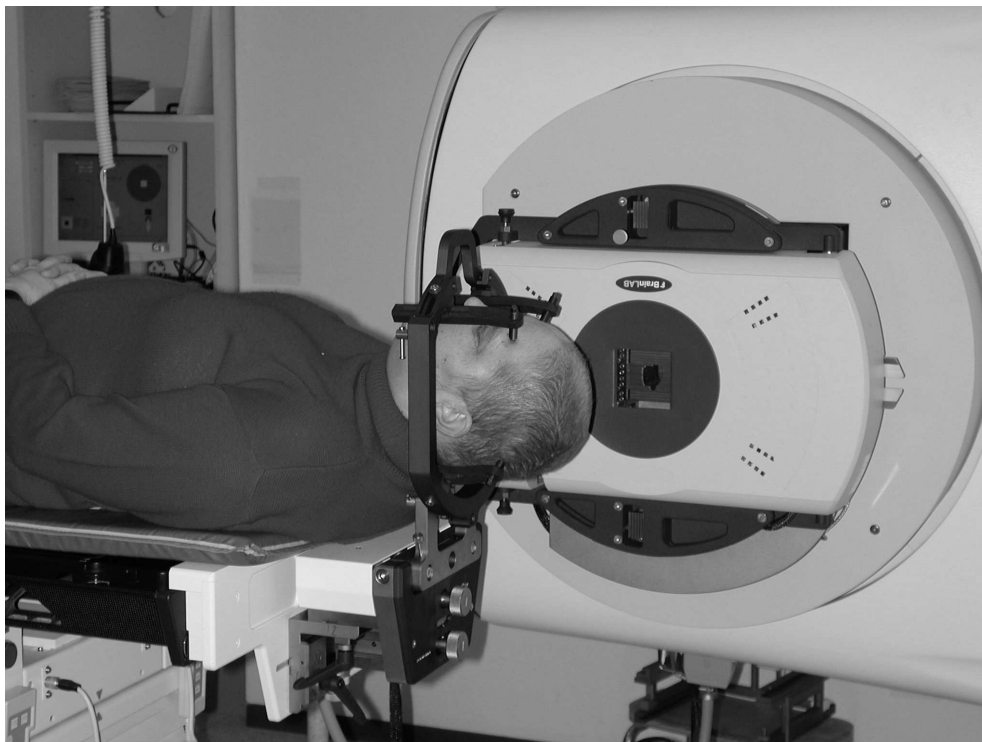
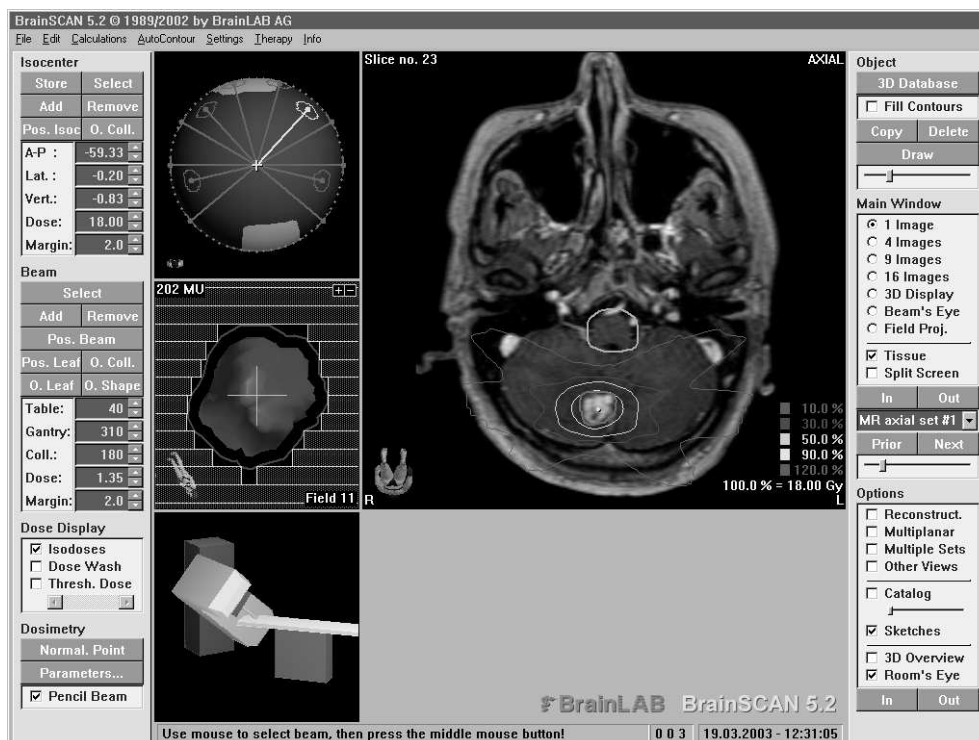


Abbildung III.4. Beispiel eines Bestrahlungsplans einer Einzeit-Stereotaxie einer Hirnmetastase am Linearbeschleuniger.



III.3. Endpunkte

Es wurden drei Endpunkte untersucht, das Gesamtüberleben, die intrazerebrale Kontrolle und die lokale Kontrolle der behandelten Hirnmetastase(n).

Ein intrazerebrales Rezidiv wurde als Rezidiv / Progress der behandelten Hirnmetastase(n) und / oder das Auftreten neuer Hirnmetastasen definiert. Ein Lokalrezidiv wurde als Rezidiv / Progress ausschließlich der mit einem der vier verglichenen Therapieschemata behandelten Metastasen definiert. Das Auftreten neuer Hirnmetastasen wurde bei der lokalen Kontrolle nicht berücksichtigt.

Die Zeit bis zum Rezidiv und bis zum Tod wurde vom letzten Bestrahlungstag an gerechnet.

III.4. Prognosefaktoren

Insgesamt wurden die folgenden neun möglichen Prognosefaktoren für die drei unter III.3. genannten Endpunkte untersucht: Therapieschema (GHRT versus Stereotaxie versus OP+GHRT versus OP+GHRT+Boost), Alter (≤ 62 Jahre versus ≥ 63 Jahre), Geschlecht, Allgemeinzustand des Patienten (Karnofsky-Index 70-90 versus 90-100), Art des Primärtumors (Brustkrebs versus Lungenkrebs versus gastrointestinale Tumoren versus sonstige Tumoren), Vorhandensein von extrazerebralen Metastasen (ja versus nein), Intervall von der Erstdiagnose der Tumorerkrankung bis zur GHRT (≤ 12 Monate versus > 12 Monate), RPA-Klasse (RPA1 versus RPA2) und Resektionsstatus nach Operation (komplette Resektion = R0 versus unkomplette Resektion = R1/2).

Die Verteilungen der möglichen Prognosefaktoren in den vier Therapiegruppen werden in den Tabellen III.1. und III.2. dargestellt.

Tabelle III.1. Patientencharakteristika: Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand

(Karnofsky-Index) sowie Art des Primärtumors. (GIT = gastrointestinale Tumoren).

	GHRT (n=61) N (%)	Stereotaxie (n=58) N (%)	OP+GHRT (n=99) N (%)	OP+GHRT +Boost (n=102) N (%)	P
Alter					
≤62 Jahre (n=174)	32 (52)	31 (53)	57 (58)	54 (53)	
≥63 Jahre (n=146)	29 (48)	27 (47)	42 (42)	48 (47)	0,96
Geschlecht					
Frauen (n=153)	28 (46)	30 (52)	53 (54)	42 (41)	
Männer (n=167)	33 (54)	28 (48)	46 (46)	60 (59)	0,63
Allgemeinzustand					
KI 70-80 (n=211)	40 (66)	36 (62)	65 (66)	70 (69)	
KI 90-100 (n=109)	21 (34)	22 (38)	34 (34)	32 (31)	0,97
Primärtumor					
Brustkrebs (n=54)	6 (10)	5 (9)	26 (26)	17 (17)	
Lungenkrebs (n=133)	28 (46)	23 (40)	36 (37)	46 (45)	
GIT (n=34)	7 (11)	4 (7)	10 (10)	13 (13)	
Andere Tumoren (n=99)	20 (33)	26 (45)	27 (27)	26 (25)	0,49

Tabelle III.2. Patientencharakteristika: Vorhandensein extrazerebraler Metastasen, Intervall zwischen der Erstdiagnose des Tumors und GHRT, RPA-Klasse sowie Resektionsstatus bei den 201 operierten Patienten.

	GHRT (n=61) N (%)	Stereotaxie (n=58) N (%)	OP+GHRT (n=99) N (%)	OP+GHRT +Boost (n=102) N (%)	P
<i>Extrazerebrale Metastasen</i>					
Nein (n=222)	39 (64)	37 (64)	70 (71)	76 (75)	
Ja (n=98)	22 (36)	21 (36)	29 (29)	26 (25)	0,82
<i>Intervall ED bis GHRT</i>					
≤12 Monate (n=164)	33 (54)	27 (47)	55 (56)	49 (48)	
>12 Monate (n=156)	28 (46)	31 (53)	44 (44)	53 (52)	0,82
<i>RPA-Klasse</i>					
RPA1 (n=158)	29 (48)	25 (43)	49 (49)	55 (54)	
RPA2 (n=162)	32 (52)	33 (57)	50 (51)	47 (46)	0,83
<i>Resektionsstatus</i>					
R0-Resektion (n=131)			66 (67)	65 (64)	
R1/2-Resektion (n=70)			33 (33)	37 (36)	0,84

III.5. Subgruppen-Analyse

In einem weiteren Schritt wurden zwei Subgruppen-Analysen durchgeführt. In einer dieser Analysen wurden die beiden Therapieschemata ohne Operation, GHRT und Stereotaxie, für die drei Endpunkte Gesamtüberleben, intrazerebrale Kontrolle und lokale Kontrolle miteinander verglichen. In der zweiten Subgruppen-Analyse erfolgte ein Vergleich der beiden Schemata mit Operation, OP+GHRT und OP+GHRT+Boost, ebenfalls für alle drei Endpunkte.

III.6. Statistik

Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen für die Verteilung der übrigen Prognosefaktoren erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test. Der Einfluss der insgesamt neun möglichen Prognosefaktoren auf das Gesamtüberleben, die intrazerebrale Kontrolle und die lokale Kontrolle wurde zunächst in Form einer univariaten Analyse nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt (Kaplan und Meier, 1958) untersucht. Die P-Werte für den Unterschied zwischen den Kaplan-Meier-Kurven wurden mit dem Log-Rank-Test berechnet. Die Prognosefaktoren, die in der univariaten Analyse signifikant waren ($P < 0,05$), wurden anschließend in eine multivariate Analyse eingeschlossen, die mit dem Cox Proportional Hazards Model erfolgte. Eine multivariate Analyse berücksichtigt Abhängigkeiten zwischen einzelnen Faktoren. Die Faktoren, die in einer multivariaten Analyse signifikant sind ($P < 0,05$), gelten als unabhängige Prognosefaktoren. Die beiden Subgruppen-Analysen (siehe III.5.) erfolgten ebenfalls in univariater und multivariater Form.

IV. ERGEBNISSE

IV.1. Gesamtüberleben

Die mediane Überlebenszeit in der gesamten Serie (N=320) betrug nach der Kaplan-Meier-Analyse 12 Monate. Die Raten für das Gesamtüberleben nach 6 und 12 Monaten waren 67% und 48%.

Die Überlebensraten der Patienten, bei denen keine Resektion von Hirnmetastasen erfolgt war, betragen 61% nach 6 Monaten und 39% nach 12 Monaten. Bei den Patienten, die vor der Strahlentherapie eine Operation erhalten hatten, lagen die Raten bei 71% und 54%.

Der mögliche Einfluss der insgesamt neun Faktoren auf das Gesamtüberleben wurde zunächst mit einer univariaten Analyse (Kaplan-Meier-Methode) untersucht. Nach der univariaten Analyse waren folgende Faktoren signifikant mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert:

1. das Therapieschema (OP+GHRT+Boost, gefolgt von Stereotaxie, OP+GHRT und alleiniger GHRT)
2. jüngeres Alter (≤ 62 Jahre besser als ≥ 63 Jahre)
3. besserem Allgemeinzustand der Patienten (KPS 90-100 besser als KPS 70-80)
4. keine extrazerebralen Metastasen
5. Intervall zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung bis zur GHRT (> 12 Monate besser als ≤ 12 Monate).
6. RPA-Klasse (RPA-Klasse 1 besser als RPA-Klasse 2)

Bei den Patienten, die eine Operation erhalten hatten, war darüber hinaus das Ausmaß der Resektion (komplett = R0 besser als inkomplett = R1/2) signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert.

Keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten das Geschlecht und die Art des Primärtumors.

Die Ergebnisse der univariaten Analyse für das Gesamtüberleben werden in den Tabellen IV.1. bis IV.9. und den Abbildungen IV.1. bis IV.9. zusammenfassend dargestellt.

Tabelle IV.1. Therapieschemata: Gesamtüberleben nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
GHRT (n=61)	56	28	
Stereotaxie (n=58)	66	51	
OP+GHRT (n=99)	59	41	
OP+GHRT+Boost (n=102)	82	66	<0,001

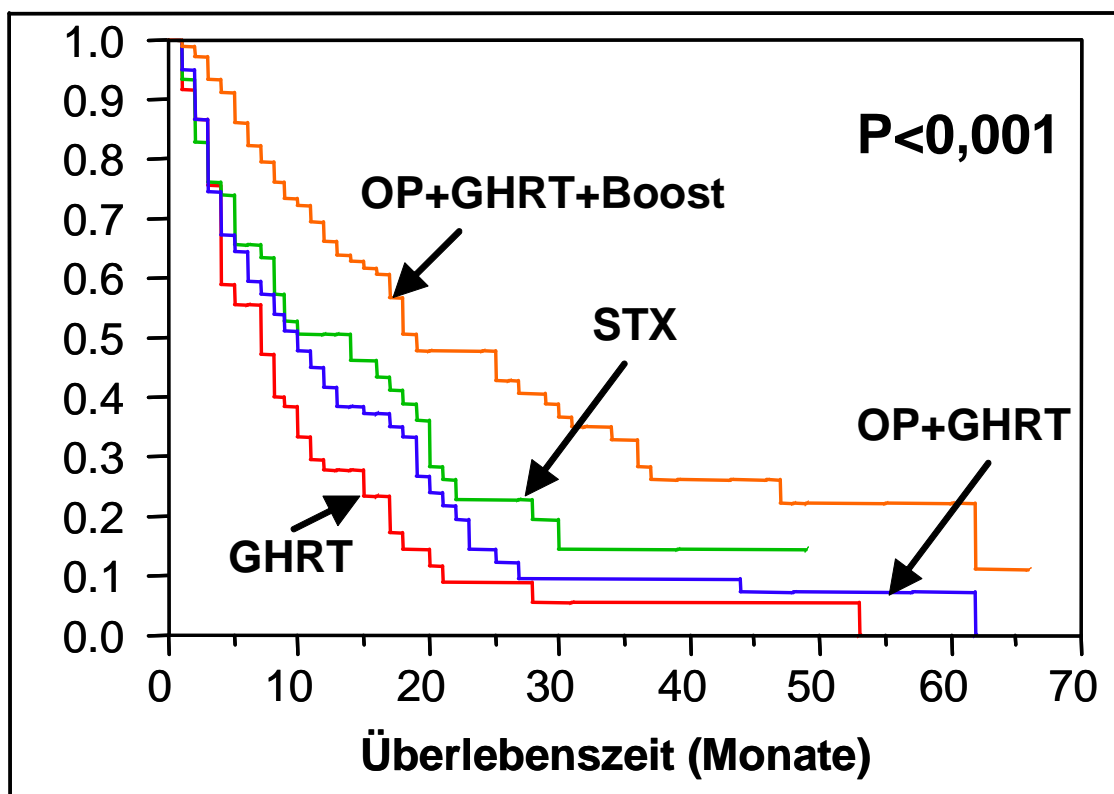
Abbildung IV.1. Therapieschemata: Kaplan-Meier-Kurven (STX = Stereotaxie).

Tabelle IV.2. Altersgruppen: Gesamtüberleben nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
≤ 62 Jahre (n=174)	73	56	
≥ 63 Jahre (n=146)	60	39	0,038

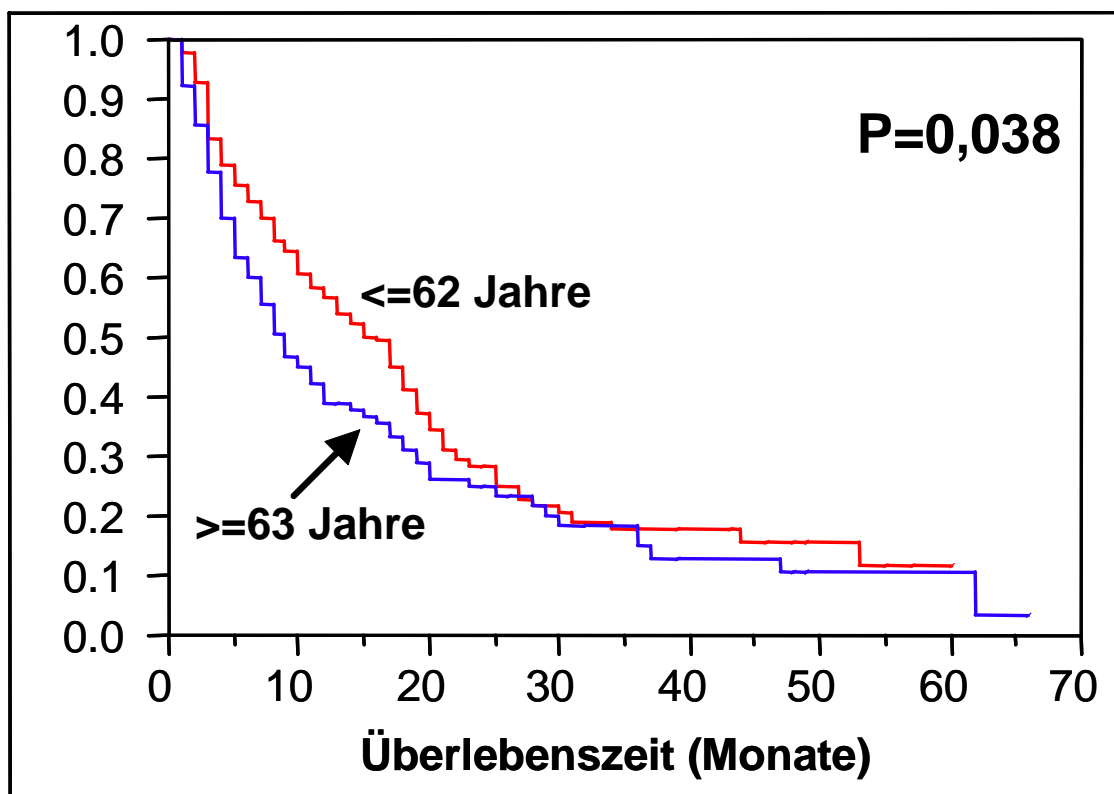
Abbildung IV.2. Altersgruppen: Kaplan-Meier-Kurven.

Tabelle IV.3. Geschlecht: Gesamtüberleben nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
Frauen (n=153)	68	52	0,28
Männer (n=167)	66	45	

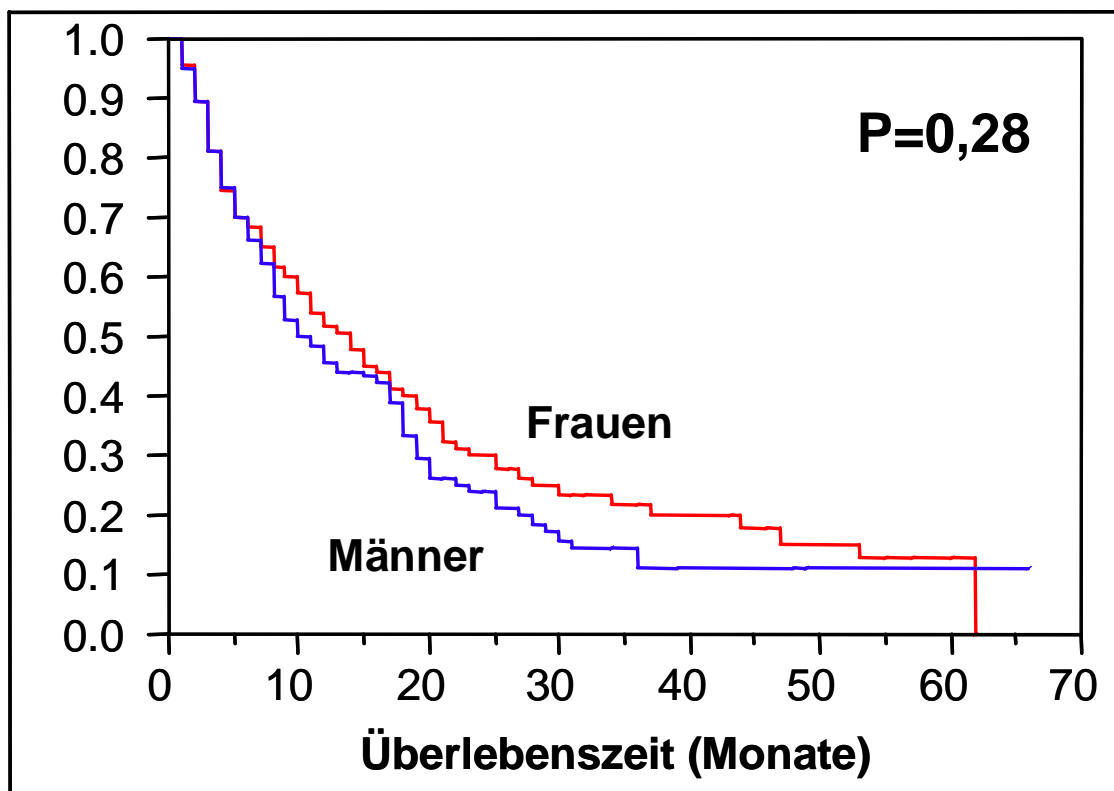
Abbildung IV.3. Geschlecht: Kaplan-Meier-Kurven.

Tabelle IV.4. Karnofsky-Index (KI): Gesamtüberleben nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
KI 70-80 (n=109)	75	55	
KI 90-100 (n=211)	52	35	<0,001

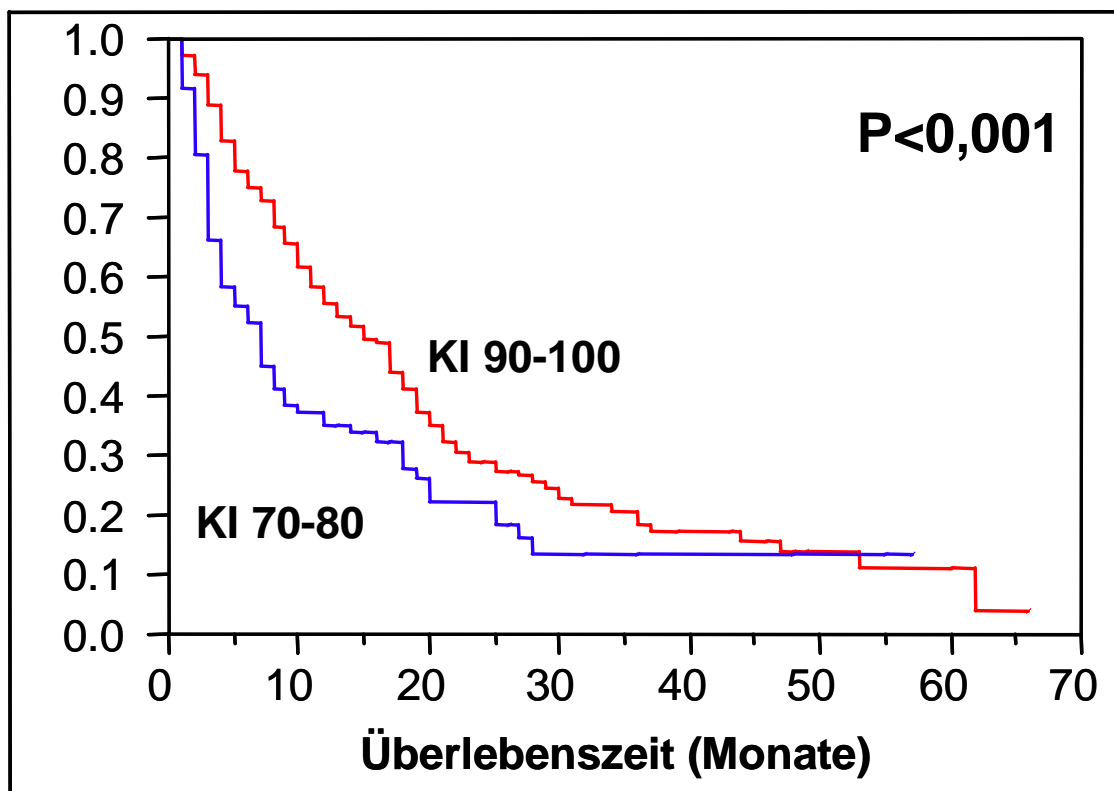
Abbildung IV.4. Karnofsky-Index (KI): Kaplan-Meier-Kurven.

Tabelle IV.5. Art des Primärtumors: Gesamtüberleben nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
Brustkrebs (n=54)	69	55	
Lungenkrebs (n=133)	72	51	
Gastrointestinale Tumoren (n=34)	50	41	
Sonstige (n=99)	66	44	0,28

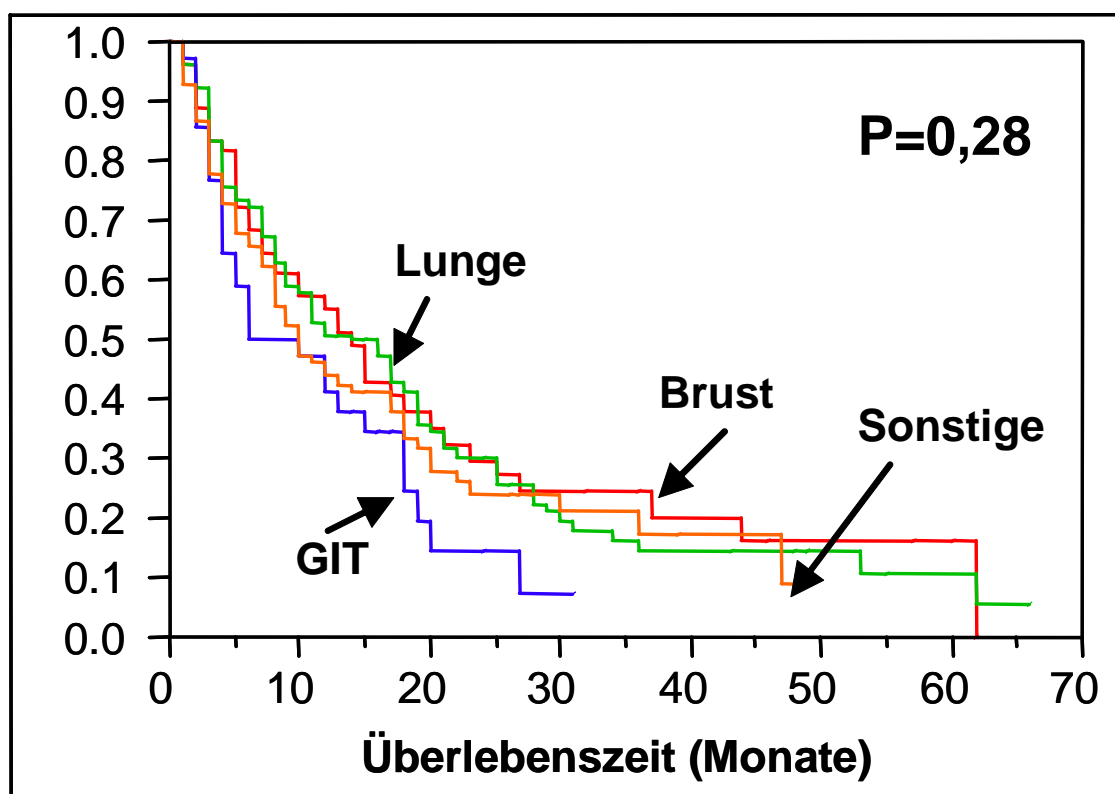
Abbildung IV.5. Art des Primärtumors: Kaplan-Meier-Kurven (GIT = gastrointestinale Tumoren).

Tabelle IV.6. Vorliegen extrazerebraler Metastasen: Gesamtüberleben nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
Nein (n=222)	76	55	0,002
Ja (n=98)	48	33	

Abbildung IV.6. Vorliegen extrazerebraler Metastasen: Kaplan-Meier-Kurven.

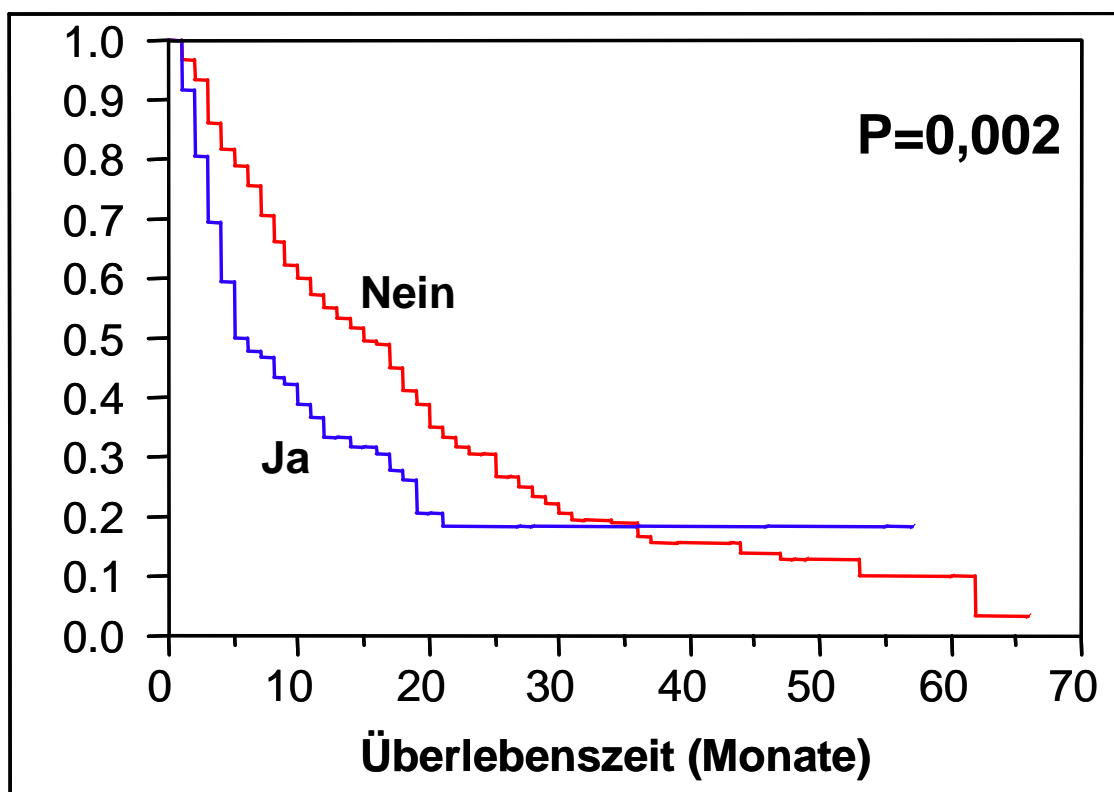


Tabelle IV.7. Intervall zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung und GHRT: Gesamtüberleben nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
≤ 12 Monate (n=164)	63	41	0,005
> 12 Monate (n=156)	72	56	

Abbildung IV.7. Intervall zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung und GHRT: Kaplan-Meier-Kurven.

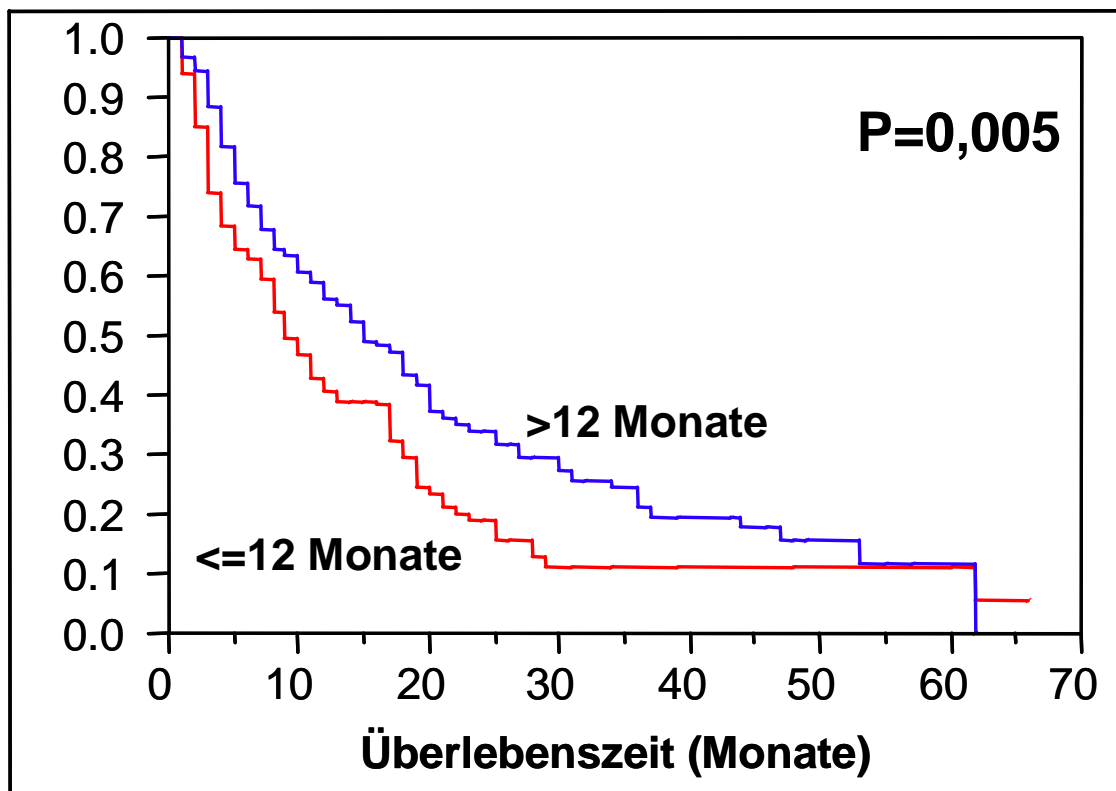


Tabelle IV.8. RPA-Klassen: Gesamtüberleben nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
RPA 1 (n=158)	78	57	
RPA 2 (n=162)	57	40	0,010

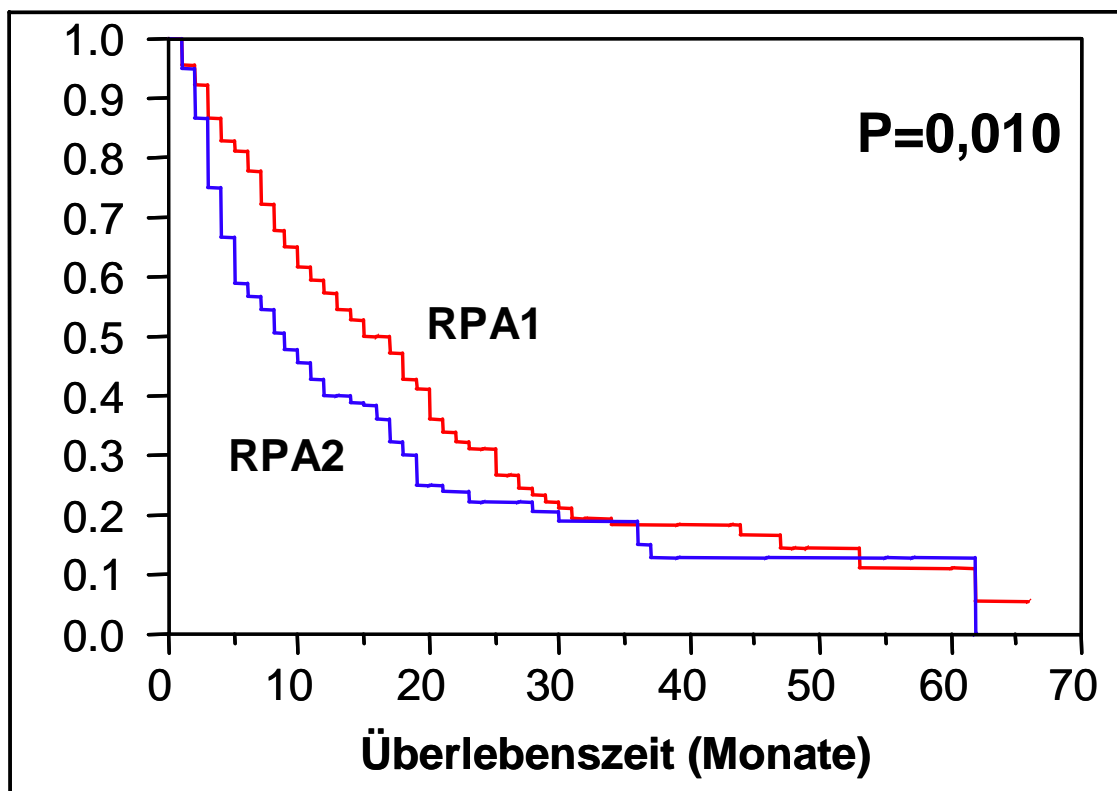
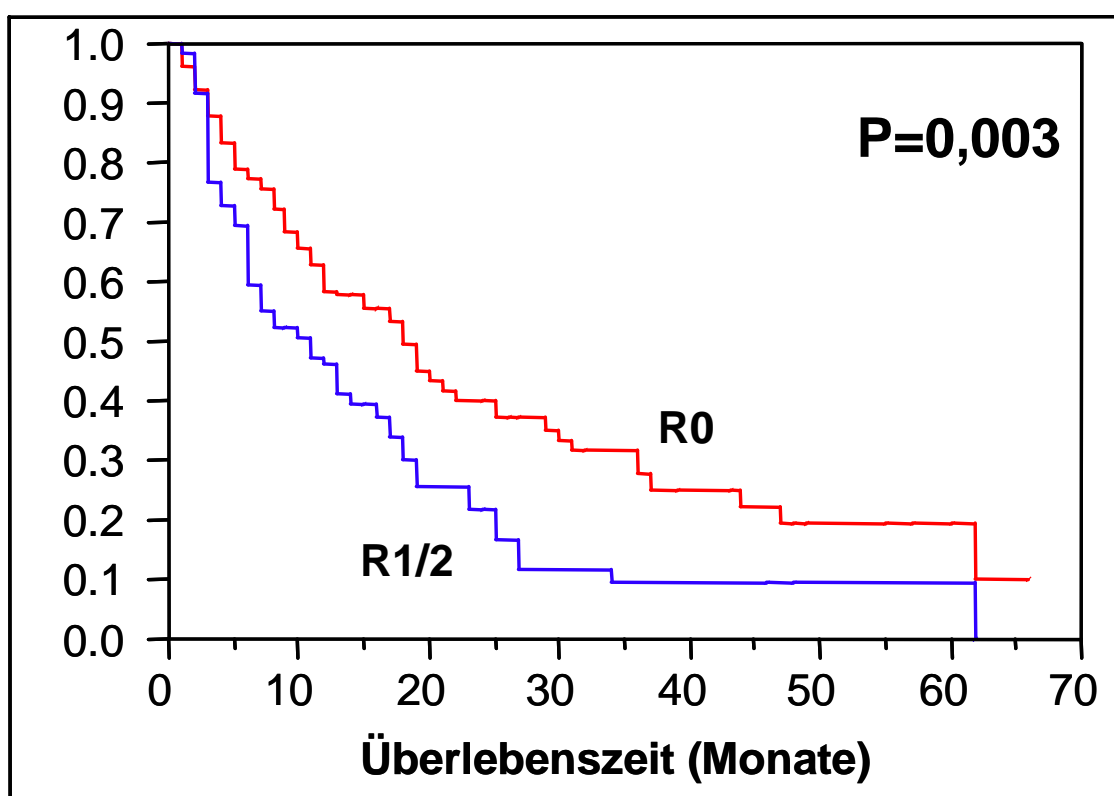
Abbildung IV.8. RPA-Klassen: Kaplan-Meier-Kurven.

Tabelle IV.9. Resektionsstatus bei den 201 operierten Patienten:

Gesamtüberleben nach 6 und 12 Monaten (komplette Resektion = R0, inkomplette Resektion = R1/2).

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
R0 (n=131)	75	59	
R1/2 (n=70)	60	46	0,003

Abbildung IV.9. Resektionsstatus bei den 201 operierten Patienten: Kaplan-Meier-Kurven (komplette Resektion = R0, inkomplette Resektion = R1/2).



Die sieben Faktoren, die in der univariaten Analyse einen signifikanten ($P < 0.05$) Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten, wurden anschließend in einer multivariaten Analyse hinsichtlich ihrer Unabhängigkeit untersucht. Alle sieben Faktoren waren auch in der Multivarianzanalyse signifikant.

Tabelle IV.10. Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben.

Prognosefaktor	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Therapieregime	1,17	1,09 – 1,25	<0,001
Alter	1,42	1,08 – 1,86	0,011
Karnofsky-Index	1,42	1,07 – 1,88	0,017
Extrazerebrale Metastasen	1,64	1,21 – 2,21	0,002
Intervall von Tumordiagnose bis GHRT	1,62	1,24 – 2,13	<0,001
RPA-Klasse	1,64	1,15 – 2,33	0,006
Resektionsstatus	1,79	1,26 – 2,52	0,001

IV.2. Intrazerebrale Kontrolle

Das Intervall bis zu einem intrazerebralen Rezidiv (intrazerebral = Progress der behandelten Metastasen und/oder neue Hirnmetastasen) in der gesamten Serie (N=320) betrug nach der Kaplan-Meier-Analyse 12 Monate. Die Raten für das rezidivfreie Überleben nach 6 und 12 Monaten waren 71% und 50%.

Die entsprechenden Raten der Patienten, bei denen keine Resektion von Hirnmetastasen erfolgt war, betrugen 65% nach 6 Monaten und 33% nach 12 Monaten. Bei den Patienten, die vor der Strahlentherapie eine Operation erhalten hatten, lagen die Raten bei 74% und 58%.

Der mögliche Einfluss der insgesamt neun Faktoren auf die intrazerebrale Kontrolle wurde wie beim Gesamtüberleben zunächst mit einer univariaten Analyse (Kaplan-Meier-Methode) untersucht.

Nach dieser univariaten Analyse waren folgende Faktoren signifikant mit einer besseren intrazerebralen Kontrolle assoziiert:

1. das Therapieschema (OP+GHRT+Boost, gefolgt von Stereotaxie, OP+GHRT und alleiniger GHRT)
2. Intervall zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung bis zur GHRT (>12 Monate besser als ≤12 Monate).

Bei den Patienten, die eine Operation erhalten hatten, war darüber hinaus das Ausmaß der Resektion (komplett = R0 besser als inkomplett = R1/2) signifikant mit der intrazerebralen Kontrolle assoziiert.

Keinen signifikanten Einfluss auf die intrazerebrale Kontrolle hatten das Alter, das Geschlecht, der Allgemeinzustand, die Art des Primärtumors, das Vorhandensein extrazerebraler Metastasen und die RPA-Klasse.

Die Ergebnisse der univariaten Analyse für die intrazerebrale Kontrolle werden in den Tabellen IV.11. bis IV.19. und den Abbildungen IV.10. bis IV.18.

zusammenfassend dargestellt.

Tabelle IV.11. Therapieschemata: intrazerebrale Kontrolle nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
GHRT (n=61)	57	22	
Stereotaxie (n=58)	74	45	
OP+GHRT (n=99)	66	43	
OP+GHRT+Boost (n=102)	81	71	<0,001

Abbildung IV.10. Therapieschemata: Kaplan-Meier-Kurven (STX = Stereotaxie).

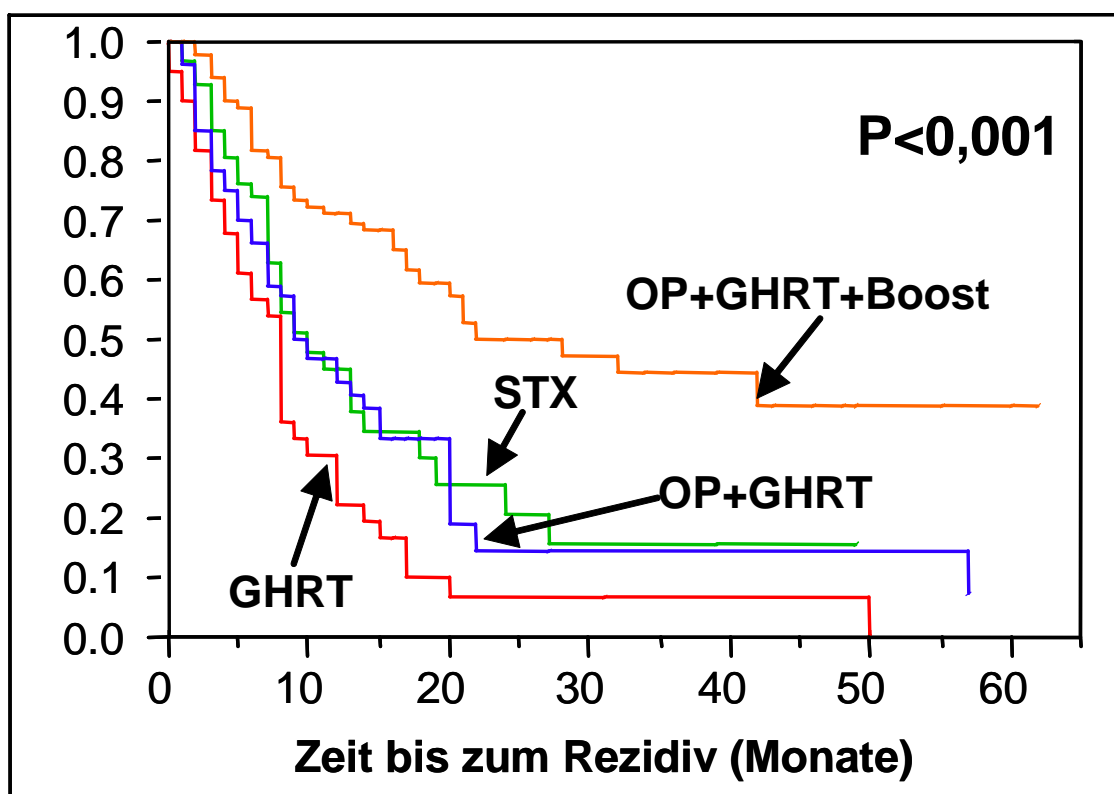


Tabelle IV.12. Altersgruppen: intrazerebrale Kontrolle nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
≤ 62 Jahre (n=174)	73	50	0,51
≥ 63 Jahre (n=146)	67	50	

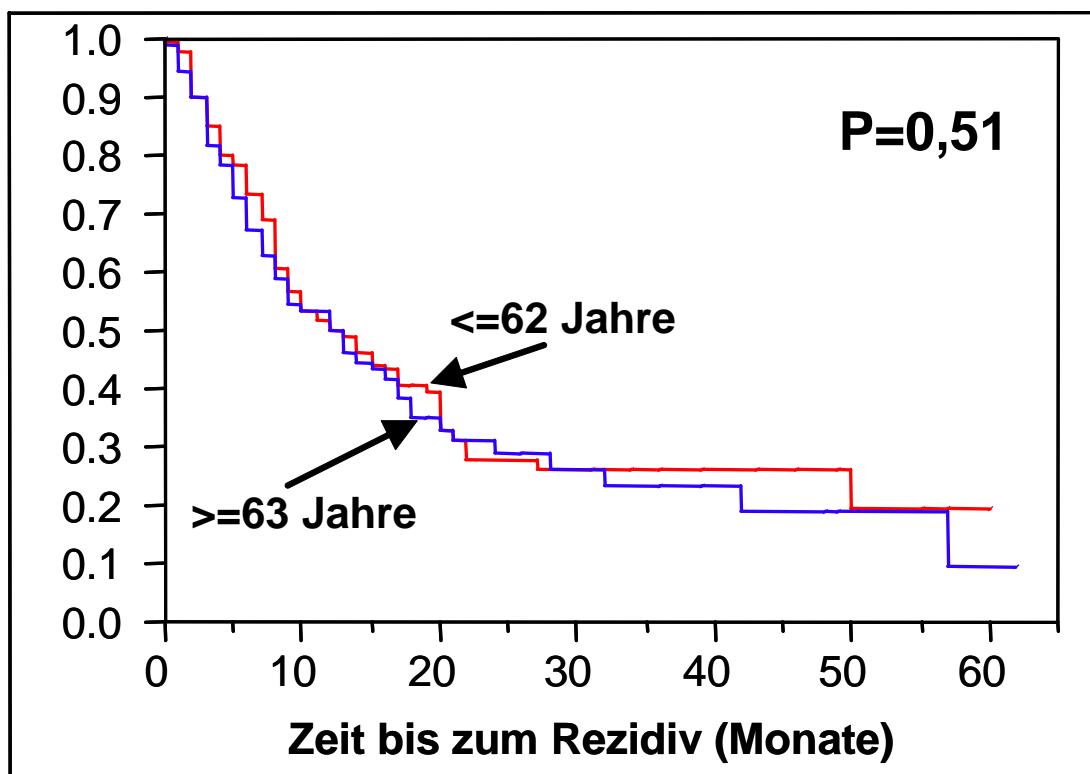
Abbildung IV.11. Altersgruppen: Kaplan-Meier-Kurven.

Tabelle IV.13. Geschlecht: intrazerebrale Kontrolle nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
Frauen (n=153)	76	51	0,11
Männer (n=167)	66	48	

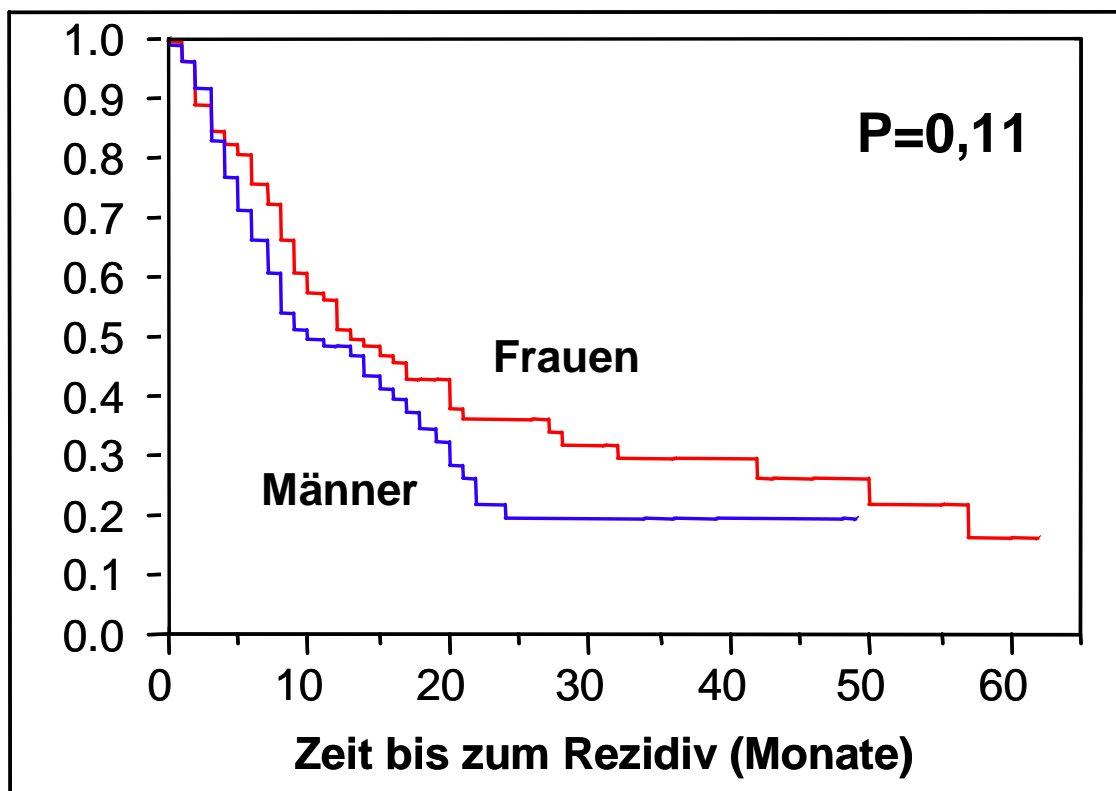
Abbildung IV.12. Geschlecht: Kaplan-Meier-Kurven.

Tabelle IV.14. Karnofsky-Index (KI): intrazerebrale Kontrolle nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
KI 70-80 (n=109)	75	51	0,37
KI 90-100 (n=211)	61	49	

Abbildung IV.13. Karnofsky-Index (KI): Kaplan-Meier-Kurven.

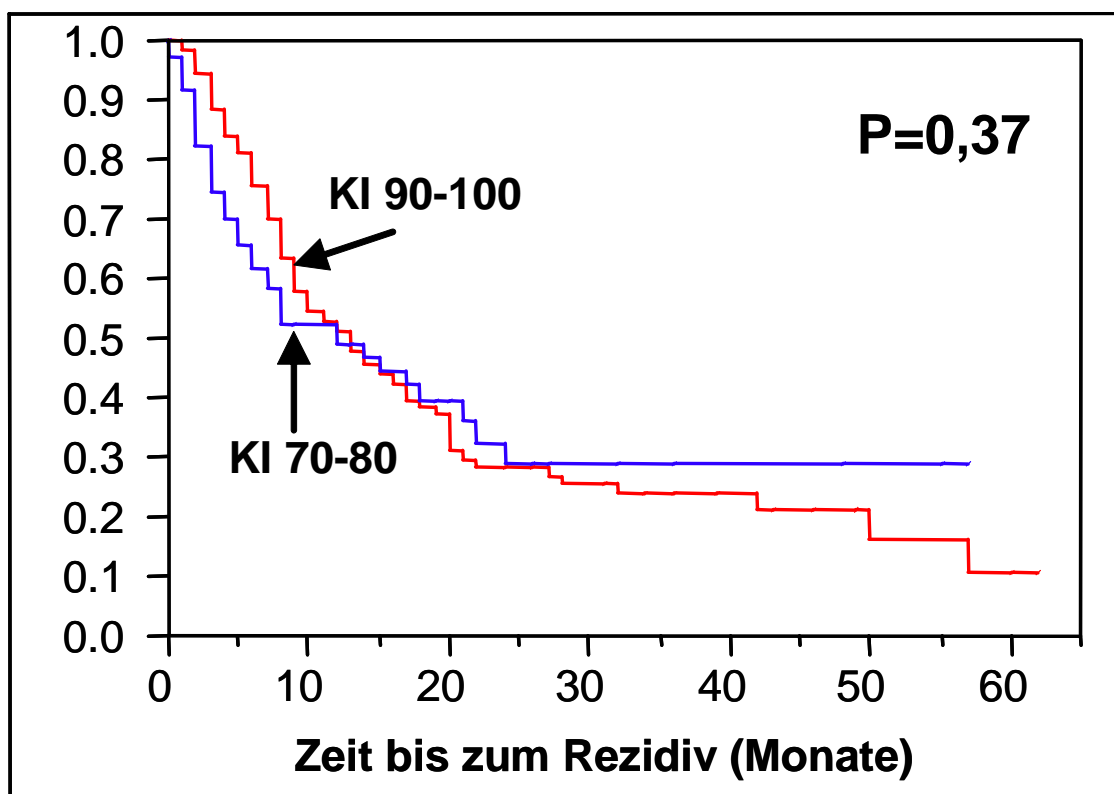


Tabelle IV.15. Art des Primärtumors: intrazerebrale Kontrolle nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
Brustkrebs (n=54)	78	51	0,27
Lungenkrebs (n=133)	75	56	
Gastrointestinale Tumoren (n=34)	61	29	
Sonstige (n=99)	64	49	

Abbildung IV.14. Art des Primärtumors: Kaplan-Meier-Kurven (GIT = gastrointestinale Tumoren).

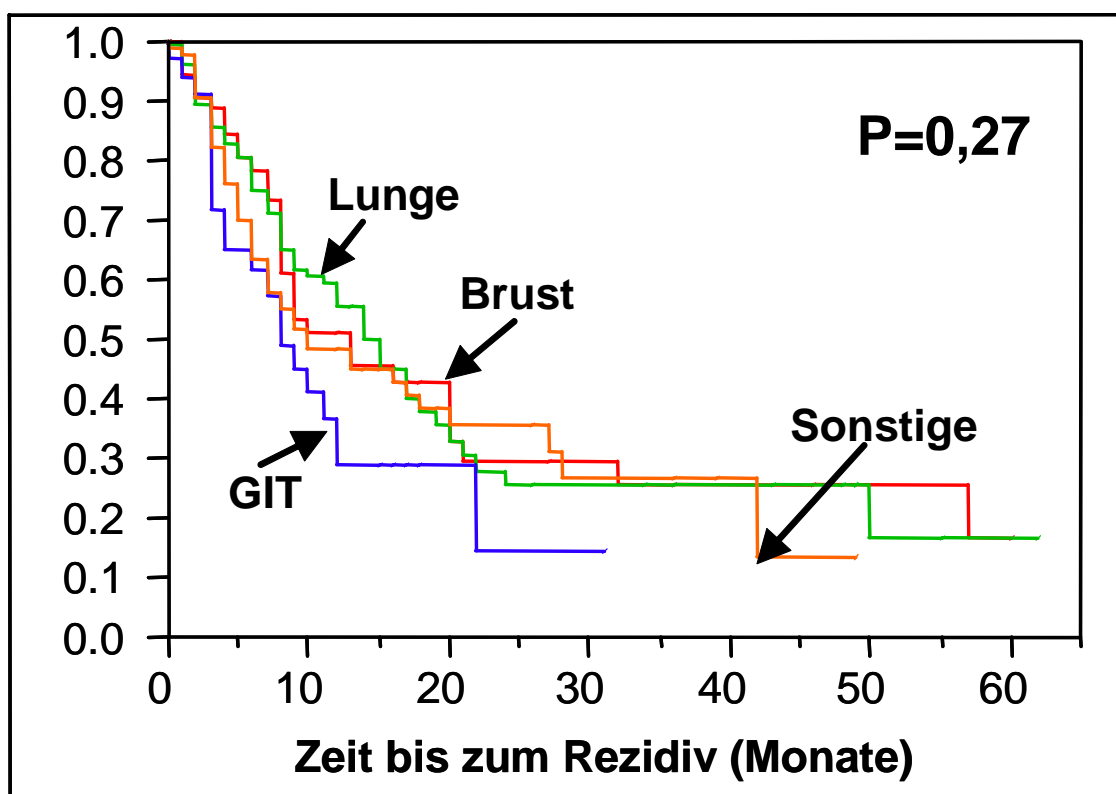


Tabelle IV.16. Vorliegen extrazerebraler Metastasen: intrazerebrale Kontrolle nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
Nein (n=222)	71	52	0,86
Ja (n=98)	71	43	

Abbildung IV.15. Vorliegen extrazerebraler Metastasen: Kaplan-Meier-Kurven.

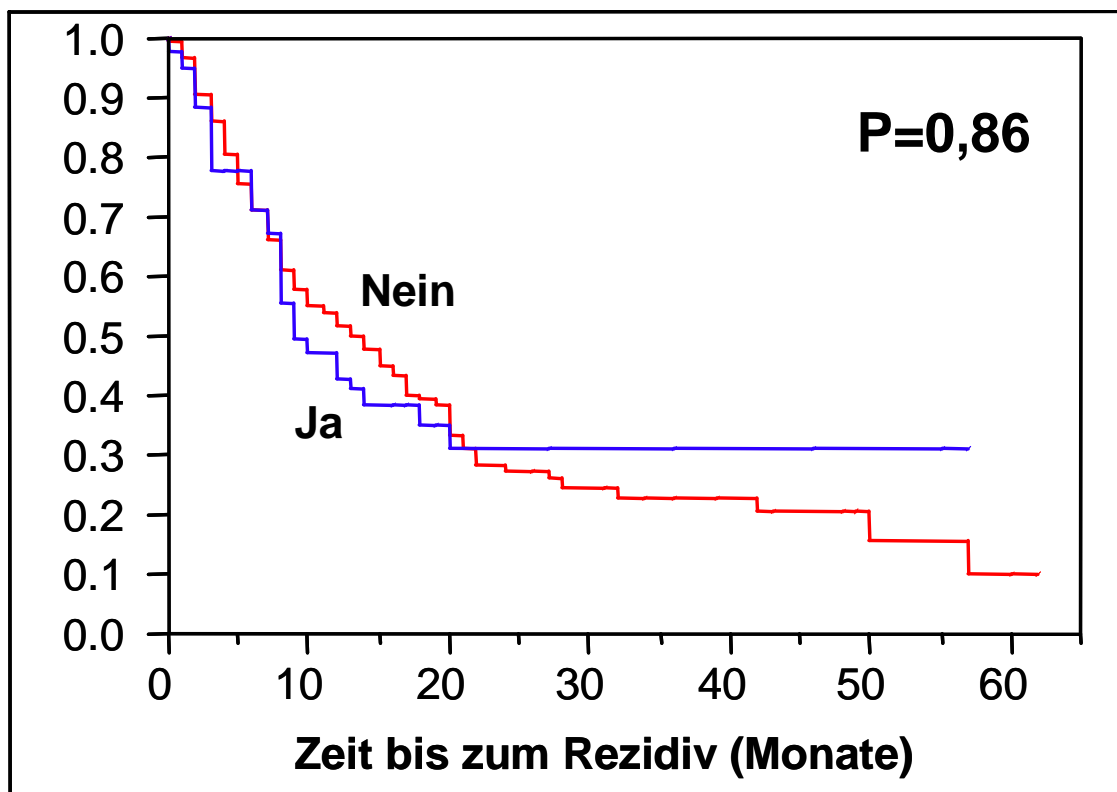


Tabelle IV.17. Intervall zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung und GHRT: intrazerebrale Kontrolle nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
≤ 12 Monate (n=164)	65	42	0,004
> 12 Monate (n=156)	77	57	

Abbildung IV.16. Intervall zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung und GHRT: Kaplan-Meier-Kurven.

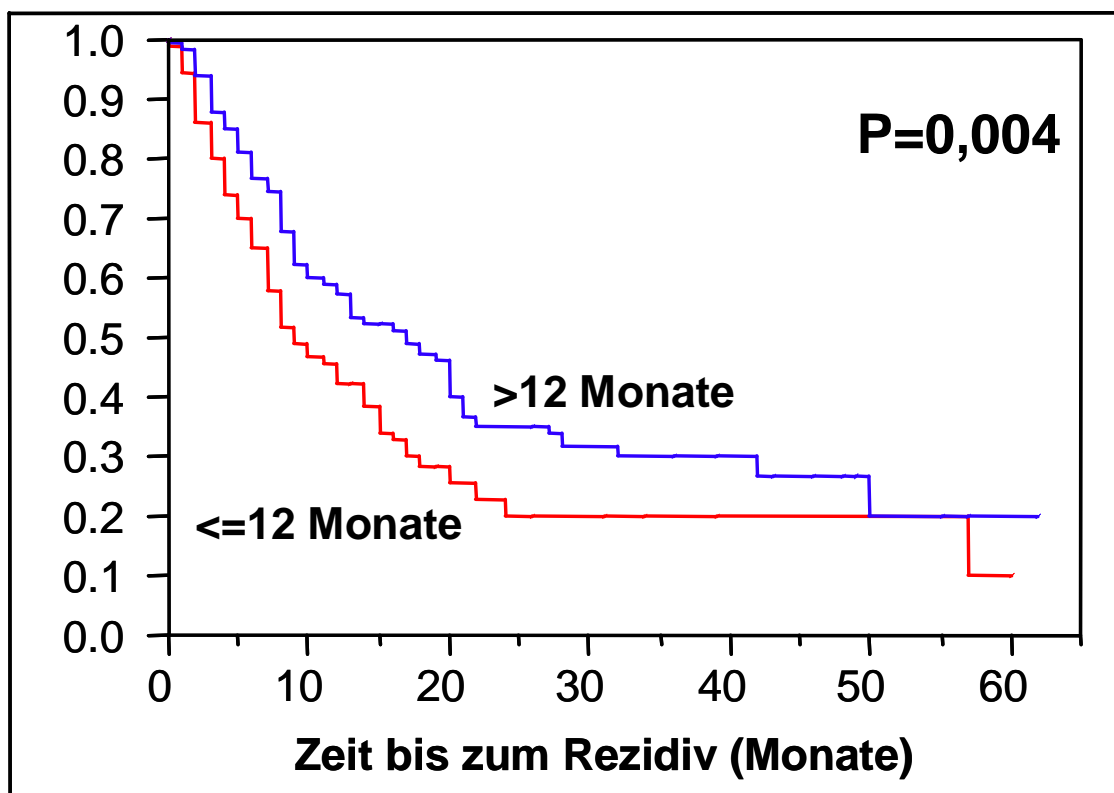


Tabelle IV.18. RPA-Klassen: intrazerebrale Kontrolle nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
RPA 1 (n=158)	73	52	0,92
RPA 2 (n=162)	69	48	

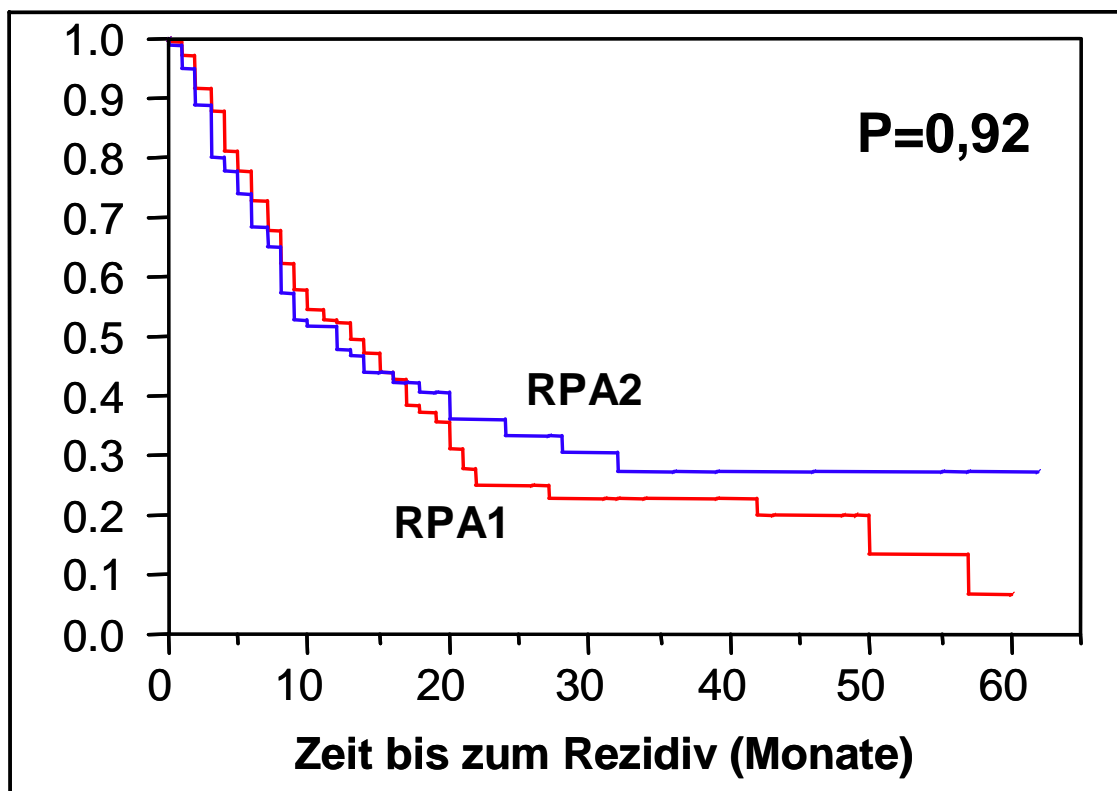
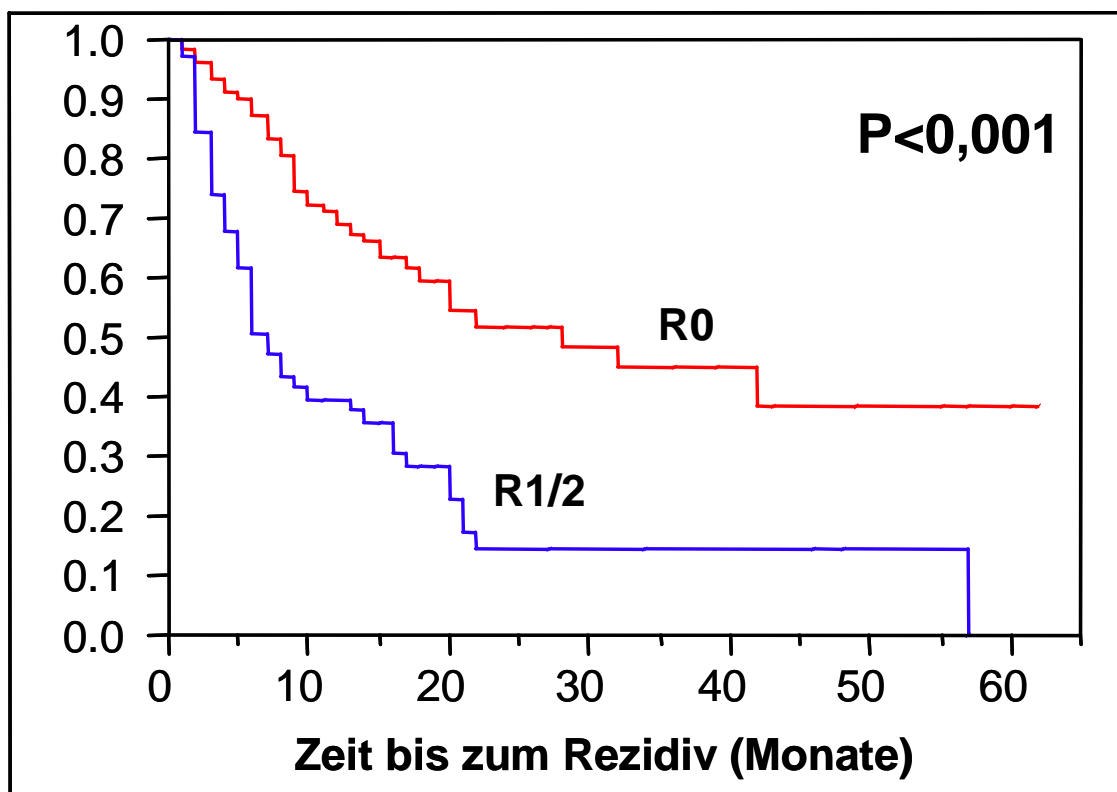
Abbildung IV.17. RPA-Klassen: Kaplan-Meier-Kurven.

Tabelle IV.19. Resektionsstatus bei den 201 operierten Patienten:

intrazerebrale Kontrolle nach 6 und 12 Monaten (komplette Resektion = R0, inkomplette Resektion = R1/2).

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
R0 (n=131)	87	69	<0,001
R1/2 (n=70)	51	40	

Abbildung IV.18. Resektionsstatus bei den 201 operierten Patienten: Kaplan-Meier-Kurven (komplette Resektion = R0, inkomplette Resektion = R1/2).



Die drei Faktoren, die in der univariaten Analyse einen signifikanten ($P < 0.05$) Einfluss auf die intrazerebrale Kontrolle hatten, wurden anschließend in einer multivariaten Analyse hinsichtlich ihrer Unabhängigkeit untersucht. Alle drei Faktoren waren auch in der Multivarianzanalyse signifikant.

Tabelle IV.20. Multivariate Analyse für die intrazerebrale Kontrolle.

Prognosefaktor	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Therapieregime	2,15	1,42 – 3,29	<0,001
Intervall von Tumordiagnose bis GHRT	1,52	1,01 – 2,31	0,046
Resektionsstatus	2,78	1,85 – 4,18	<0,001

IV.3. Lokale Kontrolle der behandelten Metastasen

Das Intervall bis zu einem Rezidiv / Progress der behandelten Metastasen in der gesamten Serie (N=320) betrug nach der Kaplan-Meier-Analyse 20 Monate. Die Raten für das rezidivfreie Überleben nach 6 und 12 Monaten waren 78% und 61%. Die entsprechenden Raten der Patienten, bei denen keine Resektion von Hirnmetastasen erfolgt war, betrugen 75% nach 6 Monaten und 47% nach 12 Monaten. Bei den Patienten, die vor der Strahlentherapie eine Operation erhalten hatten, lagen die Raten bei 80% und 68%.

Der mögliche Einfluss der insgesamt neun Faktoren auf die lokale Kontrolle wurde wie bei den anderen beiden Endpunkten zunächst mit einer univariaten Analyse (Kaplan-Meier-Methode) untersucht.

Nach dieser univariaten Analyse waren folgende Faktoren signifikant mit einer besseren lokalen Kontrolle assoziiert:

1. das Therapieschema (OP+GHRT+Boost, gefolgt von Stereotaxie, OP+GHRT und alleiniger GHRT)
2. die Art des Primärtumors (gastrointestinale Tumoren schlechter als alle anderen Primärtumoren).

Bei den Patienten, die eine Operation erhalten hatten, war darüber hinaus das Ausmaß der Resektion (komplett = R0 besser als inkomplett = R1/2) signifikant mit der lokalen Kontrolle assoziiert.

Keinen signifikanten Einfluss auf die intrazerebrale Kontrolle hatten das Alter, das Geschlecht, der Allgemeinzustand, das Vorhandensein extrazerebraler

Metastasen, das Intervall zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung bis zur GHRT und die RPA-Klasse.

Die Ergebnisse der univariaten Analyse für die lokale Kontrolle werden in den Tabellen IV.21. bis IV.29. und den Abbildungen IV.19. bis IV.27. zusammenfassend dargestellt.

Tabelle IV.21. Therapieschemata: lokale Kontrolle nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
GHRT (n=61)	60	26	
Stereotaxie (n=58)	90	69	
OP+GHRT (n=99)	75	54	
OP+GHRT+Boost (n=102)	86	78	<0,001

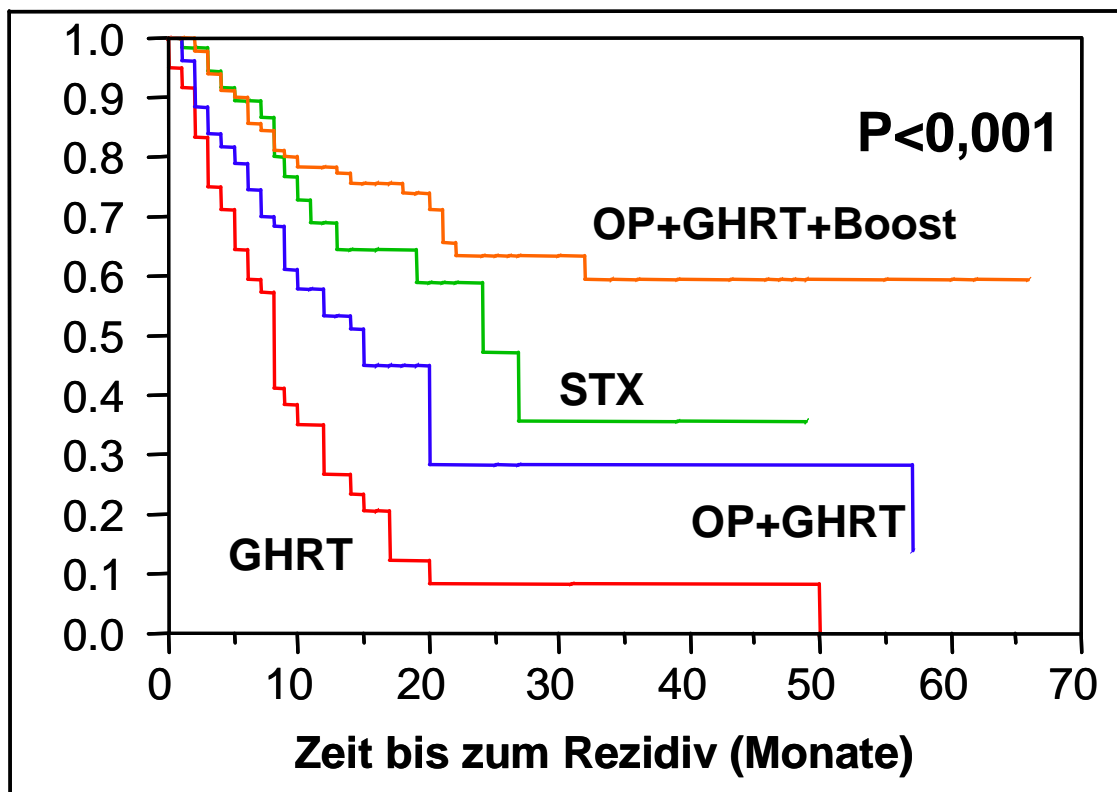
Abbildung IV.19. Therapieschemata: Kaplan-Meier-Kurven (STX = Stereotaxie).

Tabelle IV.22. Altersgruppen: lokale Kontrolle nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
≤ 62 Jahre (n=174)	81	63	0,21
≥ 63 Jahre (n=146)	74	57	

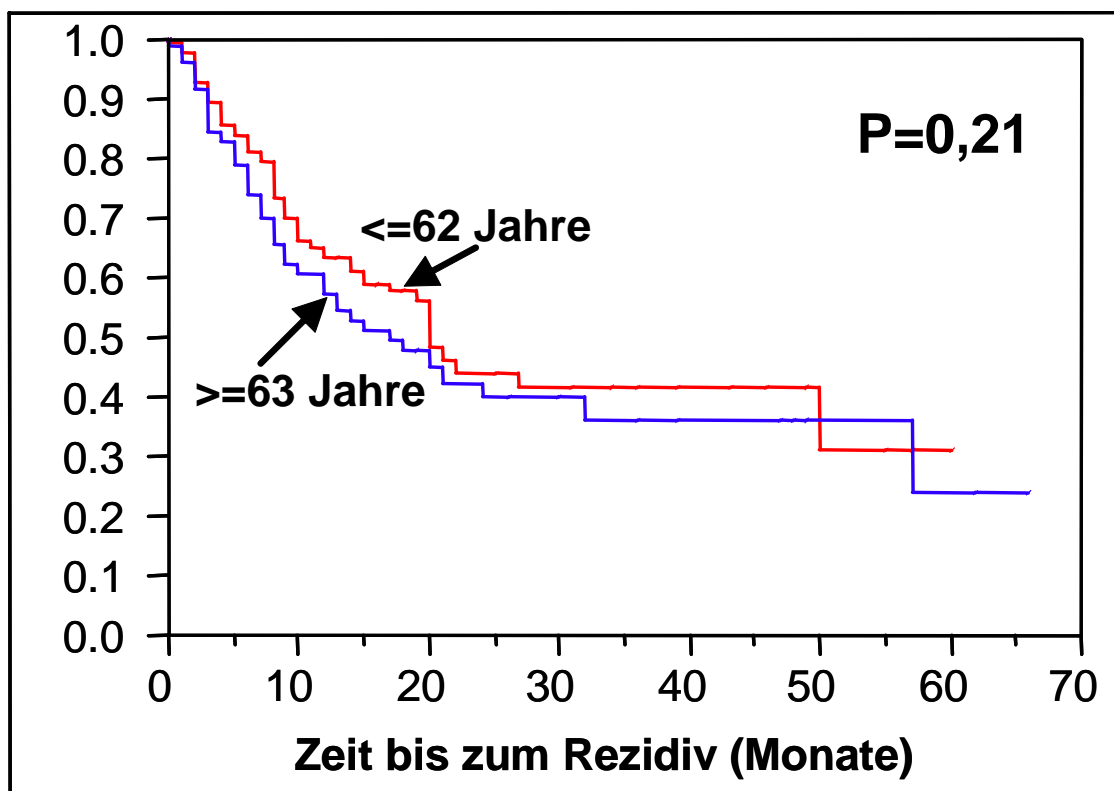
Abbildung IV.20. Altersgruppen: Kaplan-Meier-Kurven.

Tabelle IV.23. Geschlecht: lokale Kontrolle nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
Frauen (n=153)	81	61	0,22
Männer (n=167)	75	60	

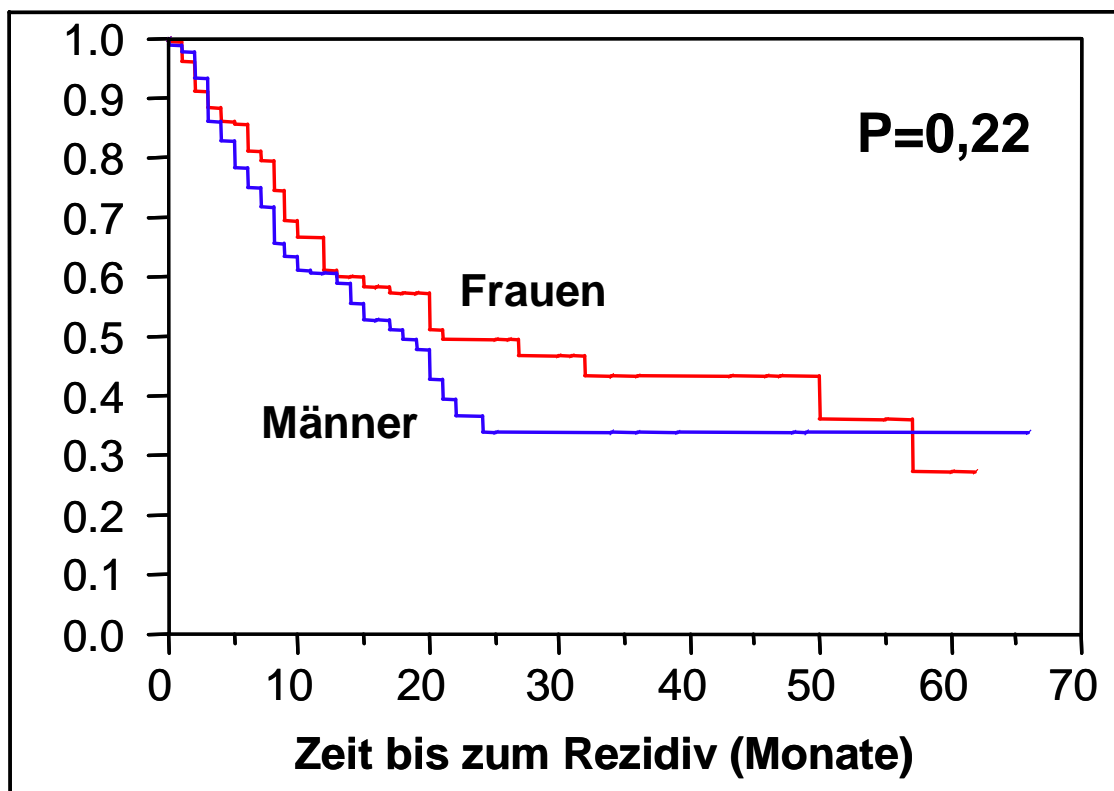
Abbildung IV.21. Geschlecht: Kaplan-Meier-Kurven.

Tabelle IV.24. Karnofsky-Index (KI): lokale Kontrolle nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
KI 70-80 (n=109)	83	63	0,10
KI 90-100 (n=211)	67	57	

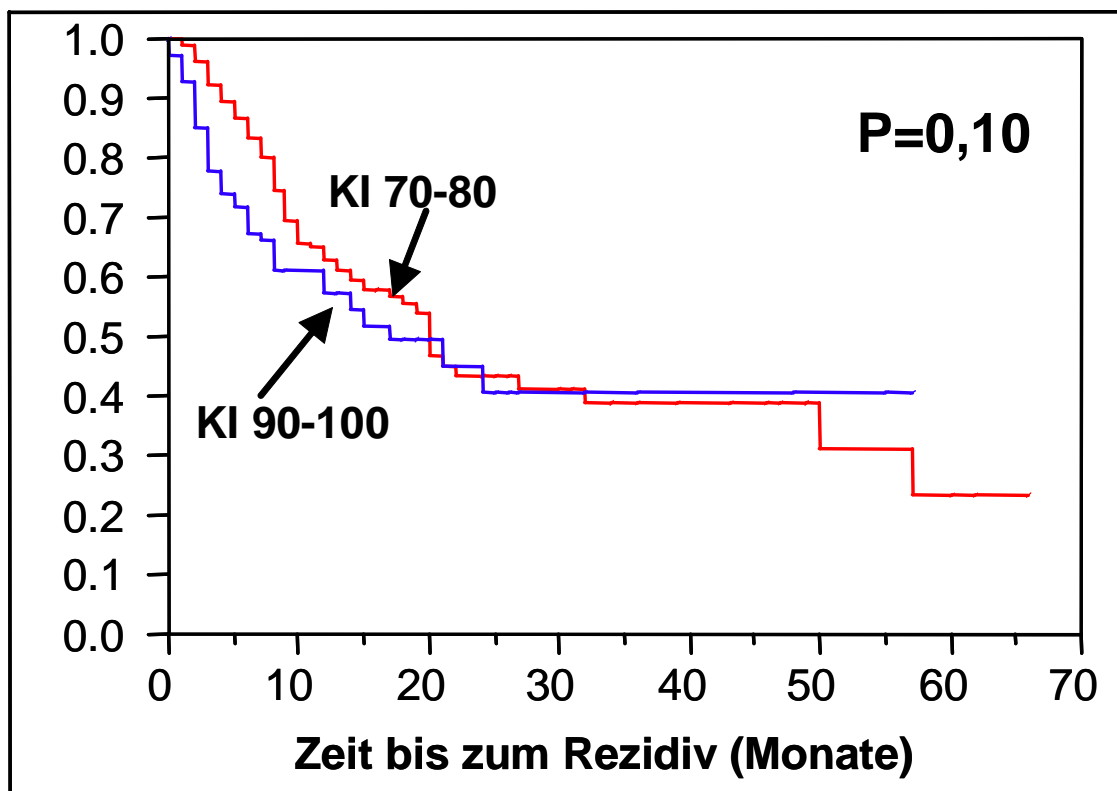
Abbildung IV.22. Karnofsky-Index (KI): Kaplan-Meier-Kurven.

Tabelle IV.25. Art des Primärtumors: lokale Kontrolle nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
Brustkrebs (n=54)	80	60	
Lungenkrebs (n=133)	80	65	
Gastrointestinale Tumoren (n=34)	67	31	
Sonstige (n=99)	78	65	0,039

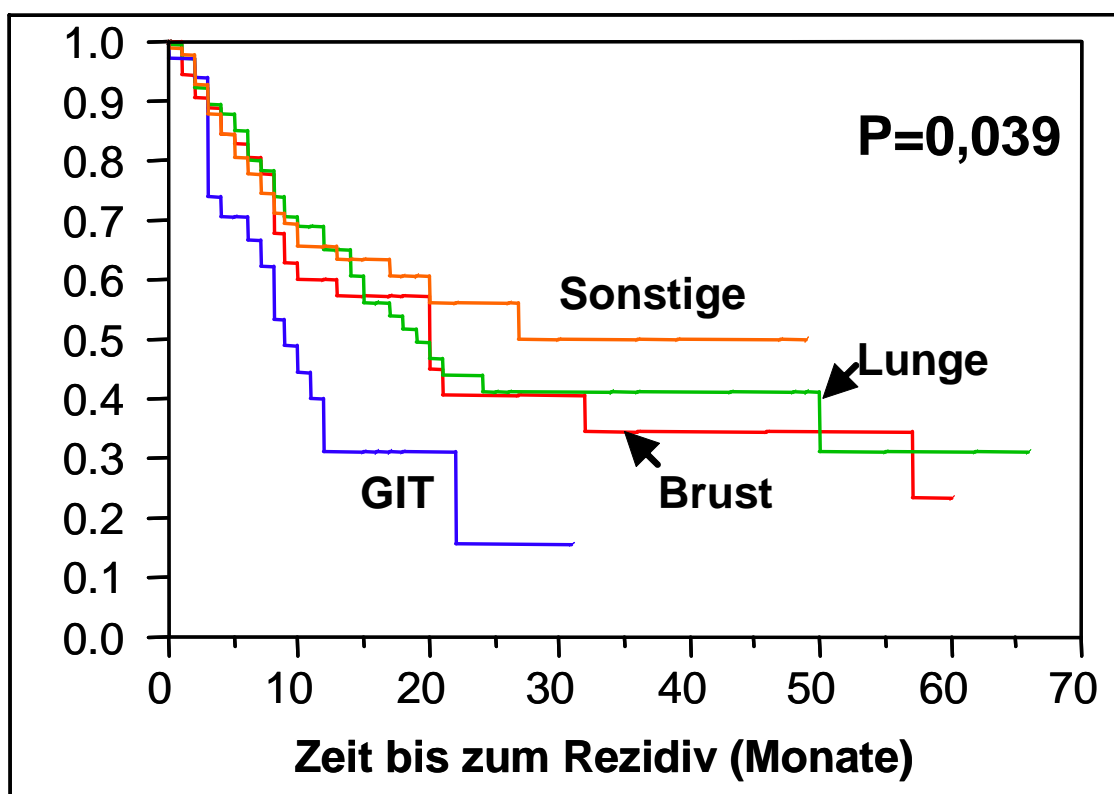
Abbildung IV.23. Art des Primärtumors: Kaplan-Meier-Kurven (GIT = gastrointestinale Tumoren).

Tabelle IV.26. Vorliegen extrazerebraler Metastasen: lokale Kontrolle nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
Nein (n=222)	78	63	0,83
Ja (n=98)	78	54	

Abbildung IV.24. Vorliegen extrazerebraler Metastasen: Kaplan-Meier-Kurven.

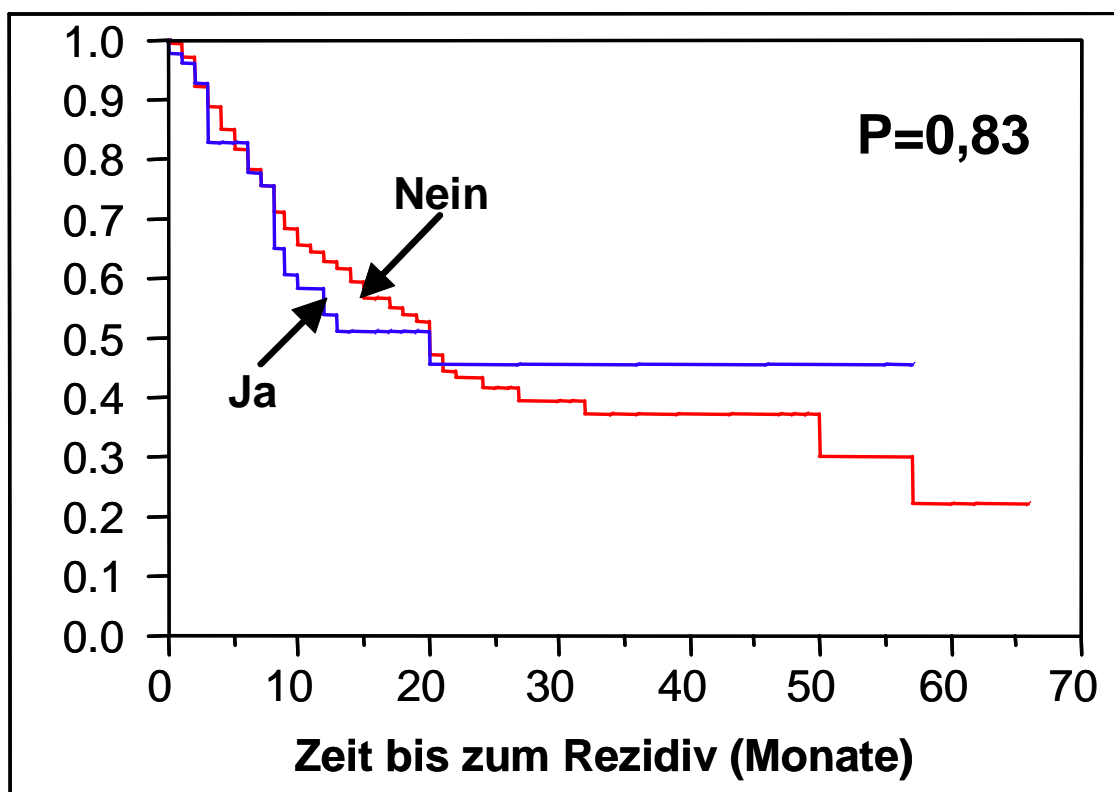


Tabelle IV.27. Intervall zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung und GHRT: lokale Kontrolle nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
≤ 12 Monate (n=164)	75	56	0,08
> 12 Monate (n=156)	82	65	

Abbildung IV.25. Intervall zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung und GHRT: Kaplan-Meier-Kurven.

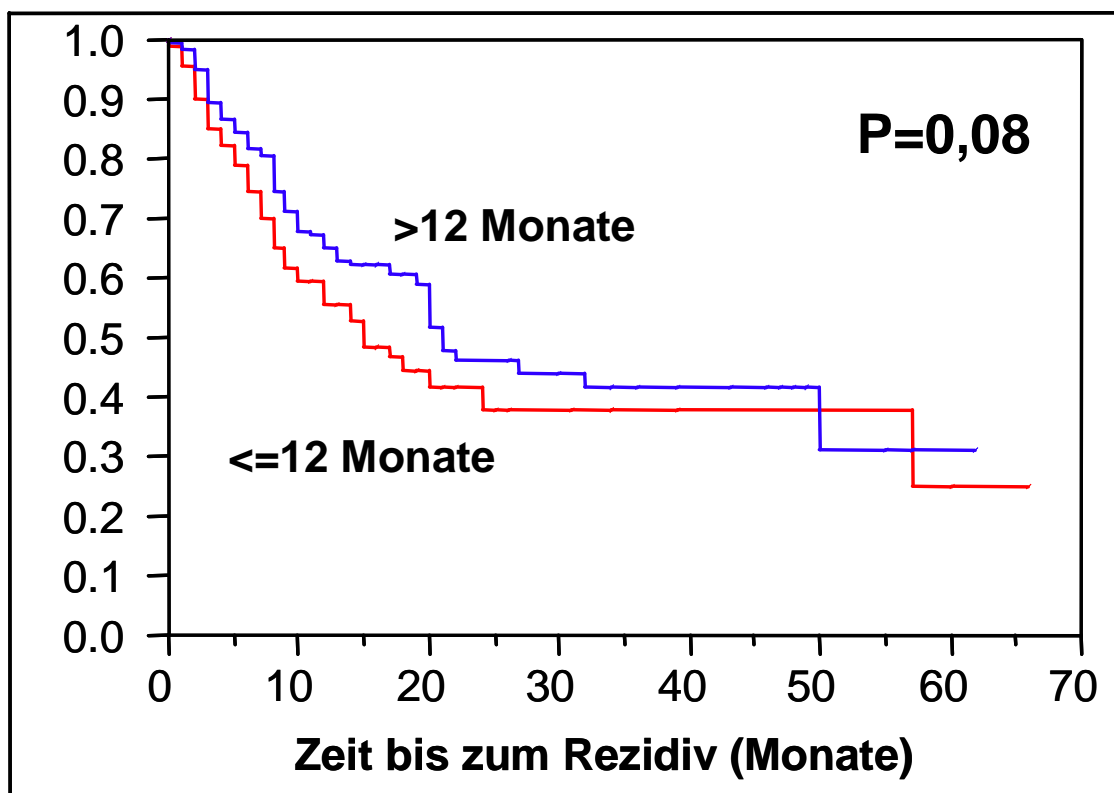


Tabelle IV.28. RPA-Klassen: lokale Kontrolle nach 6 und 12 Monaten.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
RPA 1 (n=158)	80	63	0,93
RPA 2 (n=162)	76	57	

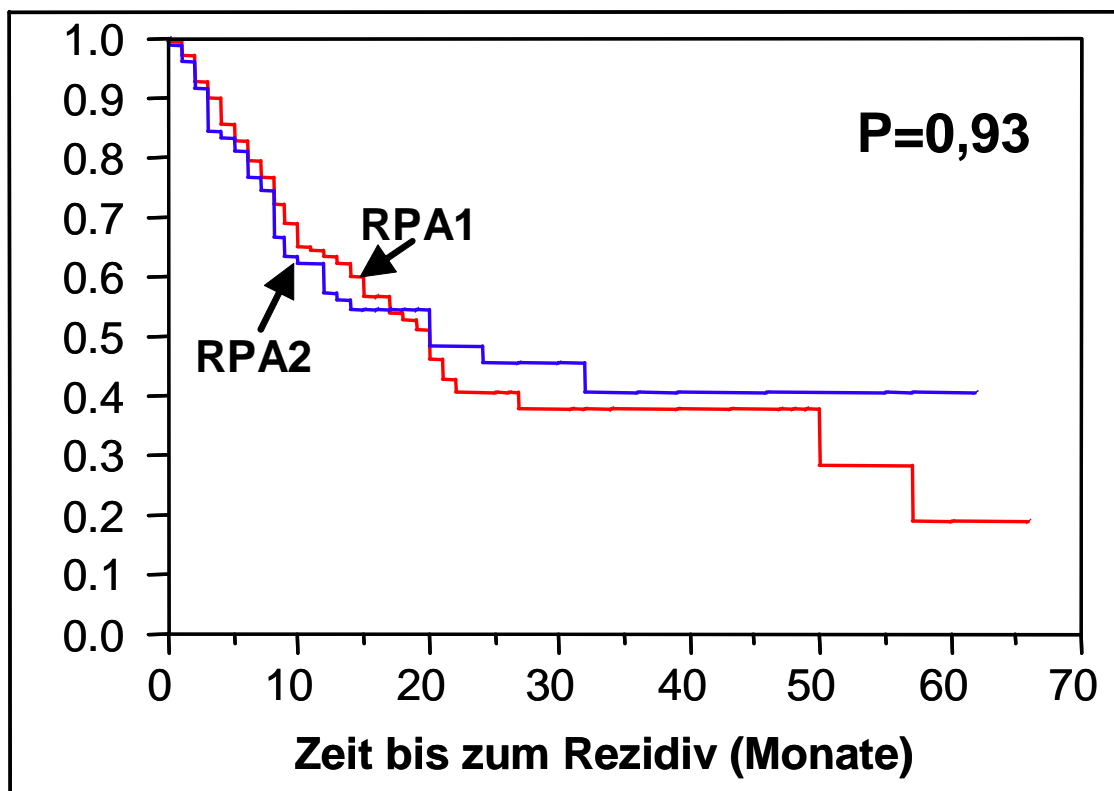
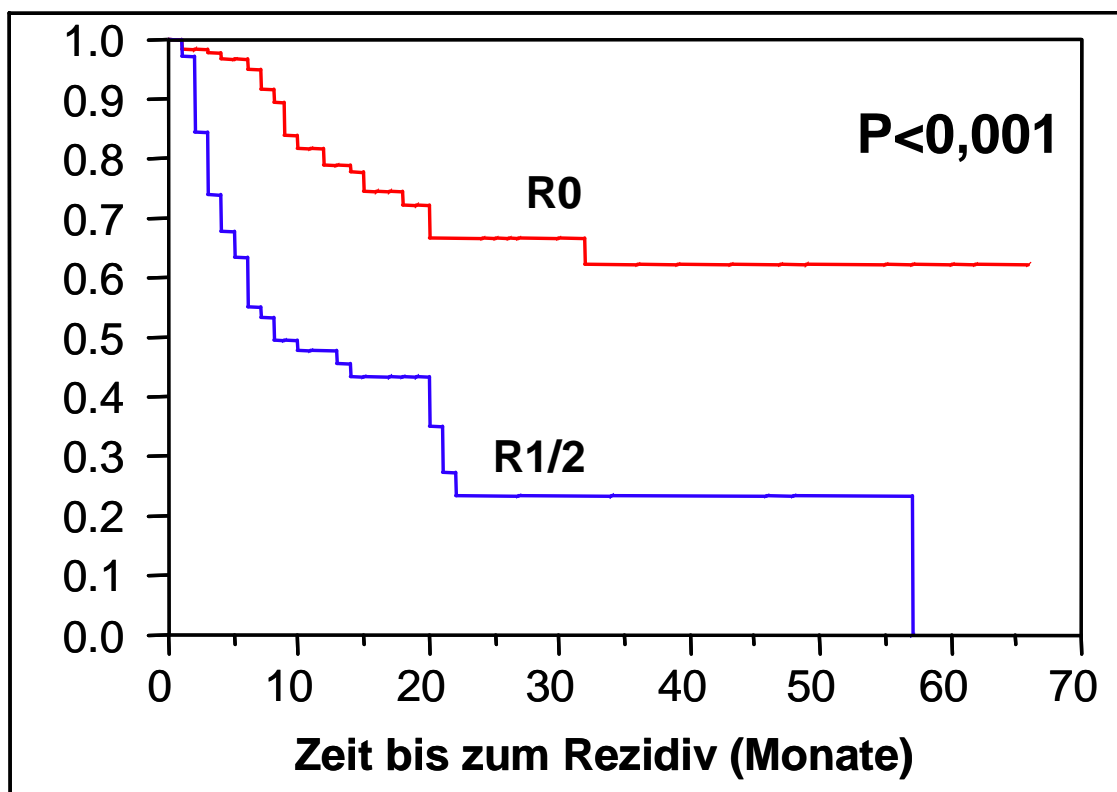
Abbildung IV.26. RPA-Klassen: Kaplan-Meier-Kurven.

Tabelle IV.29. Resektionsstatus bei den 201 operierten Patienten: lokale Kontrolle nach 6 und 12 Monaten (komplette Resektion = R0, inkomplette Resektion = R1/2).

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
R0 (n=131)	95	79	
R1/2 (n=70)	55	48	<0,001

Abbildung IV.27. Resektionsstatus bei den 201 operierten Patienten: Kaplan-Meier-Kurven (komplette Resektion = R0, inkomplette Resektion = R1/2).



Die drei Faktoren, die in der univariaten Analyse einen signifikanten ($P < 0.05$) Einfluss auf die lokale Kontrolle hatten, wurden in einer multivariaten Analyse für ihre Unabhängigkeit untersucht. Das Therapieschema und der Resektionsstatus waren in der Multivarianzanalyse signifikant, die Art des Primärtumors nicht.

Tabelle IV.30. Multivariate Analyse für die lokale Kontrolle.

Prognosefaktor	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Therapieregime	2,48	1,53 – 4,10	<0,001
Art des Primärtumors	1,06	0,85 – 1,31	0,60
Resektionsstatus	3,75	2,32 – 6,16	<0,001

IV.4. Toxizität

Die Raten für die Akuttoxizität Grad ≥ 3 (Common Toxicity Criteria, Version 2.0) betragen 4% nach GHRT, 2% nach Stereotaxie, 6% nach OP+GHRT und 4% nach OP+GHRT+Boost (Trotti, Byhardt, Stetz, et al. 2000).

Die Raten für die Spättoxizität Grad ≥ 3 (RTOG) betragen 4% nach GHRT, 4% nach Stereotaxie, 3% nach OP+GHRT und 5% nach OP+GHRT+Boost (Bruner and Wasserman, 1995).

IV.5. Subgruppen-Analyse GHRT versus Stereotaxie

In einer Subgruppen-Analyse werden die beiden Therapieschemata ohne Operation (alleinige GHRT und alleinige Stereotaxie) noch einmal gesondert für alle drei Endpunkte miteinander verglichen. Der Vergleich erfolgte sowohl in Form einer univariaten als auch einer multivariaten Analyse. Die Ergebnisse der univariaten Analyse sind in Tabelle IV.31 sowie den Abbildungen IV.28 bis IV.30 dargestellt. Die Stereotaxie war der GHRT für alle drei untersuchten Endpunkte signifikant überlegen. Diese Ergebnisse wurden in den entsprechenden Multivarianzanalysen für das Gesamtüberleben und die lokale Kontrolle bestätigt (Tabelle IV.32). Für die intrazerebrale Kontrolle zeigte sich zumindest ein Trend.

Tabelle IV.31. Vergleich von GHRT und Stereotaxie: univariate Analysen.

Endpunkt	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
Gesamtüberleben			
GHRT (n=61)	56	28	
Stereotaxie (n=58)	66	51	0,026
Intrazerebrale Kontrolle			
GHRT (n=61)	57	22	
Stereotaxie (n=58)	74	45	0,033
Lokale Kontrolle			
GHRT (n=61)	60	26	
Stereotaxie (n=58)	90	69	<0,001

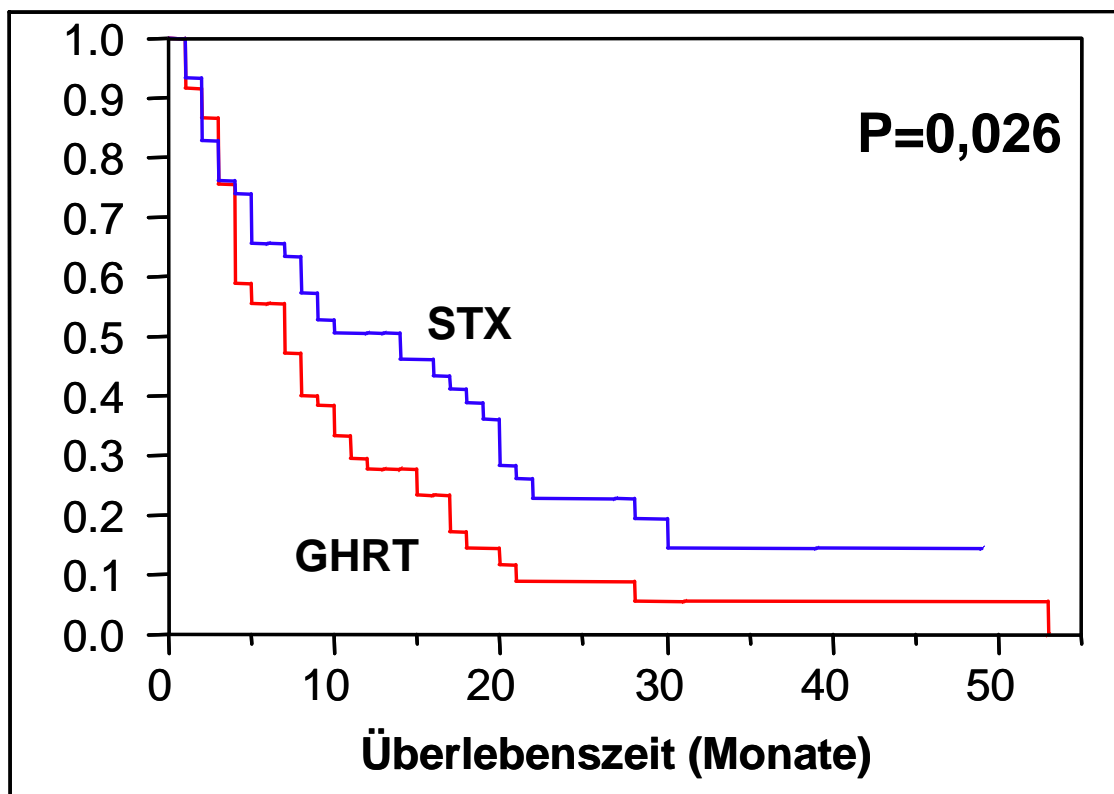
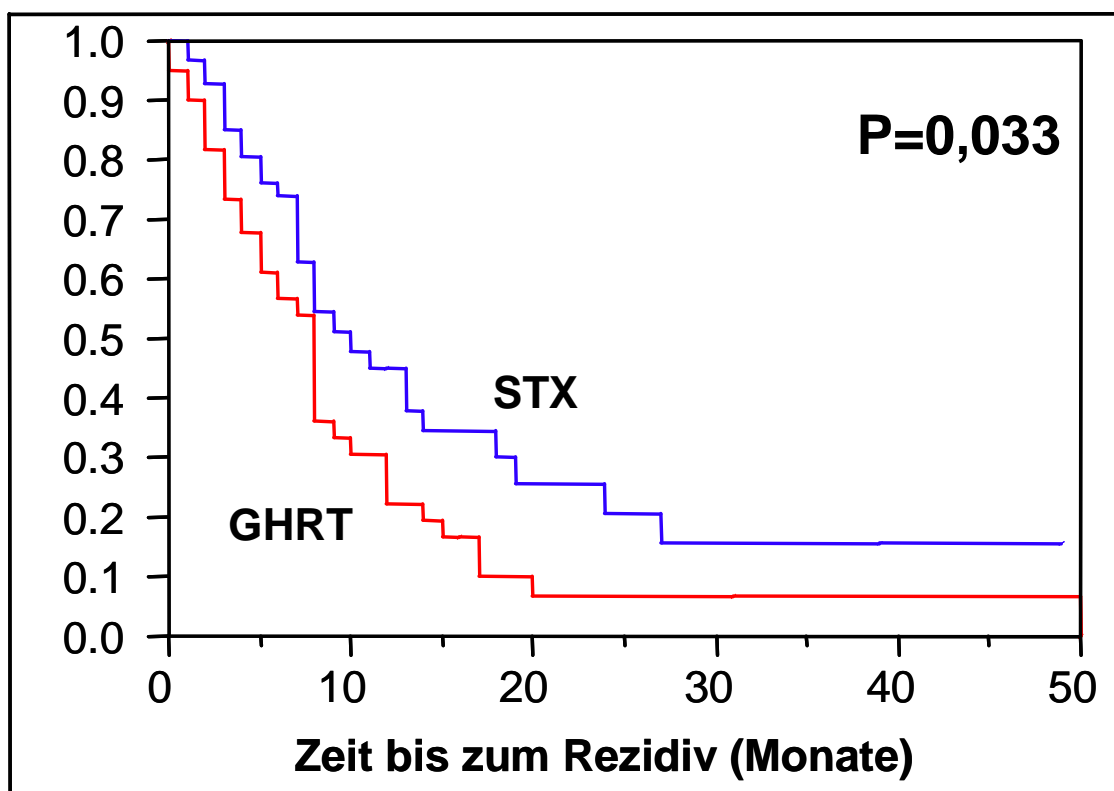
Abbildung IV.28. Gesamtüberleben: Kaplan-Meier-Kurven.**Abbildung IV.29. Intrazerebrale Kontrolle: Kaplan-Meier-Kurven.**

Abbildung IV.30. Lokale Kontrolle: Kaplan-Meier-Kurven.

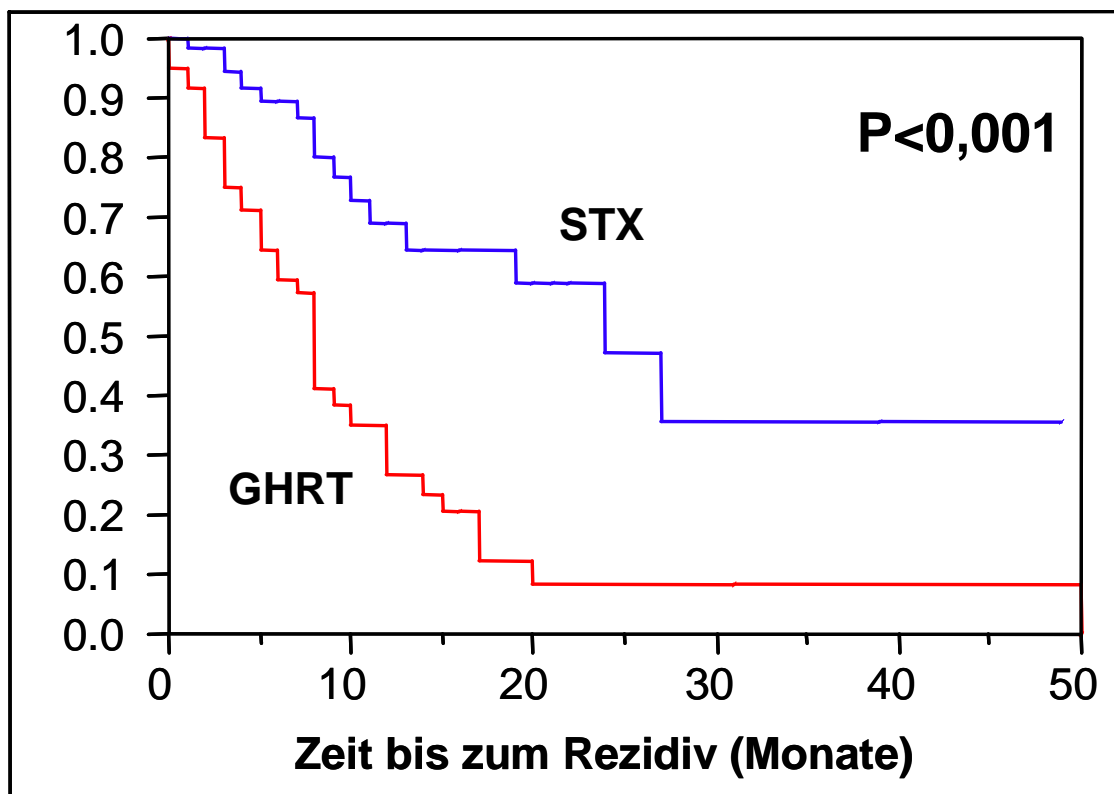


Tabelle IV.32. Multivariate Analysen für den Vergleich von GHRT und Stereotaxie.

Endpunkt	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Gesamtüberleben	1,25	1,01 – 1,55	0,039
Intrazerebrale Kontrolle	1,25	0,98 – 1,61	0,08
Lokale Kontrolle	1,84	1,37 – 2,50	<0,001

IV.6. Subgruppen-Analyse OP+GHRT versus OP+GHRT+Boost

In einer weiteren Subgruppen-Analyse werden die beiden Therapieschemata mit Operation (OP+GHRT und OP+GHRT+Boost) noch einmal gesondert für alle drei Endpunkte miteinander verglichen. Der Vergleich erfolgte ebenfalls sowohl in Form einer univariaten als auch einer multivariaten Analyse. Die Ergebnisse der univariaten Analyse sind in Tabelle IV.33 sowie den Abbildungen IV.31 bis IV.33 dargestellt. Das Schema OP+GHRT+Boost war dem Schema OP+GHRT für alle drei untersuchten Endpunkte signifikant überlegen. Diese Ergebnisse wurden in den entsprechenden Multivarianzanalysen bestätigt (Tabelle IV.34).

Tabelle IV.33. Vergleich von OP+GHRT und OP+GHRT+Boost: univariate Analysen.

Endpunkt	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
Gesamtüberleben			
OP+GHRT (n=99)	59	41	
OP+GHRT+Boost (n=102)	82	66	<0,001
Intrazerebrale Kontrolle			
OP+GHRT (n=99)	66	43	
OP+GHRT+Boost (n=102)	81	71	<0,001
Lokale Kontrolle			
OP+GHRT (n=99)	75	54	
OP+GHRT+Boost (n=102)	86	78	<0,001

Abbildung IV.31. Gesamtüberleben: Kaplan-Meier-Kurven.

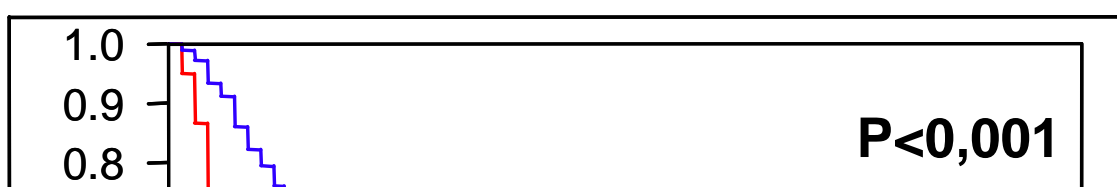


Abbildung IV.32. Intrazerebrale Kontrolle: Kaplan-Meier-Kurven.

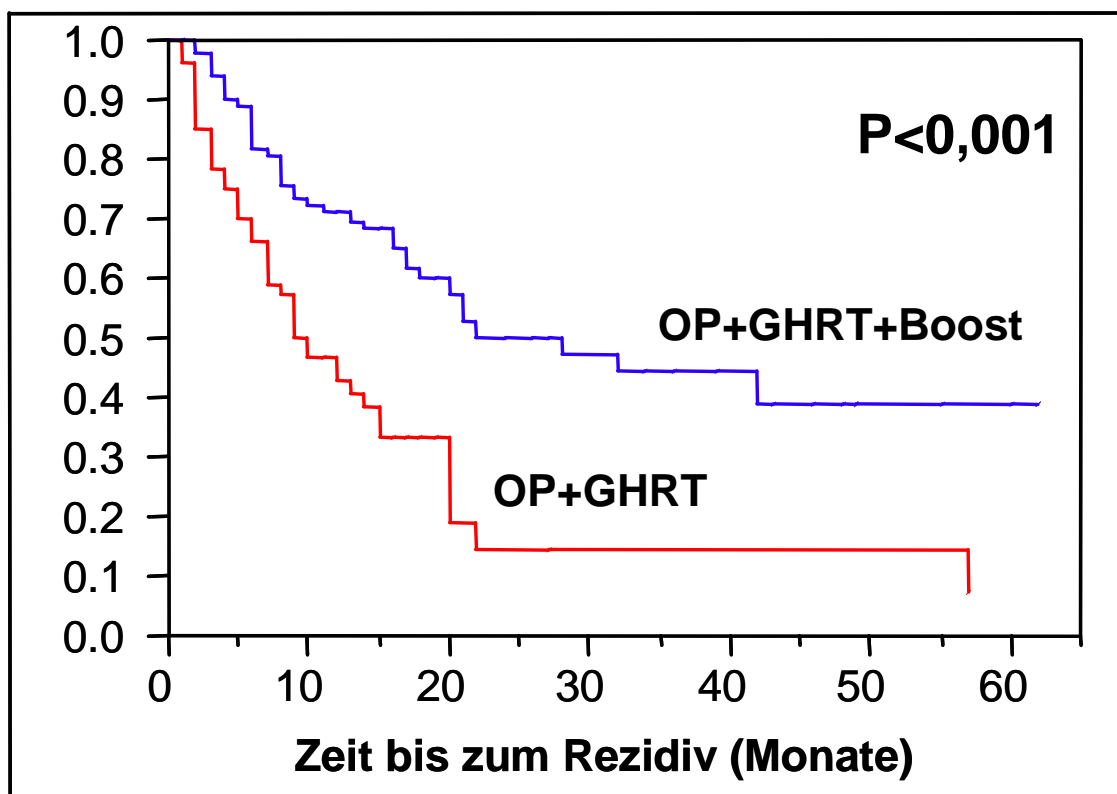


Abbildung IV.33. Lokale Kontrolle: Kaplan-Meier-Kurven.

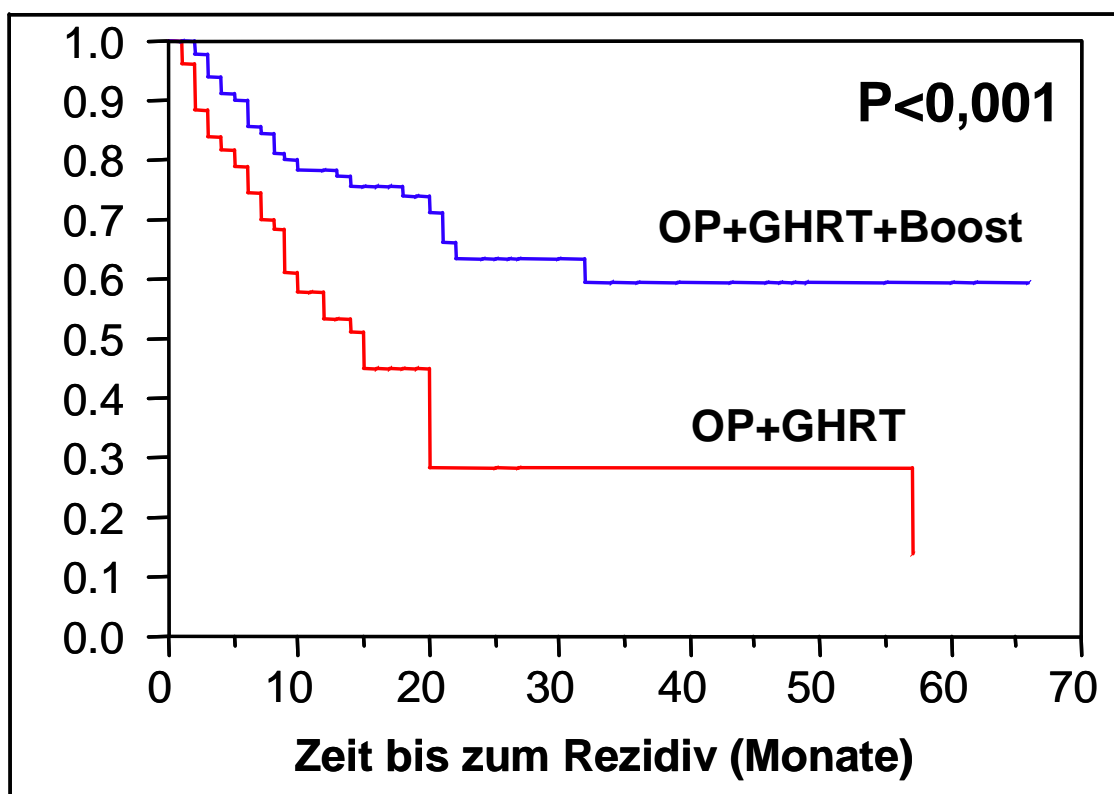


Tabelle IV.34. Multivariate Analysen für den Vergleich von OP+GHRT und OP+GHRT+Boost.

Endpunkt	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Gesamtüberleben	1,94	1,37 – 2,76	<0,001
Intrazerebrale Kontrolle	2,15	1,42 – 3,29	<0,001
Lokale Kontrolle	2,31	1,42 – 3,83	<0,001

V. DISKUSSION

Bei 20-40% aller Tumorpatienten treten im Verlauf ihrer Erkrankung Hirnmetastasen auf (Greenberg, Chandler und Sandler, 1999; Wen, Black und Loeffler, 2001; Mehta und Tremont-Lukats, 2004). Bei Vorliegen von mehr als drei Hirnmetastasen werden die Patienten angesichts der zumeist sehr schlechten Überlebensprognose in der Regel mit einer alleinigen GHRT behandelt. Das in der Welt häufigste Schema bei der GHRT ist 10 x 3 Gy in 2 Wochen (Greenberg, Chandler und Sandler, 1999; Wen, Black und Loeffler, 2001; Mehta und Tremont-Lukats, 2004). In Deutschland verbreitet ist auch das Schema 20 x 2 Gy in 4 Wochen. Da andere Therapieoptionen in vielen Zentren nicht vorhanden sind oder waren, wird beziehungsweise wurde eine alleinige GHRT vielfach auch bei Vorliegen von nur 1-3 Metastasen durchgeführt. Bei Vorliegen von 1-2 Hirnmetastasen erfolgt, sofern diese Möglichkeit besteht, eine Resektion der Metastasen gefolgt von einer GHRT (OP+GHRT). Es wird immer wieder die Frage aufgeworfen, ob die GHRT nach Operation angesichts des Risikos für eine radiogene Spättoxizität (zum Beispiel neurokognitive Defizite) wirklich notwendig ist. Hierzu ist zu sagen, dass man nur sehr schwer zwischen einer Strahlentherapie und anderen Faktoren als mögliche Ursache von neurokognitiven Defiziten unterscheiden kann. Es gibt keine prospektiven Daten, die den Verzicht auf eine GHRT nach Resektion von Hirnmetastasen rechtfertigt (Regine, Scott, Murray et al., 2001; Regine, Huhn, Patchell et al., 2002; Meyers, Smith, Bezjak et al., 2004; Herman, Tremont-Lukats, Meyers et al., 2003; Khuntia, Brown, Li et al., 2006; Mehta, Tsao, Whelan et al., 2005). Die postoperative GHRT erfolgt zumeist mit 10 x 3 Gy oder 20 x 2 Gy. Es stellt sich die Frage, ob die Ergebnisse des

Therapieschemas OP+GHRT durch eine zusätzliche Boostbestrahlung im Bereich der operierten Metastase(n) verbessert werden können (OP+GHRT+Boost).

Bei Vorliegen von 1-3 Hirnmetastasen erhalten die Patienten häufig auch, sofern in den entsprechenden Zentren vorhanden, statt der Operation eine alleinige stereotaktische Bestrahlung, überwiegend in Form einer Einzeit-Stereotaxie. Hierbei besteht die Möglichkeit, an einem einzigen Tag eine hohe biologisch effektive Dosis einzustrahlen. Die biologische Wirkung einer Strahlentherapie hängt nicht nur von der Gesamtdosis, sondern in wesentlichem Maße auch von der Dosis pro Fraktion ab. Schemata mit unterschiedlicher Gesamtdosis und Dosis pro Fraktion kann man mit Hilfe der EQD2 (Equivalent Dose in 2 Gy Fractions) vergleichen. Die EQD2 wird mit der folgenden Formel berechnet:

$$EQD2 = D \times [(d + \alpha/\beta) / (2 \text{ Gy} + \alpha/\beta)].$$

Die Formel basiert auf dem linear-quadratischen Modell (Barendsen, 1982; Joiner und Van der Kogel, 1997). D steht für die Gesamtdosis, d für die Dosis pro Fraktion. α repräsentiert die lineare Komponente des radiogenen Zelltods und β die quadratische Komponente. Das α/β -Verhältnis entspricht der Dosis, bei der die beiden Komponenten α und β gleich sind. Als α/β -Verhältnis für die radiogene Zellschädigung wird ein Wert von 10 Gy angenommen. Somit beträgt die EQD2 32,5 Gy bei dem Schema 10 x 3 Gy, 40 Gy bei dem Schema 20 x 2 Gy und 65,6 Gy bei medianen Dosis von 23,5 Gy in einer Fraktion bei der Einzeit-Stereotaxie (Barendsen, 1982; Joiner und Van der Kogel, 1997). Dieser Vergleich zeigt, wie hoch die biologische Effektivität der Einzeit-Stereotaxie im Vergleich zur fraktionierten Strahlentherapie ist.

Bei der Behandlung von 1-2 Hirnmetastasen stehen verschiedene Behandlungsschemata zur Verfügung, von denen vier (GHRT versus Stereotaxie versus OP+GHRT versus OP+GHRT+Boost) in dieser Arbeit verglichen wurden. Vergleichende Studien bei der Behandlung von Patienten mit 1-2 Hirnmetastasen sind in der Literatur kaum vorhanden. Insofern ist die Frage des am besten geeigneten Therapieschemas noch nicht hinreichend geklärt. Insbesondere die Frage, ob eine zusätzliche Boostbestrahlung nach Operation und GHRT eine Verbesserung der Therapieergebnisse bewirkt, muss noch beantwortet werden. Gleiches gilt für die Frage, ob die für den Patienten durch das Anbringen des „scharfen Rings“ mitunter belastende Einzeit-Stereotaxie aufgrund der biologisch höheren Dosis effektiver ist als die alleinige GHRT.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass das Therapieschema OP+GHRT+Boost von den vier verglichenen Schemata am effektivsten hinsichtlich Gesamtüberleben, intrazerebraler Kontrolle und lokaler Kontrolle war. Die Schemata OP+WBRT und alleinige Stereotaxie scheinen ähnlich effektiv zu sein. Die alleinige GHRT wies von allen vier Therapieschemata die schlechtesten Ergebnisse für alle drei Endpunkte auf. Einschränkend ist zu sagen, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Analyse handelt. Bei retrospektiven Analysen besteht immer das Risiko eines unerkannten Selektionsbias. Die Ergebnisse dieser Arbeit müssen in prospektiven, nach Möglichkeit randomisierten Studien überprüft werden.

Die erste der beiden Subgruppen-Analysen (siehe IV.5.) machte noch einmal deutlich, dass bei dem Vergleich der beiden Schemata ohne Operation (GHRT

versus Stereotaxie) die Stereotaxie zu signifikant besseren Therapieergebnissen führte als die alleinige GHRT.

Es gibt verschiedene Studien, die die alleinige GHRT mit einer GHRT plus einem stereotaktischen Boost bei der Behandlung von Hirnmetastasen verglichen haben, jedoch nur eine Studie mit 67 Patienten, die die alleinige GHRT mit der alleinigen Stereotaxie bei der Behandlung von 1-3 Läsionen verglichen hat (Chougule, Burton-Williams, Saris et al., 2000). Diese Studie wurde bislang nur in Abstract-Form veröffentlicht. Die Autoren fanden keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des medianen Überlebens (P-Wert nicht angegeben). Was die intrazerebrale Kontrolle nach 1 Jahr betraf, so war die Stereotaxie der GHRT überlegen (87% versus 62%, P-Wert nicht angegeben). Die lokale Kontrolle wurde in jener Studie nicht untersucht. Die Kombination beider Therapien in Form einer GHRT plus einem stereotaktischen Boost ist umstritten. Verschiedene Autoren haben gezeigt, dass die zusätzliche Stereotaxie nicht zu einer Verbesserung des Überlebens führte (Hasegawa, Kondziolka, Flickinger et al, 2003; Sneed, Lamborn, Forstner et al., 1999; Sneed, Suh, Goetsch et al., 2002). Lediglich eine Studie zeigte einen Vorteil durch einen stereotaktischen Boost, und zwar nur für Patienten der RPA-Klasse 1 (Andrews, Scott, Sperduto et al., 2004). Demzufolge sollten Patienten mit 1-2 Hirnmetastasen, bei denen keine Operation möglich ist und die deshalb nur mit einer alleinigen Strahlentherapie behandelt werden können, eine Stereotaxie erhalten. Eine zusätzliche GHRT erscheint bei bestimmten Patienten, zum Beispiel Patienten der RPA-Klasse 1 sinnvoll zu sein. Eine alleinige GHRT führt zu unzureichenden Therapieergebnissen und ist somit zu vermeiden. Eine alleinige GHRT ist lediglich in besonderen Situationen wie zum Beispiel einem sehr schlechten Allgemeinzustand des Patienten gerechtfertigt.

Die zweite Subgruppen-Analysen (siehe IV.6.) zeigte noch einmal deutlich die Überlegenheit des Schemas OP+GHRT+Boost gegenüber dem Schema OP+GHRT, und zwar für alle drei Endpunkte. Bislang gibt es nur eine Arbeit mit 33 Patienten, die den möglichen Vorteil einer zusätzlichen Boost-Bestrahlung, allerdings bei Vorliegen von nur einer Hirnmetastase, untersucht hat (Rades, Raabe, Bajrovic et al., 2004). In jener Arbeit führte die Boost-Bestrahlung ebenfalls zu einer signifikanten Verbesserung von Gesamtüberleben und lokaler Kontrolle. Demzufolge sollte nach Resektion von 1-2 Hirnmetastasen nicht nur eine GHRT, sondern eine GHRT plus eine Dosisaufsättigung im Bereich der operierten Metastase(n) erfolgen.

Die Akuttoxizität und die Spättoxizität waren in den vier Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Was die Spättoxizität betrifft, so ist einschränkend ist zu sagen, dass es mitunter schwierig sein kann, diese von anderen Faktoren zu unterscheiden (Regine, Scott, Murray et al., 2001; Regine, Huhn, Patchell et al., 2002; Meyers, Smith, Bezzak et al., 2004; Herman, Tremont-Lukats, Meyers et al., 2003; Khuntia, Brown, Li et al., 2006; Mehta, Tsao, Whelan et al., 2005).

Was der Rate an neurokognitiven Defiziten betrifft, so beobachteten DeAngelis et al. (DeAngelis, Delattre und Posner, 1989) in einer retrospektiven Serie neurokognitive Störungen bei bis zu 5% ihrer Patienten nach alleiniger GHRT von allerdings multiplen Hirnmetastasen. Die Dosis pro Fraktion bei diesen Patienten betrug 3-6 Gy. Angesichts dieser Daten erscheint es sinnvoll, bei Patienten mit guter Überlebensprognose ein GHRT-Schema mit Einzeldosen von maximal 3 Gy zu verwenden.

Für die Wahl des geeigneten Therapieschemas für den individuellen Patienten sind Prognosefaktoren von wesentlicher Bedeutung. In dieser Arbeit wurden acht weitere mögliche Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben, die intrazerebrale Kontrolle und die lokale Kontrolle untersucht.

In der entsprechenden multivariaten Analyse war ein besseres Gesamtüberleben mit jüngerem Alter, besserem Allgemeinzustand, Nicht-Vorhandensein extrazerebraler Metastasen, einem längeren Intervall zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung und GHRT, der RPA-Klasse 1 sowie einer kompletten Metastasenresektion assoziiert. Diese Ergebnisse sind gut mit den Daten der RPA-Analyse von Gaspar et al. vereinbar, in deren Arbeit sich Alter, Karnofsky-Index und die Kontrolle des Primärtumors und extrazerebraler Metastasen als wesentliche Prognosefaktoren für das Überleben nach Ganzhirnbestrahlung von Hirnmetastasen herausstellten (Gaspar, Scott, Rotman et al., 1997). Der Resektionsstatus und das Intervall zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung und der Behandlung von Metastasen waren in der Arbeit von Gaspar et al. zumindest in der univariaten Analyse signifikant. Was das Intervall zwischen der Erstdiagnose der Tumorerkrankung und GHRT betrifft, so ist davon auszugehen, dass ein kürzeres Intervall die Biologie eines aggressiveren Tumors, der früher zu einer zerebralen Metastasierung führt, widerspiegelt. Ein solcher Zusammenhang wurde bereits für eine andere palliative Situation, die metastatisch bedingte Rückenmarkskompression, beschrieben (Rades, Fehlauer, Schulte et al., 2006). In den entsprechenden multivariaten Analysen war die intrazerebrale Kontrolle signifikant mit dem Intervall zwischen der Erstdiagnose der Tumorerkrankung bis zur GHRT und mit dem Resektionsstatus assoziiert, die lokale Kontrolle lediglich mit dem Resektionsstatus.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden vier verschiedenen Therapieschemata zur Behandlung von Patienten mit 1-2 Hirnmetastasen verglichen. Diese Schemata waren GHRT, Stereotaxie, OP+GHRT und OP+GHRT+Boost. Untersuchte Endpunkte waren das Gesamtüberleben, die intrazerebrale Kontrolle und die lokale Kontrolle der behandelten Metastase(n). Von den vier Therapieschemata führte das Schema OP+GHRT+Boost zu den besten Behandlungsergebnissen, gefolgt von Stereotaxie, OP+GHRT und GHRT. Radiogene Grad ≥ 3 Akut- und Spättoxizität waren bei allen vier Therapieschemata ähnlich gering.

Die Subgruppenanalyse der beiden Schemata ohne Operation ergab deutlich bessere Therapieergebnisse für die Stereotaxie im Vergleich zur GHRT.

Demzufolge sollten Patienten mit 1-2 Hirnmetastasen, die nicht operiert werden können, nach Möglichkeit eine Stereotaxie erhalten. Eine alleinige GHRT führt zu unzureichenden Therapieergebnissen und ist nach Möglichkeit zu vermeiden.

Die Subgruppenanalyse der beiden Schemata mit Operation zeigte, dass das Schema OP+GHRT+Boost dem Schema OP+GHRT für alle drei Endpunkte signifikant überlegen war. Demzufolge sollte nach Resektion von 1-2 Hirnmetastasen nicht nur eine GHRT, sondern eine GHRT plus eine Dosisaufsättigung im Bereich der operierten Metastase(n) erfolgen.

Die Wahl des geeigneten Therapieschemas hängt wesentlich von der Überlebensprognose der Patienten ab. Das Überleben der Patienten in dieser Arbeit war mit dem Alter, dem Allgemeinzustand, extrazerebraler Metastasierung, dem Intervall zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung und GHRT, der RPA-Klasse 1 sowie dem Resektionsstatus nach Metastasenoperation assoziiert

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. (2004) Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363:1665-1672
2. Barendsen GW (1982) Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8:1981-1997
3. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, et al. (1996) Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg* 84:748-754
4. Bruner DW, Wasserman T (1995) The impact on quality of life by radiation late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:1353-1355
5. Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S, et al. (2000) Randomized treatment of brain metastases with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy, or both (Abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48 (Suppl. 1):114
6. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB (1989) Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 39:789-798

7. Gaspar L, Scott C, Rotman M et al. (1997) Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:745-751
8. Greenberg H, Chandler WF, Sandler HM (1999) Brain metastases. In: Greenberg H, Chandler WF, Sandler HM (eds) *Brain tumors*. Oxford University Press, New York, pp 299-231
9. Hasegawa T, Kondziolka D, Flickinger, JC, Germanwala A, Lunsford LD (2003) Brain metastases treated with radiosurgery alone: an alternative to whole brain radiotherapy? *Neurosurgery* 52:1318-1326
10. Herman MA, Tremont-Lukats I, Meyers CA, et al. (2003) Neurocognitive and functional assessment of patients with brain metastases: a pilot study. *Am J Clin Oncol* 26:273-279
11. Joiner MC, Van der Kogel, AJ (1997) The linear- quadratic approach to fractionation and calculation of isoeffect relationships. In: Steel GG (ed) *Basic clinical radiobiology*. Oxford University Press, New York, pp 106-112
12. Kaplan EL, Meier P (1958) Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481
13. Khuntia D, Brown P, Li J, Mehta MP (2006) Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol* 24:1295-1304

14. Kim HJ, Hong S, Kim S, et al. (2003) Efficacy of whole brain radiotherapy combined with fractionated stereotactic radiotherapy in metastatic brain tumors, and prognostic factors. *Radiat Med* 21:155-160
15. 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* 45:427-434
16. Mehta MP, Tremont-Lukats I (2004) Radiosurgery for single and multiple brain metastasis. In: Sawaya R (ed) *Intracranial metastases: current management strategies*. Blackwell Publishing, Futura Division, Malden, pp 139-164
17. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, et al. (2005) The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:37-46
18. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, et al. (2004) Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 22:157-165
19. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. (1996) A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 78:1470-1476

20. Muacevic A, Kreth FW, Hortsman GA, et al. (1999) Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *J Neurosurg* 91:35-43
21. Nakayama H, Tokuuye K, Komatsu Y, et al. (2004) Stereotactic radiotherapy for patients who initially presented with brain metastases from non-small cell carcinoma. *Acta Oncol* 43:736-739
22. O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ, Pollock BE, Ballman KV, O'Fallon JR (2003) A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:1169-1176
23. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. (1998) Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain. A randomised trial. *JAMA* 280:1485-1489
24. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. (1990) A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases of the brain. *N Engl J Med* 322:494-500
25. Pirzkall A, Debus J, Lohr F, et al. (1998) Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 16:3563-3569

26. Rades D, Bohlen G, Dunst J, et al. (2008) Comparison of short-course versus long-course whole-brain radiotherapy in the treatment of brain metastases. *Strahlenther Onkol* 184:30-35
27. Rades D, Bohlen G, Lohynska R, et al. (2007) Whole-Brain Radiotherapy with 20 Gy in 5 Fractions for Brain Metastases in Patients with Cancer of Unknown Primary (CUP). *Strahlenther Onkol* 183:631-636
28. Rades D, Fehlauer F, Schulte R, et al. (2006) Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 24:3388-3393
29. Rades D, Haatanen T, Schild SE, Dunst J (2007) Dose escalation beyond 30 grays in 10 fractions for patients with multiple brain metastases. *Cancer* 110:1345-1350
30. Rades D, Kieckebusch S, Lohynska R, et al. (2007) Reduction of overall treatment time in patients irradiated for more than three brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:1509-1513
31. Rades D, Lohynska R, Veninga T, Stalpers LJ, Schild SE (2007) Evaluation of 2 whole-brain radiotherapy schedules and prognostic factors for brain metastases in breast cancer patients. *Cancer* 110:2587-2592

32. Rades D, Raabe A, Bajrovic A, Alberti W (2004) Treatment of solitary brain metastasis: resection followed by whole brain radiation therapy (WBRT) and a radiation boost to the metastatic site. *Strahlenther Onkol* 180:144-147
33. Rades D, Schild SE, Lohynska R, Veninga T, Stalpers LJ, Dunst J (2007) Two radiation regimens and prognostic factors for brain metastases in nonsmall cell lung cancer patients. *Cancer* 110:1077-1082
34. Regine WF, Huhn JL, Patchell RA, et al. (2002) Risk of symptomatic brain tumor recurrence and neurologic deficit after radiosurgery alone in patients with newly diagnosed brain metastases: results and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:333-338
35. Regine WF, Scott C, Murray K, Corran W (2001) Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs. accelerated-hyperfractionated radiotherapy: an analysis from Radiation Therapy Oncology Group Study 91-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:711-717
36. Schoggl A, Kitz K, Reddy M, et al. (2000) Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 142:621-626
37. Smalley SR, Schray MF, Laws ER Jr, O'Fallon JR (1987) Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastasis: association with pattern of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:1611-1616

38. Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, et al. (1999) Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:549-558
39. Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, et al. (2002) A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:519-526
40. Staab u. Krauseneck 1998, Grisold et al. 2000, Weller 2003
41. Sundstrom JT, Minn H, Lertola KK, et al. (1998) Prognosis of patients treated for intracranial metastases with whole-brain irradiation. *Ann Med* 30:296-299
42. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al. (2000) Common toxicity criteria: version 2.0. An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:13-47
43. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. (1993) Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 33:583-590
44. Vogelbaum MA, Suh JH (2006) Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 24:1289-1294

45. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, et al. (2000) Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:1155-1161

46. Wen PY, Black PM, Loeffler JS (2001) Metastatic brain cancer. In: deVita V, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer: principles and practice of oncology* (edition 6). Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 2655-2670

47. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF (1981) Intracerebral metastases in solid tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 48:384-394

VIII. DANKSAGUNGEN

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. D. Rades für die Überlassung des Themas und für die exzellente Betreuung während dieser gesamten Arbeit.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. med. S.E. Schild sehr für die Hilfe bei den vielen statistischen Analysen.

IX. LEBENSLAUF

Name	André Plümer
Familienstand	verheiratet
Staatsangehörigkeit	deutsch
Geburtsdatum/ Ort	23.12.1969 / Wilhelmshaven

Eltern

Vater	Hartmut Plümer (Industriekaufmann)
Mutter	Renate Plümer (Einzelhandelskauffrau)

Schulbildung

1975 – 1980	Grundschule Roffhausen
1980 – 1982	Orientierungsstufe Salzastrasse
1982 – 1990	Humboldtschule Wilhelmshaven Gymnasium
1990	Abschluss Abitur

Beruflicher Werdegang

1990 – 1992	Ausbildung zum Industriekaufmann
1992 – 1993	Zivildienstleistender beim Malteser Hilfsdienst e.V. (MHD)
1995 – 2003	Studium der Medizin
2003 – 2004	Arzt im Praktikum
Seit 2004	Assistenzarzt

Staatsexamen

September 1998	Ärztliche Vorprüfung (Universität Hamburg)
April 2000	1. Staatsexamen (Universität Hamburg)
April 2002	2. Staatsexamen (Universität Hamburg)
Mai 2003	3. Staatsexamen (Universität Hamburg)
Oktober 2004	Approbation als Arzt (Hamburg)

X. 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 einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 14.04. 2008

Andre Plümer