

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

Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Komm. Direktor PD Dr. med. A. Krüll

**Einsatz der Kurzzeit-Strahlentherapie
bei der Behandlung von multiplen Hirnmetastasen**

Dissertation

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

Susanne Kieckebusch, geb. Maack

aus Halle (Saale)

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. Eckhard Dikomey

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:

PD Dr. Jochen Dahm-Daphi

Inhaltsverzeichnis

I.	ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG	1
II.	EINLEITUNG	2
III.	MATERIAL UND METHODEN	8
	III.1. Patienten	8
	III.2. Einschlusskriterien	9
	III.3. Die Ganzhirnbestrahlung	10
	III.4. Untersuchte Endpunkte	14
	III.5. Untersuchte mögliche Prognosefaktoren	14
	III.6. Subgruppen-Analysen (RPA-Klassen)	17
	III.7. Statistik	17
IV.	ERGEBNISSE	18
	IV.1. Gesamtüberleben	18
	IV.1.1. Univariate Analyse	18
	IV.1.2. Multivariate Analyse	28
	IV.2. Lokale Kontrolle	29
	IV.2.1. Univariate Analyse	29
	IV.2.2. Multivariate Analyse	38
	IV.2.3. Toxizität	39
	IV.2.4. Subgruppen-Analysen der RPA-Klassen für das Gesamtüberleben	41

V.	DISKUSSION	44
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	49
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	50
VIII.	DANKSAGUNGEN	60
IX.	LEBENS LAUF	61
X.	EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG	62

I. ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG

Die Ganzhirnbestrahlung ist die häufigste Therapie multipler Hirnmetastasen. Die optimale Fraktionierung einer Ganzhirnbestrahlung ist unklar. In Deutschland werden überwiegend Langzeit-Regimes wie 20 x 2 Gy in 4 Wochen oder 10 x 3 Gy in 2 Wochen verwendet. Trotz der unklaren Datenlage wird das Schema 10 x 3 Gy weltweit als eine Art Standard-Regime angesehen. Angesichts der oft deutlich eingeschränkten Lebenserwartung von Patienten mit multiplen Hirnmetastasen wäre allerdings ein Schema mit kurzer Gesamtbehandlungszeit, zum Beispiel eine Kurzzeit-Strahlentherapie mit 5 x 4 Gy in 1 Woche, wünschenswert. Die Kurzzeit-Strahlentherapie mit 5 x 4 Gy wird bereits häufig in den Niederlanden verwendet. Sie kann allerdings nur empfohlen werden, wenn sie ähnlich effektiv ist wie ein Langzeit-Regime. Die vorliegende Arbeit vergleicht 5 x 4 Gy mit dem „Standard“-Regime 10 x 3 Gy hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der lokalen Kontrolle.

Neben dem Strahlentherapie-Regime werden sieben weitere mögliche Prognosefaktoren wie Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand des Patienten, Art des Primärtumors, Vorliegen extrakranieller (= außerhalb des Gehirns gelegener) Metastasen, Intervall von der Erstdiagnose der Tumorerkrankung bis zum Zeitpunkt der Ganzhirnbestrahlung und die RPA-Klasse untersucht. RPA steht für „Recursive Partitioning Analysis“. Da die RPA-Klasse bekanntermaßen signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert ist, wurden die beiden Strahlentherapie-Regimes 5 x 4 Gy und 10 x 3 Gy noch einmal in jeder der RPA-Klassen hinsichtlich des Gesamtüberlebens miteinander verglichen. Ziel dieser Subgruppenanalyse war es, zu untersuchen, ob die Patienten einer bestimmten RPA-Klasse von einem der beiden miteinander verglichenen Strahlentherapie-Regimes profitieren könnten.

II. EINLEITUNG

Hirnmetastasen treten bei 20% bis 40% aller Tumorpatienten im Verlauf ihrer Erkrankung auf. Sie 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). Es gibt eine große Anzahl verschiedener hirneigener Tumoren wie zum Beispiel Glioblastome, Astrozytome, Oligodendrogliome oder Meningeome. Die Histologie ist für die Prognose entscheidend. Glioblastome weisen von allen hirneigenen Tumoren die mit Abstand schlechteste Prognose auf, das mediane Überleben beträgt in den meisten Serien 9 bis 12 Monate.

Die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen wird weniger von der Histologie, sondern ganz überwiegend durch den Allgemeinzustand der Patienten bestimmt. Die mediane Überlebenszeit beträgt bei Patienten mit einem Karnofsky-Index von < 70 nur etwas mehr als 2 Monate (Gaspar, Scott, Rotman et al., 1997). Das Überleben von Patienten mit Hirnmetastasen wird ferner durch das Alter der Patienten (bessere Prognose bei jüngeren Patienten) und durch das Vorliegen extrakranieller Metastasen beeinflusst (Gaspar, Scott, Rotman et al., 1997).

Ebenfalls von Bedeutung für die Überlebensprognose ist die Anzahl der Hirnmetastasen. Je weniger Hirnmetastasen vorliegen, desto besser ist die Prognose und desto aggressivere Therapieregimes werden verwendet. So werden zum Beispiel Patienten mit nur einer Hirnmetastase häufig zunächst operiert und erhalten anschließend noch zusätzlich eine Strahlentherapie in Form einer Ganzhirnbestrahlung mit oder ohne 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;). Auch radiochirurgische Verfahren werden bei singulären Hirnmetastasen häufig eingesetzt (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; Rades, Bohlen, Pluemer et al., 2007; Rades, Pluemer, Veninga et al., 2007).

Patienten mit bis zu drei Hirnmetastasen (Oligometastasierung) werden in Zentren, die über entsprechende Möglichkeiten verfügen, mit einer Radiochirurgie behandelt. Die Radiochirurgie erfolgt entweder in Form der Einzeit-Stereotaxie mit hochenergetischen Photonen am Linearbeschleuniger oder in Form der GammaKnife-Bestrahlung mit 201 konzentrischen Cobalt-60-Quellen. Die Radiochirurgie sollte durch eine Ganzhirnbestrahlung ergänzt werden, um die Kontrolle von Hirnmetastasen außerhalb des mit der Radiochirurgie behandelten Gebiets zu verbessern (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; Rades, Bohlen, Pluemer et al., 2007; Rades, Pluemer, Veninga et al., 2007). Eine weitere Möglichkeit der stereotaktischen Bestrahlung mit dem Linearbeschleuniger stellt die fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie dar, bei der die Gesamtdosis nicht in einer

Fraktion (Einzeit-Stereotaxie) appliziert wird, sondern auf mehrere Fraktionen aufgeteilt wird (Kim, Hong, Kim et al. 2003; Nakayama, Tokuyue, Komatsu et al., 2004).

Liegen mehr als drei Hirnmetastasen vor, so spricht man von multiplen Hirnmetastasen. In solchen Fällen erfolgt die Strahlentherapie nahezu ausschließlich in Form der alleinigen Ganzhirnbestrahlung. Trotz der Tatsache, dass die alleinige Ganzhirnbestrahlung weltweit die Therapie der Wahl bei Vorliegen von multiplen Hirnmetastasen darstellt, ist das am besten geeignete Strahlentherapie-Regime (Fraktionierungsschema) noch nicht hinreichend geklärt. Am häufigsten wird die Ganzhirnbestrahlung weltweit mit 10 x 3 Gy in 2 Wochen durchgeführt. Dieses Schema kann als eine Art „Standardschema“ betrachtet werden.

Allerdings muss bei der Wahl des geeigneten Fraktionierungsschemas berücksichtigt werden, dass die mediane Überlebenszeit von Patienten mit multiplen Hirnmetastasen sehr kurz ist. Erfolgt keine Behandlung, so beträgt die mediane Überlebenszeit nur etwa 4 bis 6 Wochen (Zimm, Wampler, Stablein et al., 1981). Selbst mit Behandlung beträgt die mediane Überlebenszeit nur etwa 4 Monate (Sundstrom, Minn, Lertola et al, 1998). In Anbetracht der schlechten Überlebensprognose bei Vorliegen von multiplen Hirnmetastasen, wäre für viele dieser Patienten ein Therapieregime mit möglichst kurzer Gesamtbehandlungszeit wünschenswert. Ein Fraktionierungsschema mit kürzerer Gesamtbehandlungszeit wäre zum Beispiel 5 x 4 Gy in 1 Woche.

Eine mögliche Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit ist bereits für andere palliative Indikationen in der Radioonkologie – wie die Therapie von

schmerzhaften Knochenmetastasen (Van den Hout, Van der Linden, Steenland et al., 2003) oder einer metastatisch bedingten Rückenmarkskompression – untersucht worden. Die in der Literatur verfügbaren Studien haben bei den beiden letztgenannten palliativen Indikationen gezeigt, dass Kurzzeit-Regimes wie 5 x 4 Gy in 1 Woche oder 1 x 8 Gy in 1 Tag genauso effektiv sind wie Langzeit-Regimes (zum Beispiel 10 x 3 Gy in 2 Wochen oder 20 x 2 Gy in 4 Wochen) (Price, Hoskin, Easton et al., 1986; Cole, 1989; Gaze, Kelly, Kerr et al., 1997; Maranzano, Latini, Beneventi et al., 1998; Nielsen, Bentzen, Sandberg et al., 1998; Bone Pain Trial Working Party, 1999; Steenland, Leer, van Houwelingen et al., 1999; Hoskin, Grover, Bhana, 2003; Sze, Shelley, Held, et al. 2003; Maranzano, Bellavita, Rossi et al., 2005; Rades, Stalpers, Veninga et al., 2005; Rades, Stalpers, Hulshof et al., 2005).

Auch bei der Behandlung von multiplen Hirnmetastasen gibt es einige wenige Studien, die eine mögliche Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit gegenüber dem „Standard-Regime“ 10 x 3 Gy in 2 Wochen untersucht haben (Harwood und Simpson, 1977; Borgelt, Gelber, Kramer et al., 1980; Chatani, Matayoshi, Masaki et al., 1994; Priestman, Dunn, Brada et al, 1996). Eine dieser Studien zeigte einen minimalen Überlebensvorteil für 10 x 3 Gy gegenüber 2 x 6 Gy (Priestman, Dunn, Brada et al, 1996). Die anderen drei Studien ergaben keinen signifikanten Überlebensvorteil von 10 x 3 Gy gegenüber einem Kurzzeit-Regime (Harwood und Simpson, 1977; Borgelt, Gelber, Kramer et al., 1980; Chatani, Matayoshi, Masaki et al., 1994). Angesichts der unklaren Datenlage sind weitere Studien erforderlich, um eine Klärung hinsichtlich des optimalen Fraktionierungsschemas bei der Bestrahlung von Patienten mit multiplen Hirnmetastasen herbeizuführen.

Insgesamt ist zu sagen, dass die Verwendung eines Kurzzeit-Regimes nur empfohlen werden kann, wenn es ähnlich effektiv und sicher ist wie die Ganzhirnbestrahlung mit 10 x 3 Gy.

Die Überlebenszeit von Patienten mit multiplen Hirnmetastasen kann mit Hilfe der auf drei prospektiven Studien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) basierenden RPA (Recursive Partitioning Analysis) – Klassifikation abgeschätzt werden (Gaspar, Scott, Rotman et al., 1997). Bei der RPA-Klassifikation wurden drei prognostisch relevante Klassen definiert. Patienten der RPA-Klasse 1 weisen die beste Prognose auf. Sie sind in einem vergleichsweise guten Allgemeinzustand entsprechend einem Karnofsky-Index von mindestens 70 (das heißt, der Patient kann sich komplett selbständig versorgen), haben ein Lebensalter von weniger als 65 Jahren, keine extrakraniellen Metastasen sowie einen kontrollierten Primärtumor. Patienten der RPA-Klasse 2 haben ebenfalls einen Karnofsky-Index von mindestens 70, weisen aber mindestens einen ungünstigen weiteren Prognosefaktor auf, etwa ein Lebensalter von 65 oder mehr Jahren, Vorliegen extrakranieller Metastasen und / oder einen nicht kontrollierten Primärtumor. Die RPA-Klasse 3 beinhaltet alle Patienten mit einem Karnofsky-Index von weniger als 70, unabhängig von den übrigen Prognosefaktoren. Das mediane Überleben betrug 7,1 Monate bei Patienten der RPA-Klasse 1; 4,2 Monate bei Patienten der RPA-Klasse 2 sowie 2,3 Monate bei Patienten der RPA-Klasse 3 (Gaspar, Scott, Rotman et al., 1997).

Neben der Gesamtbehandlungszeit stellt die lokale intrazerebrale Kontrolle einen weiteren bedeutsamen Endpunkt bei der Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen dar. Verschiedene Autoren haben zum Beispiel darauf

hingewiesen, dass das intrazerebrale Rezidiv die wesentlichste Ursache bei der Entstehung neurokognitiver Defizite nach einer Ganzhirnbestrahlung darstellt (Regine, Scott, Murray et al., 2001; Regine, Huhn, Patchell et al., 2002; Meyers, Smith, Bezjak et al., 2004).

Die vorliegende Arbeit vergleicht die beiden Fraktionierungsschemata 5 x 4 Gy und 10 x 3 Gy nicht nur für das Gesamtüberleben, sondern auch für die lokale Kontrolle. Es ist die erste Arbeit überhaupt, die 5 x 4 Gy und 10 x 3 Gy für die lokale Kontrolle vergleicht.

Ebenfalls haben bisherige Studien, die eine mögliche Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit bei der Ganzhirnbestrahlung von multiplen Hirnmetastasen untersucht haben, die RPA-Klassifizierung nicht ausreichend berücksichtigt. Es ist durchaus denkbar, dass Patienten in einer der drei RPA-Klassen, die sich signifikant hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens unterscheiden, (in besonderer Weise) von einem bestimmten Fraktionierungsschema profitieren.

Diese Arbeit vergleicht die Ganzhirnbestrahlung mit 5 x 4 Gy mit der Ganzhirnbestrahlung mit 10 x 3 Gy für beide Endpunkte, Gesamtüberleben und lokale Kontrolle. Darüber hinaus wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben in jeder der drei RPA-Klassen ein Vergleich von 5 x 4 Gy versus 10 x 3 Gy (Subgruppenanalyse) durchgeführt.

III. MATERIAL UND METHODEN

III.1. Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von insgesamt 442 Patienten, die eine Ganzhirnbestrahlung bei Vorliegen von multiplen Hirnmetastasen erhalten hatten, retrospektiv ausgewertet. Das Vorliegen multipler Hirnmetastasen wurde als das Vorliegen von mehr als drei Hirnmetastasen definiert. Die Patienten hatten die alleinige Ganzhirnbestrahlung in der Zeit von 2001 bis 2005 erhalten.

Die Patienten wurden insgesamt in den folgenden fünf europäischen Zentren behandelt:

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck (UK-SH, Lübeck),

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE Hamburg),

Universitätsklinikum Prag (UK Prag),

Akademisches Medizinisches Zentrum der Universität Amsterdam (AMC Amsterdam),

Dr. Bernard Verbeeten Institut Tilburg (BVI Tilburg).

Die Patienten, die in Deutschland oder in der Tschechischen Republik behandelt wurden, erhielten eine Ganzhirnbestrahlung mit 10 x 3 Gy (N=210). Die in den Niederlanden therapierten Patienten erhielten eine Ganzhirnbestrahlung mit 5 x 4 Gy (N=232). Jede Serie aus einem der fünf Zentren stellt ein unselektioniertes Patientenkollektiv aus einem bestimmten Zeitraum dar, wodurch das Risiko eines so genannten Selektionsbias entscheidend gemindert wurde. Die Anzahl der Patienten je Zentrum ist in Tabelle III.1 dargestellt.

Tabelle III.1. Anzahl der Patienten je Zentrum

Zentrum	Anzahl der Patienten
BVI Tilburg	173
UK-SH Lübeck	89
UKE Hamburg	80
AMC Amsterdam	59
UK Prag	41

Die Daten wurden in erster Linie anhand von Patientenakten gewonnen. Weitere relevante Daten, insbesondere was die Nachbeobachtung und die Endpunkte lokale Kontrolle und Gesamtüberleben betraf, wurden von den noch lebenden Patienten sowie von deren Angehörigen, Hausärzten und behandelnden Fachärzten erfragt.

III.2. Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für diese retrospektive Analyse waren wie folgt:

Alle Patienten mussten mehr als drei Hirnmetastasen aufweisen und eine Ganzhirnbestrahlung ohne zusätzliche Operation oder stereotaktische Bestrahlung erhalten haben. Ferner durften zuvor weder eine Strahlentherapie noch eine Operation im Bereich des Hirnschädels erfolgt sein. Die Diagnose „multiple Hirnmetastasen“ musste anhand einer zerebralen Computertomographie oder einer zerebralen Magnetresonanztomographie gestellt worden sein. Eine histologische Sicherung war zumeist nicht erfolgt.

III.3. Die Ganzhirnbestrahlung

Die Ganzhirnbestrahlung erfolgte über seitlich opponierende Gegenfelder mit 6-10 MV Photonen (UK-SH Lübeck, UKE Hamburg, BVI Tilburg, AMC Amsterdam, UK Prag) eines Linearbeschleunigers. Bei etwa der Hälfte der Patienten aus dem UK Prag war die Bestrahlung mit Cobalt-60 erfolgt. Bei der Bestrahlung wurden die Augenhöhlen ausgespart, um das Risiko für radiogene Akut- und Spätfolgen im Bereich der Augen wie Linsentrübung, Konjunktivitis und Schädigung von Sehnerv oder Tränendrüsen zu minimieren. Die Aussparung der Augenhöhlen gelang entweder ohne zusätzliche Maßnahmen, das heißt mit der so genannten „deutschen Horizontale“ (Abbildung III.1) oder wurde mit Hilfe individueller Abschirmblöcke (Individualabsorber) oder Viel-Lamellen-Kollimatoren (MLC) erreicht. Die Patienten erhielten zur präziseren Lagerung eine individuell angefertigte thermoplastische Maske (Abbildung III.2), die in einem Wasserbad erwärmt (Abbildung III.3.), anschließend an einer speziellen Tischhalterung befestigt (Abbildung III.4.) und individuell anmodelliert wurde (Abbildungen III.5. und III.6.) . Die Beweglichkeit des Patienten in einer solchen Maske beträgt laut Hersteller 2-4 mm. Die Bestrahlungsfelder wurden in der Regel konventionell simuliert (Abbildung III.1.) und während der Bestrahlung regelmäßig verifiziert.

Während der Ganzhirnbestrahlung erhielten die Patienten pro Tag 12-32 mg Dexamethason. Die Gabe erfolgte zumeist oral, seltener intravenös. Die Dosierung erfolgte in Abhängigkeit von der Größe des Begleitödems und der Hirndrucksymptomatik (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, motorische oder sensible Ausfälle, Gedächtnisstörungen oder andere neuropsychologische Symptome). Nach Abschluss der Ganzhirnbestrahlung wurde die Dexamethason-Dosis je nach klinischer Symptomatik stufenweise reduziert.

Abbildung III.1. Simulationsaufnahme einer Ganzhirnbestrahlung.

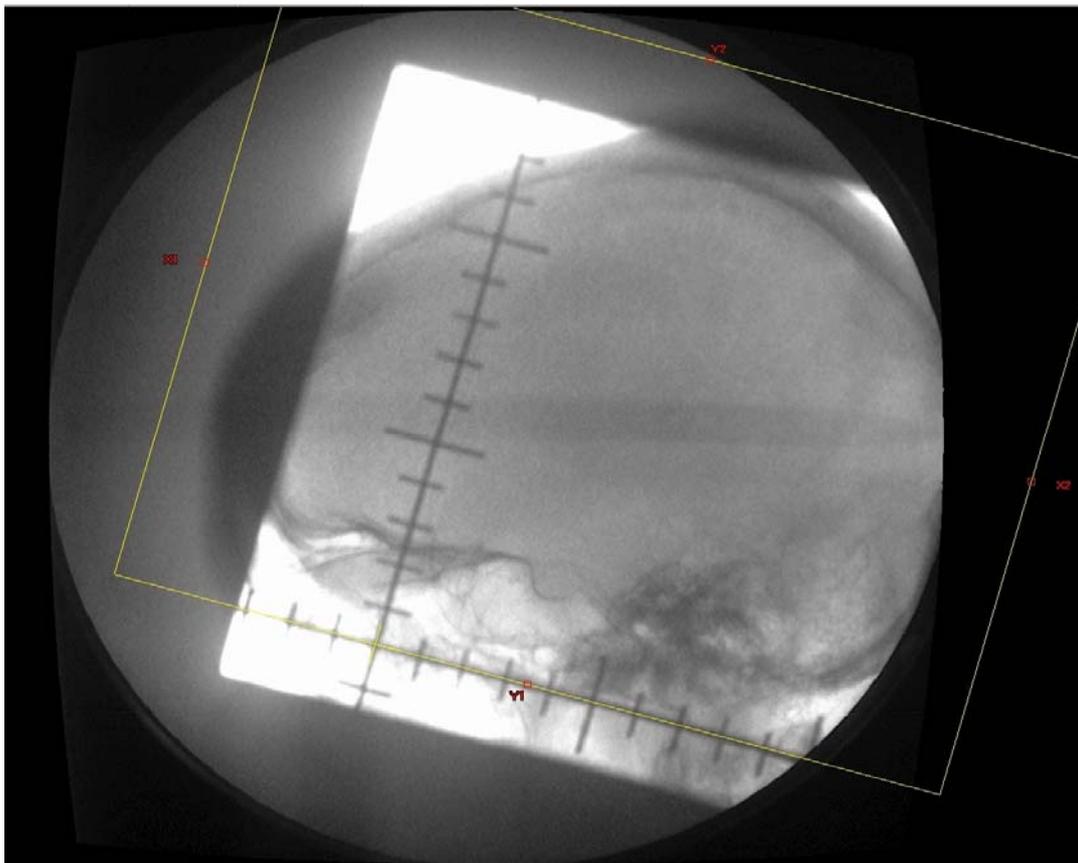


Abbildung III.2. Thermoplastische Maske („Rohling“).

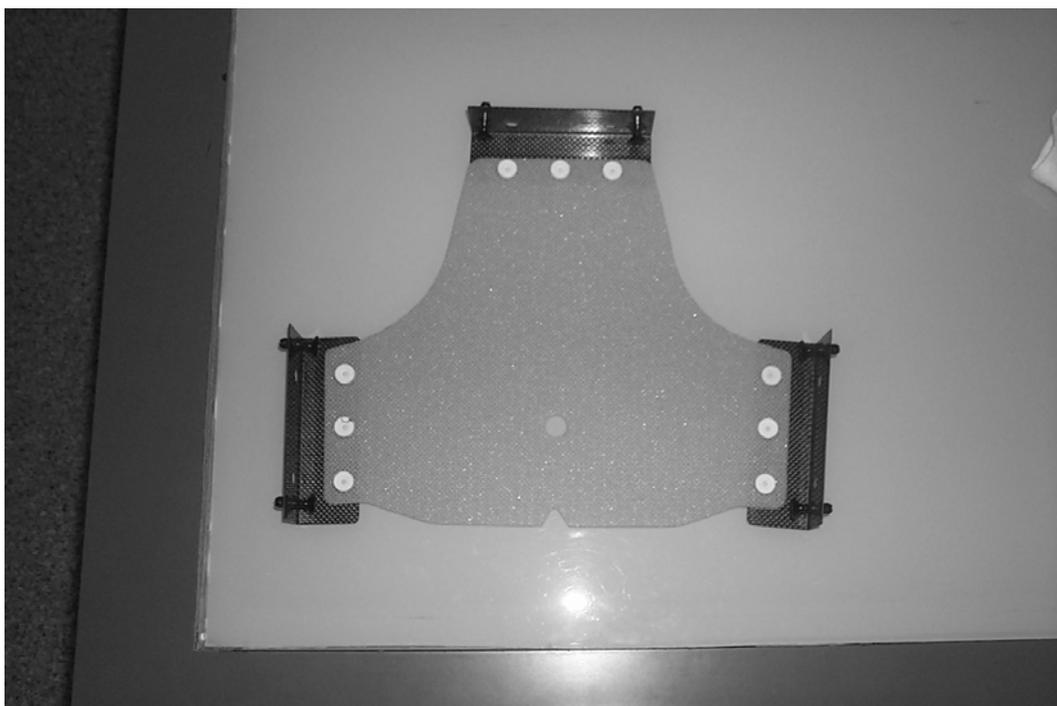


Abbildung III.3. Erwärmen des Masken-„Rohlings“ im Wasserbad.



Abbildung III.4. Befestigen der Maske an der Tischhalterung.

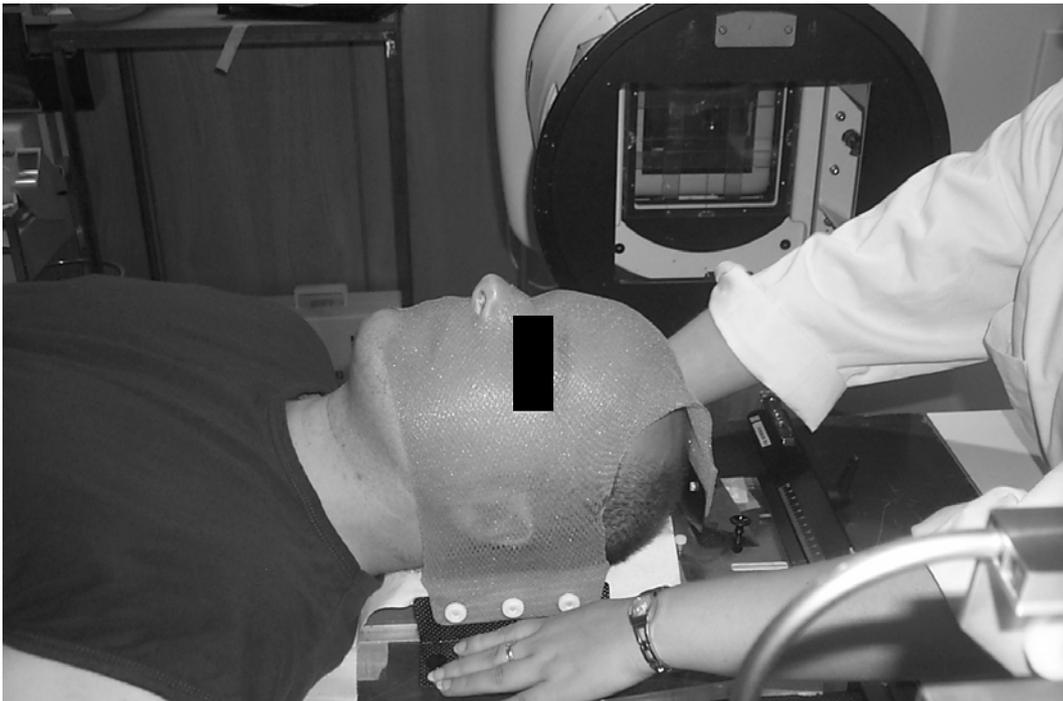


Abbildung III.5. Anmodellieren der Maske (Kinn).

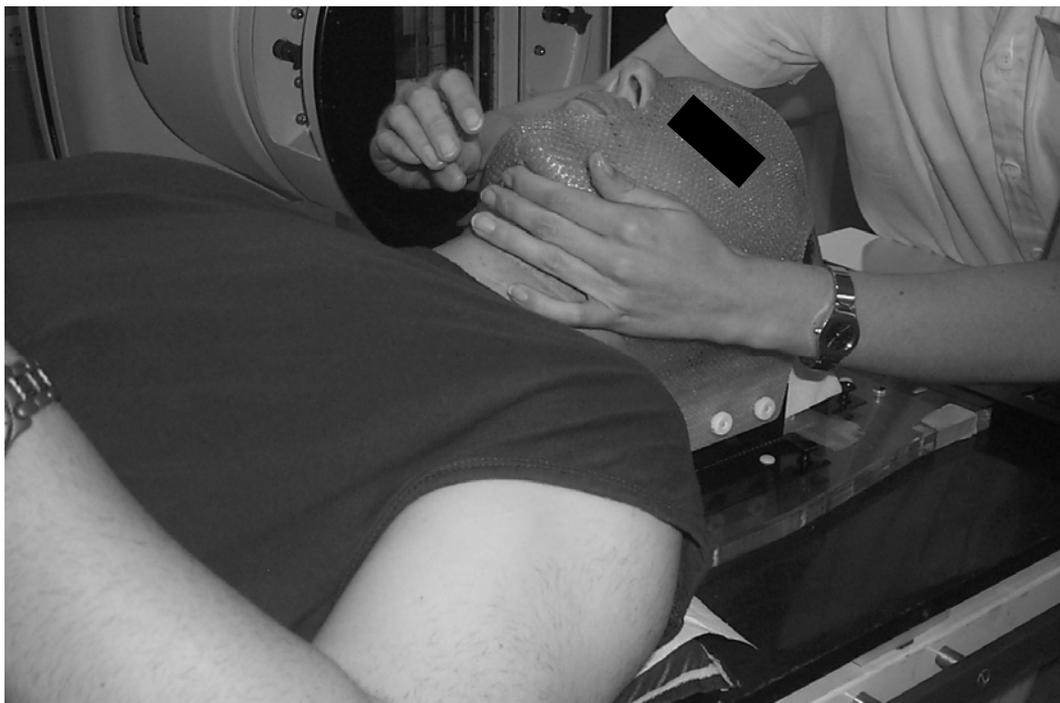


Abbildung III.6. Anmodellieren der Maske (Augenhöhlendach).



III.4. Untersuchte Endpunkte

Die beiden wesentlichen untersuchten Endpunkte der vorliegenden Analyse waren das Gesamtüberleben und die lokale (das heißt intrazerebrale) Kontrolle. Der lokale Progress musste durch eine zerebrale Computertomographie oder eine zerebrale Magnetresonanztomographie bestätigt werden.

Ein Lokalrezidiv wurde als Progress einer nicht vollständig zurückgebildeten oder als erneutes Auftreten einer komplett zurückgebildeten Hirnmetastasierung definiert. Somit lag ein intrazerebrales Rezidiv dann vor, wenn nach kompletter Remission, nach partieller Remission oder bei unveränderter Situation („no change“) nach der Ganzhirnbestrahlung eine Größenzunahme von Metastasen auftrat oder neue Metastasen gebildet wurden. Die Zeit bis zum Lokalrezidiv und bis zum Tod wurde ab der letzten Bestrahlungsfraction gerechnet.

III.5. Untersuchte mögliche Prognosefaktoren

Neben dem Fraktionierungsschema wurden weitere 7 mögliche Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben und die lokale Kontrolle untersucht. Diese 7 Faktoren waren das Alter der Patienten (≤ 60 Jahre versus ≥ 61 Jahre), das Geschlecht, der Allgemeinzustand des Patienten (Karnofsky-Index < 70 versus ≥ 70), die Art des Primärtumors (Mammakarzinom versus Bronchialkarzinom versus andere Tumoren), das Vorhandensein von Fernmetastasen vor der Ganzhirnbestrahlung (ja versus nein), das Intervall von der Erstdiagnose der Tumorerkrankung bis zum Zeitpunkt der Ganzhirnbestrahlung (≤ 8 Monate versus > 8 Monate) und die RPA-Klasse (1 versus 2 versus 3). Die Verteilungen der möglichen Prognosefaktoren, die den Patientencharakteristika entsprechen, in den beiden Behandlungsgruppen werden in den nachfolgenden Tabellen III.2. und III.3. dargestellt.

Tabelle III.2. Patientencharakteristika: Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) sowie Art des Primärtumors. Die P-Werte ergeben sich aus dem Vergleich der beiden Behandlungsgruppen (5 x 4 Gy versus 10 x 3 Gy) mit dem Chi-Quadrat-Test.

	Alle Patienten (N=442) N (%)	5 x 4 Gy (N=232) N (%)	10 x 3 Gy (N=210) N (%)	P
Alter				
≤ 60 Jahre	222 (50)	112 (48)	110 (52)	0,59
≥ 61 Jahre	220 (50)	120 (52)	100 (48)	
Geschlecht				
Frauen	225 (51)	114 (49)	111 (53)	0,63
Männer	217 (49)	118 (51)	99 (47)	
Karnofsky-Index				
< 70	229 (52)	125 (54)	104 (50)	0,57
≥ 70	213 (48)	107 (46)	106 (50)	
Primärtumor				
Mammakarzinom	91 (21)	47 (20)	44 (21)	0,96
Bronchialkarzinom	208 (47)	108 (47)	100 (48)	
Andere Tumoren	143 (32)	77 (33)	66 (31)	

Tabelle III.3. Patientencharakteristika: Vorhandensein extrakranieller Metastasen, Intervall zwischen der Erstdiagnose des Tumors und der Ganzhirnbestrahlung sowie RPA-Klasse. Die P-Werte ergeben sich aus dem Vergleich der beiden Gruppen mit dem Chi-Quadrat-Test.

	Alle Patienten (N=442) N (%)	5 x 4 Gy (N=232) N (%)	10 x 3 Gy (N=210) N (%)	P
Extrakranielle Metastasen				
Nein	116 (26)	57 (25)	59 (28)	0,71
Ja	326 (74)	175 (75)	151 (72)	
Intervall Erstdiagnose des Tumors bis zur Ganzhirnbestrahlung				
≤ 8 Monate	222 (50)	120 (52)	102 (49)	0,59
> 8 Monate	220 (50)	112 (48)	108 (51)	
RPA Klasse				
RPA 1	47 (11)	21 (9)	26 (12)	0,68
RPA 2	166 (38)	86 (37)	80 (38)	
RPA 3	229 (52)	125 (54)	104 (50)	

III.6. Subgruppen-Analysen (RPA-Klassen)

Für jede der drei RPA-Klassen wurden Subgruppen-Analysen durchgeführt. Das Fraktionierungsschema 5 x 4 Gy wurde in jeder RPA-Klasse separat mit dem Schema 10 x 3 Gy in Form einer univariaten Analyse für das Gesamtüberleben verglichen. Ziel dieser Subgruppen-Analyse war es, herauszufinden, ob Patienten einer bestimmten RPA-Klasse von einem der Fraktionierungsschemata hinsichtlich des Gesamtüberlebens profitieren würden.

III.7. Statistik

Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen für die Verteilung der übrigen Prognosefaktoren / Patientencharakteristika erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test. Der mögliche Einfluss des Fraktionierungsschemas und der 7 weiteren möglichen Prognosefaktoren (siehe III.6.) auf das Gesamtüberleben und die lokale Kontrolle wurde zunächst in Form einer univariaten Analyse untersucht. Die Raten für das Gesamtüberleben und die lokale Kontrolle wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode ermittelt (Kaplan und Meier, 1958). Der jeweilige P-Wert für den Unterschied zwischen den Kaplan-Meier-Kurven wurde mit Hilfe des log-Rank-Tests berechnet. Die Prognosefaktoren, die in der univariaten Analyse signifikant waren ($P < 0,05$) oder einen deutlichen Trend aufwiesen ($P \leq 0,06$), wurden anschließend in eine multivariate Analyse eingeschlossen, die mit dem Cox Proportional Hazards Model durchgeführt wurde. Eine multivariate Analyse berücksichtigt Abhängigkeiten zwischen einzelnen möglichen Prognosefaktoren, Demzufolge können Faktoren, die in einer multivariaten Analyse signifikant sind ($P < 0,05$), als unabhängige Prognosefaktoren angesehen werden.

IV. ERGEBNISSE

IV.1. Gesamtüberleben

Die Patienten wurden bis zu ihrem Tod oder für median 9 Monate (Spannweite: 6 bis 22 Monate) nach Ende der Strahlentherapie beobachtet. Das mediane Überleben in der gesamten Serie betrug lediglich 3 Monate. Die Raten für das Gesamtüberleben nach 6 und 12 Monaten betragen 25% und 11%.

Während der Nachbeobachtungszeit verstarben insgesamt 399 der 442 Patienten (90%). Von den mit 5 x 4 Gy behandelten 232 Patienten verstarben 211 Patienten (91%), und von den 210 Patienten, die 10 x 3 Gy erhalten hatten, verstarben 188 Patienten (90%). Die mediane Überlebenszeit betrug 3 Monate beziehungsweise 4 Monate.

Als Todesursache wurde in der gesamten Serie bei 230 der 442 Patienten (52%) Hirnmetastasen postuliert, bei den anderen Patienten nahezu ausschließlich andere Metastasen wie Leber- oder Lungenmetastasen mit entsprechenden Komplikationen (zum Beispiel eine poststenotische Pneumonie bei Vorliegen von Lungenmetastasen). An Hirnmetastasen verstarben 116 von 232 Patienten (50%) nach einer Ganzhirnbestrahlung mit 5 x 4 Gy sowie 114 von 210 Patienten (54%) nach einer Ganzhirnbestrahlung mit 10 x 3 Gy.

IV.1.1. Univariate Analyse

Der Einfluss der insgesamt acht möglichen Prognosefaktoren auf das Gesamtüberleben wurde zunächst in Form einer univariaten Analyse untersucht.

Das Fraktionierungsschema (5 x 4 Gy versus 10 x 3 Gy) war in der univariaten Analyse nicht signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert ($P = 0,29$). Ebenfalls

keinen signifikanten Einfluss hatte das Intervall zwischen der Erstdiagnose der Tumorerkrankung und dem Zeitpunkt der Ganzhirnbestrahlung ($P = 0,52$).

Hingegen zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Überlebensvorteil für jüngere Patienten (Alter ≤ 60 Jahre, $P < 0,001$), für Patienten mit einem vergleichsweise guten Allgemeinzustand (Karnofsky-Index ≥ 70 , $P < 0,001$), für Patienten ohne extrazerebrale Metastasen ($P < 0,001$) und für Patienten der RPA-Klasse 1 ($P < 0,001$). Ein deutlicher Trend für ein besseres Gesamtüberleben wurde für Patientinnen mit einem Mammakarzinom ($P = 0,052$) und generell für Frauen ($P = 0,06$) beobachtet.

Die Ergebnisse der univariaten Analyse für das Gesamtüberleben werden in den Tabellen IV.1. bis IV.8. und Abbildungen IV.1. bis IV.8. auf den nachfolgenden Seiten zusammenfassend dargestellt.

Tabelle IV.1. Fraktionierungsschemata: Das Fraktionierungsschema (5 x 4 Gy versus 10 x 3 Gy) hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
5 x 4 Gy (n=232)	24	11	0,29
10 x 3 Gy (n=210)	27	12	

Abbildung IV.1. Fraktionierungsschemata: Vergleich für das Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven).

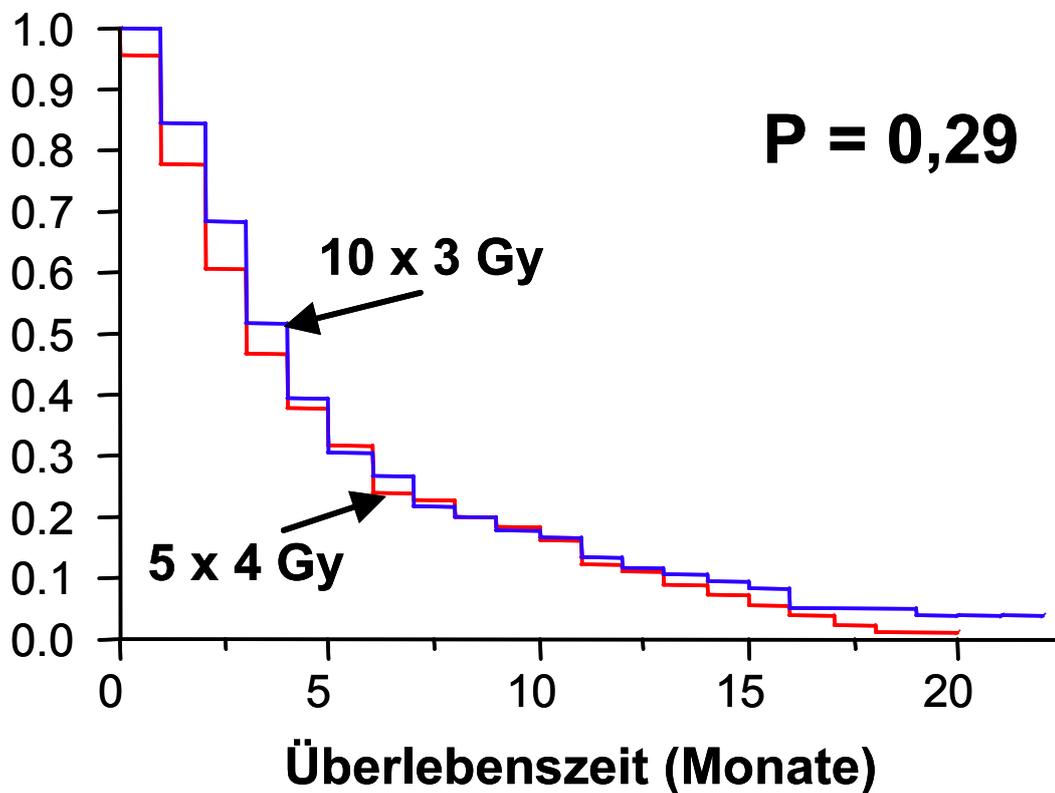


Tabelle IV.2. Altersgruppen: Das Alter (≤ 60 Jahre versus ≥ 61 Jahre) hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
≤ 60 Jahre (n=222)	32	17	<0,001
≥ 61 Jahre (n=220)	18	4	

Abbildung IV.2. Altersgruppen: Vergleich für das Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven).

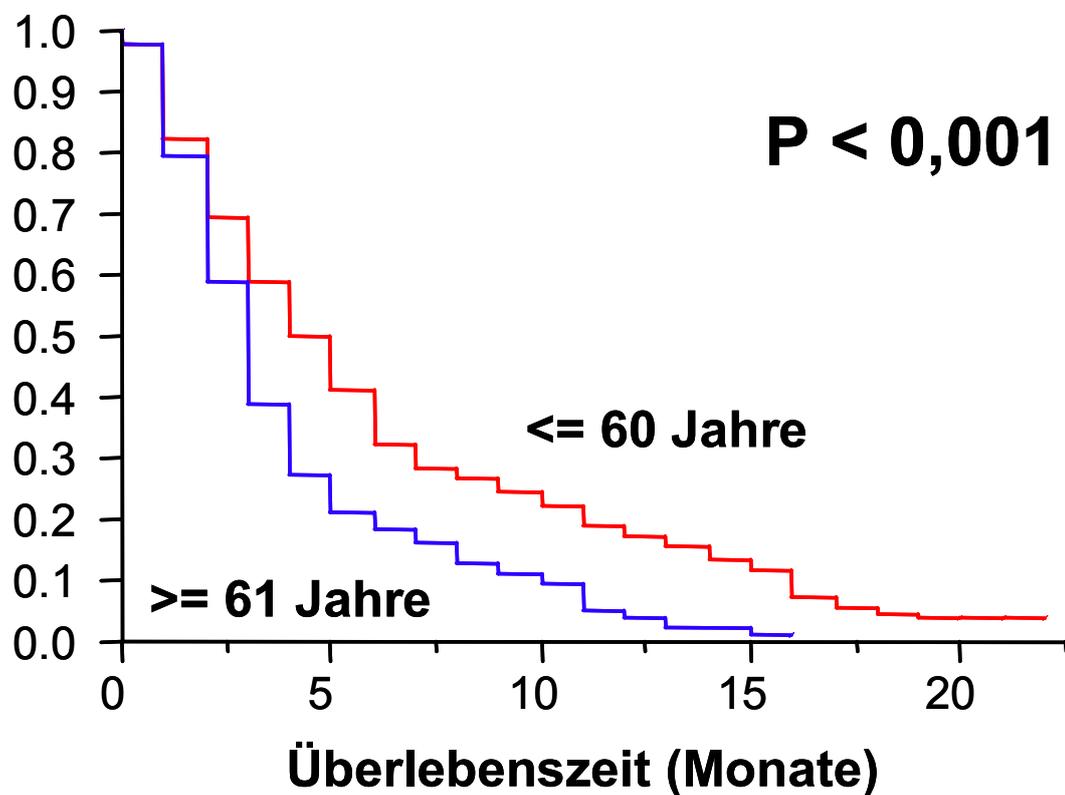


Tabelle IV.3. Geschlecht: Das Geschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
Frauen (n=225)	29	15	0,06
Männer (n=217)	21	8	

Abbildung IV.3. Geschlecht: Vergleich für das Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven).

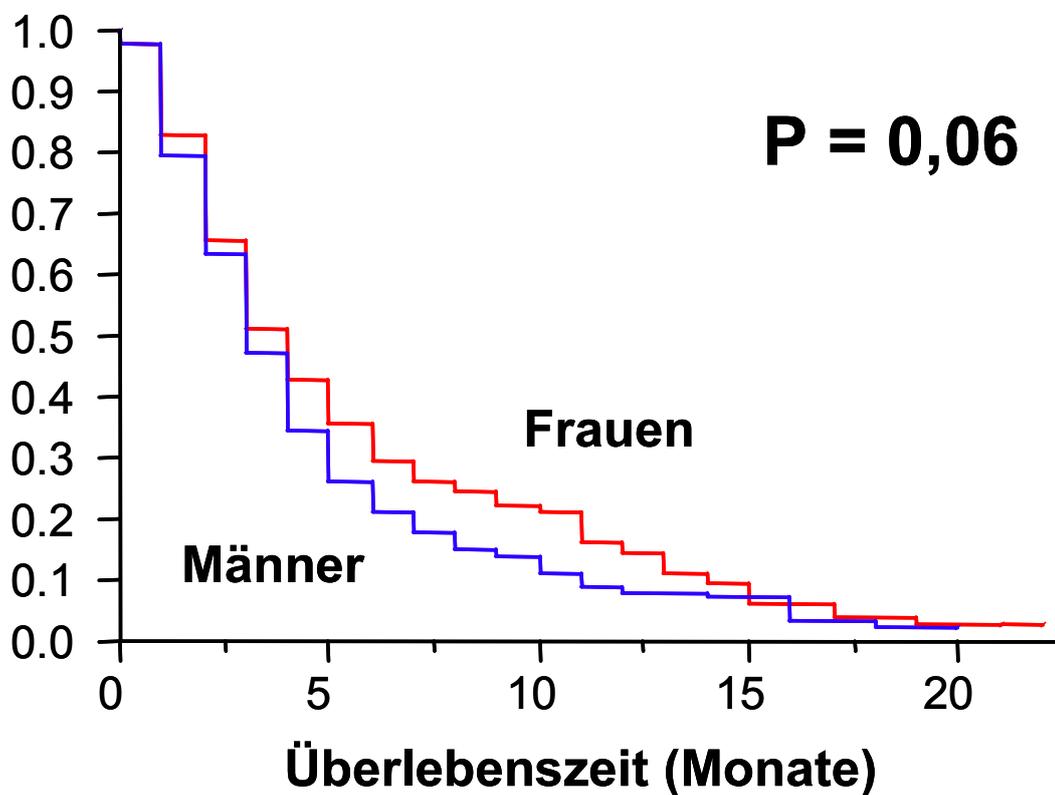


Tabelle IV.4. Karnofsky-Index: Der Karnofsky-Index (KI < 70 versus KI ≥ 70) hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
KI < 70 (n=229)	6	2	
KI ≥ 70 (n=213)	46	22	<0,001

Abbildung IV.4. Karnofsky-Index: Vergleich für das Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven).

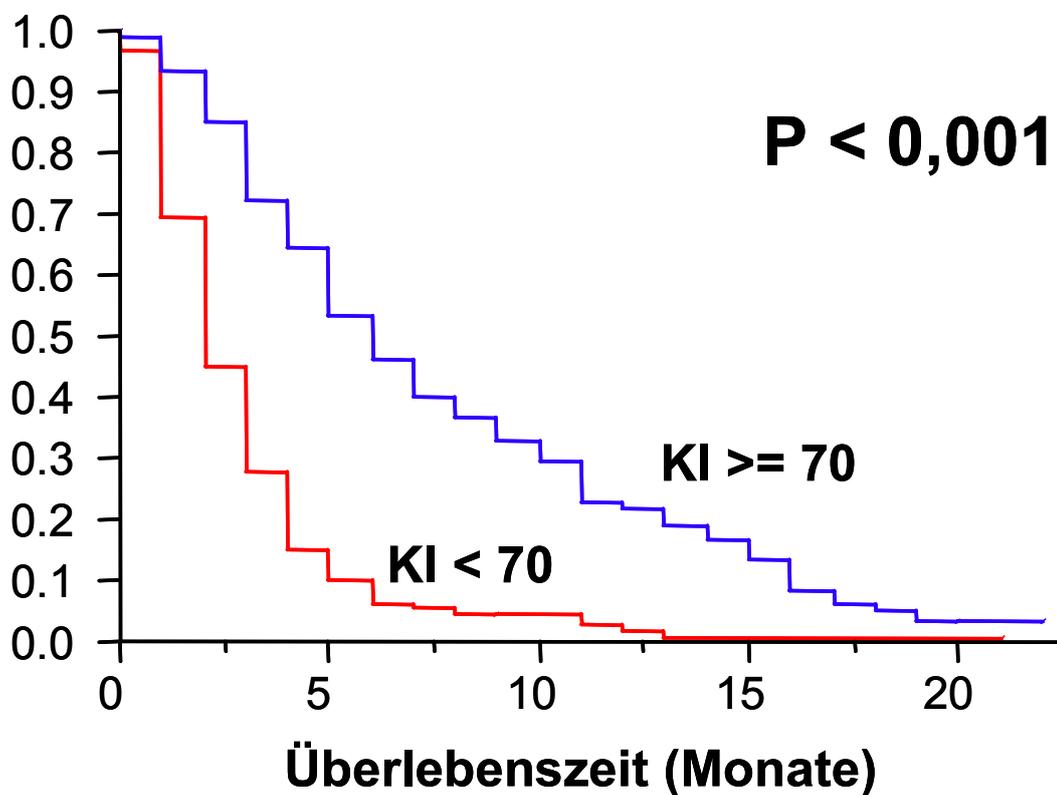


Tabelle IV.5. Primärtumoren: Der Primärtumor (Mamma-Ca versus Bronchial-Ca versus andere) hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
Mamma-Ca (n=91)	35	18	0,052
Bronchial-Ca (n=208)	24	12	
Andere (n=143)	21	5	

Abbildung IV.5. Primärtumoren: Vergleich für das Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven).

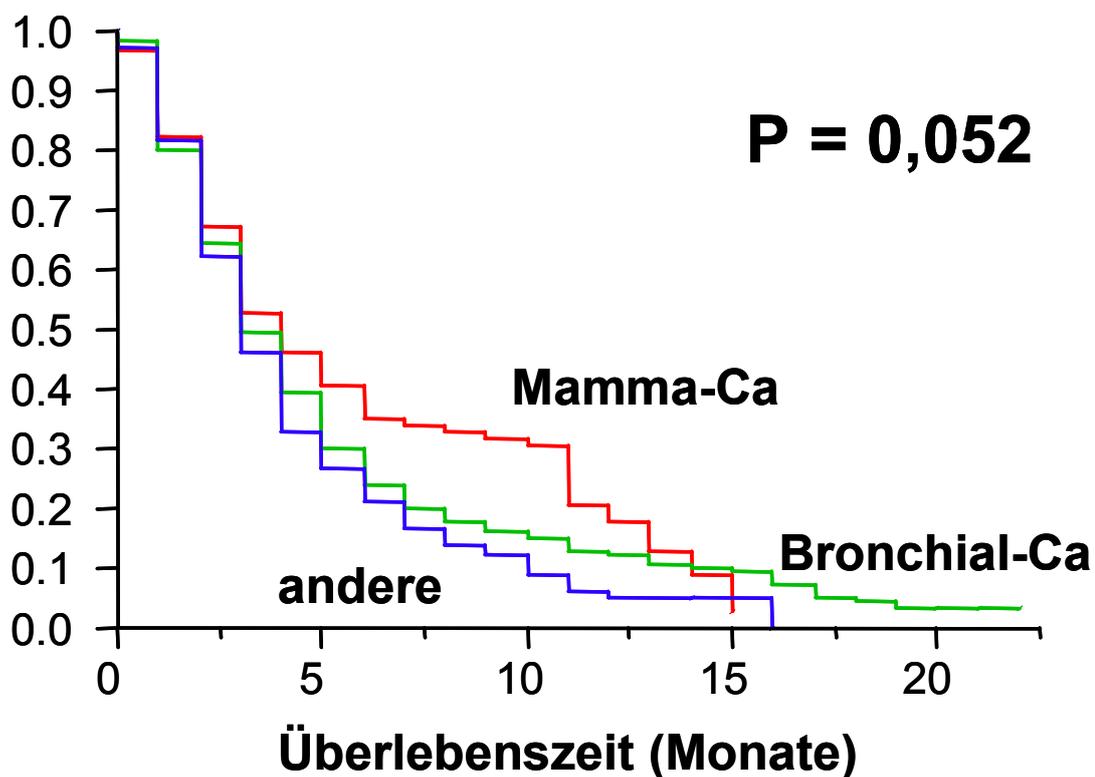


Tabelle IV.6. Extrazerebrale Metastasen: Das Vorliegen extrazerebraler Metastasen hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
Nein (n=116)	42	20	<0,001
Ja (n=326)	19	8	

Abbildung IV.6. Extrazerebrale Metastasen: Vergleich für das Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven).

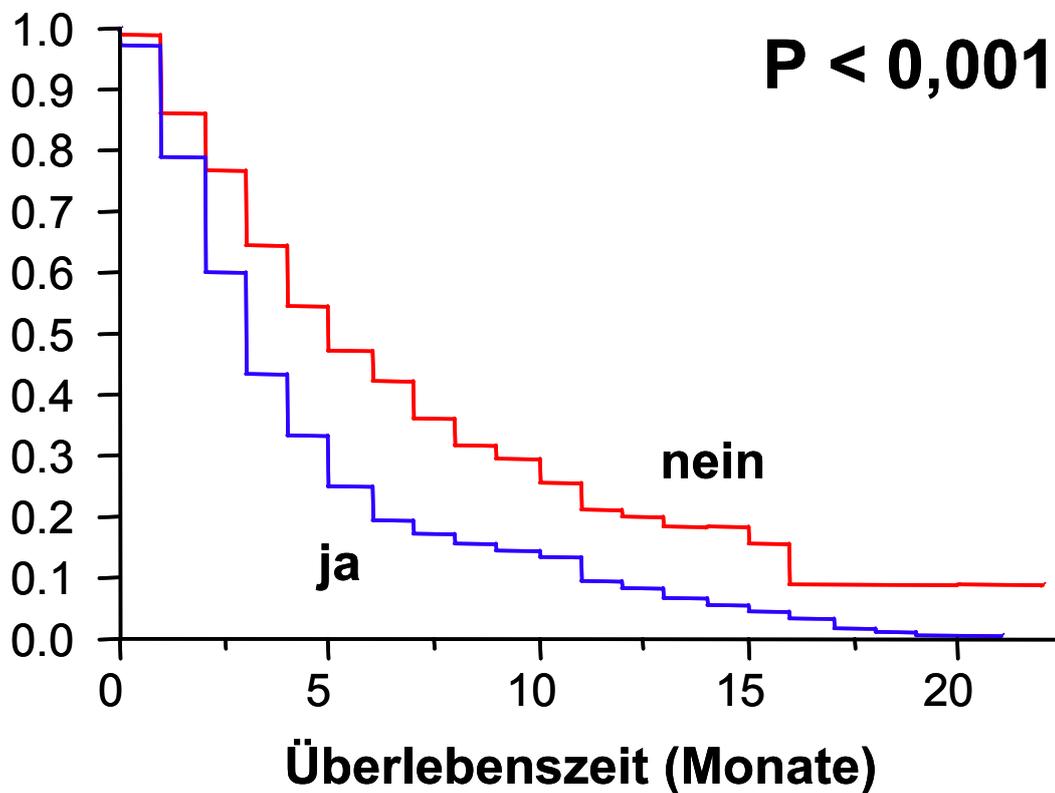


Tabelle IV.7. Intervall zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung und Ganzhirnbestrahlung: Das Intervall (≤ 8 Monate versus > 8 Monate) hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
≤ 8 Monate (n=222)	26	13	0,52
> 8 Monate (n=220)	24	10	

Abbildung IV.7. Intervall zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung und Ganzhirnbestrahlung: Vergleich für das Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven).

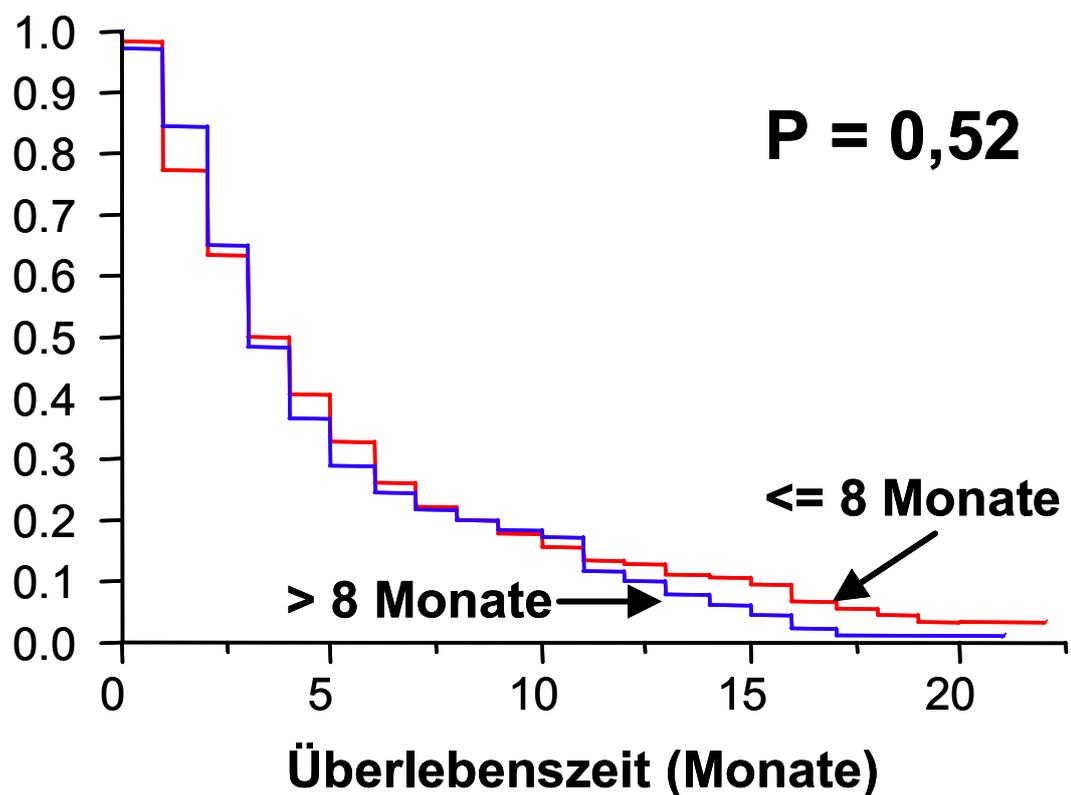
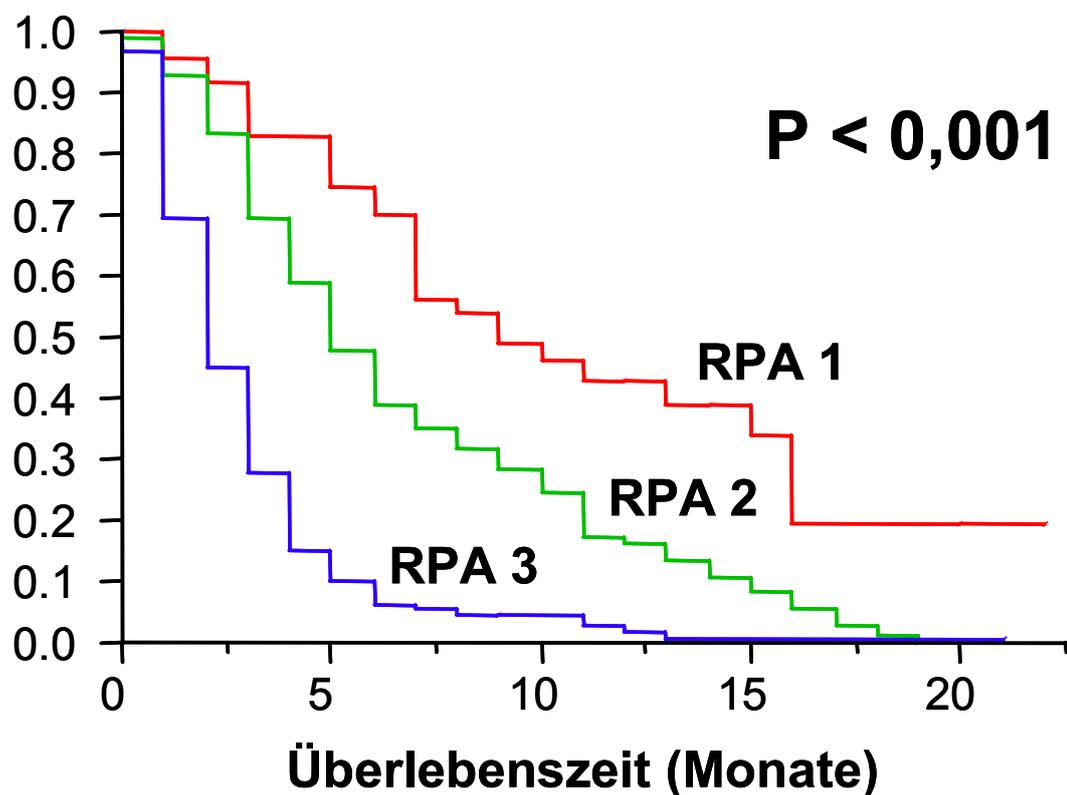


Tabelle IV.8. RPA-Klassen: Die RPA-Klasse (1 versus 2 versus 3) hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
RPA 1 (n=47)	70	43	<0,001
RPA 2 (n=166)	39	16	
RPA 3 (n=229)	6	2	

Abbildung IV.8. RPA-Klassen: Vergleich für das Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven).



IV.1.2. Multivariate Analyse

In die multivariate Analyse wurden die Prognosefaktoren eingeschlossen, die in der univariaten Analyse signifikant ($P < 0.05$) waren oder einen deutlichen Trend aufwiesen ($P \leq 0,06$). Da die Prognosefaktoren Alter, Karnofsky-Index und extrazerebrale Metastasen in die RPA-Klasse eingehen und diese Faktoren sich somit gegenseitig beeinflussen würden („confounding variables“), wurden zwei multivariate Analysen durchgeführt, eine Analyse mit RPA-Klasse und ohne Alter, Karnofsky-Index und extrazerebrale Metastasen sowie eine zweite Analyse ohne RPA-Klasse und mit den drei übrigen Faktoren.

Tabelle IV.9. Multivariate Analyse inklusive RPA-Klasse

Prognosefaktor	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Geschlecht	1,16	0,93 – 1,43	0,19
Primärtumor	1,03	0,89 – 1,20	0,66
RPA-Klasse	2,36	2,00 – 2,81	<0,001

Tabelle IV.10. Multivariate Analyse inklusive der Faktoren Alter, Karnofsky-Index und extrazerebrale Metastasen

Prognosefaktor	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Alter	1,42	1,26 – 1,77	0,001
Geschlecht	1,14	0,91 – 1,41	0,26
Karnofsky-Index	2,13	1,15 – 3,83	0,015
Primärtumor	1,01	0,87 – 1,18	0,26
Extrazerebrale Metastasen	1,48	1,12 – 1,99	0,005

IV.2. Lokale Kontrolle

In der gesamten Serie kam es in der Nachbeobachtungszeit bei 248 der 442 Patienten (56%) zu einem intrazerebralen Rezidiv oder Progress nach einem medianen Intervall von 3 Monaten (Spannweite: 0 bis 16 Monate). Von den 232 Patienten, die eine Ganzhirnbestrahlung mit 5 x 4 Gy erhalten hatten, kam es bei 112 Patienten (48%) nach median 3 Monaten (Spannweite: 0 bis 16 Monate) zu einem intrazerebralen Rezidiv oder Progress. Nach 10 x 3 Gy wurde bei 136 von 210 Patienten (65%), ebenfalls nach median 3 Monaten (Spannweite: 0 bis 16 Monate), ein intrazerebrales Rezidiv oder Progress beobachtet. Der Einfluss des Fraktionierungsschemas und der übrigen sieben Prognosefaktoren auf die lokale Kontrolle wurde zunächst in Form einer univariaten Analyse untersucht.

IV.2.1. Univariate Analyse

Das Fraktionierungsschema (5 x 4 Gy versus 10 x 3 Gy) hatte in der univariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle ($P = 0,07$). Ebenfalls keinen signifikanten Einfluss hatten das Vorliegen extrazerebraler Metastasen ($P = 0,30$) und das Intervall zwischen der Erstdiagnose der Tumorerkrankung und dem Zeitpunkt der Ganzhirnbestrahlung ($P = 0,45$).

Hingegen gingen folgende Faktoren in der univariaten Analyse mit einer signifikant besseren lokalen Kontrolle einher: Alter ≤ 60 Jahre ($P = 0,009$), weibliches Geschlecht ($P = 0,005$), Karnofsky-Index ≥ 70 ($P < 0,001$), Vorliegen eines Mammakarzinoms ($P = 0,001$) und RPA-Klasse 1 ($P < 0,001$).

Die Ergebnisse der univariaten Analyse für die lokale Kontrolle werden in den nachfolgenden Tabellen IV.11. bis IV.18. und Abbildungen IV.9. bis IV.16. zusammenfassend dargestellt.

Tabelle IV.11. Fraktionierungsschemata: Das Fraktionierungsschema (5 x 4 Gy versus 10 x 3 Gy) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
5 x 4 Gy (n=232)	50	36	0,07
10 x 3 Gy (n=210)	37	22	

Abbildung IV.9. Fraktionierungsschemata: Vergleich für die lokale Kontrolle (Kaplan-Meier-Kurven).

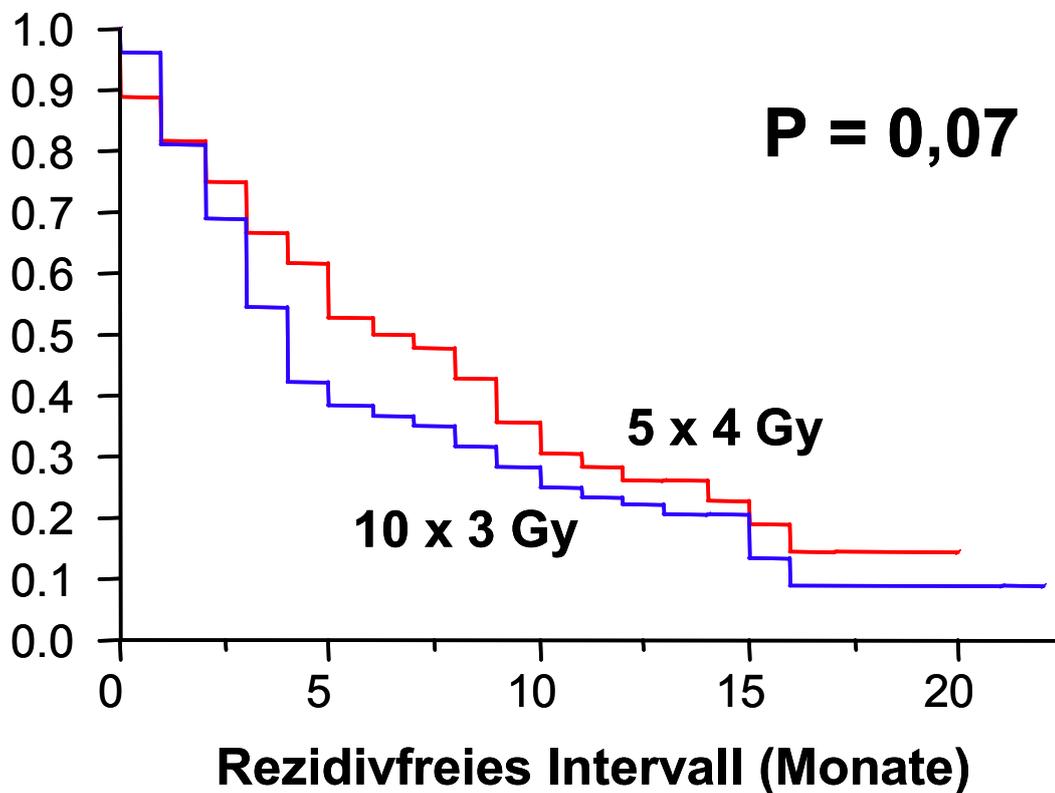


Tabelle IV.12. Altersgruppen: Das Alter (< 60 Jahre versus \geq 60 Jahre) hatte einen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
\leq 60 Jahre (n=222)	48	30	0,009
\geq 61 Jahre (n=220)	37	14	

Abbildung IV.10. Altersgruppen: Vergleich für die lokale Kontrolle (Kaplan-Meier-Kurven).

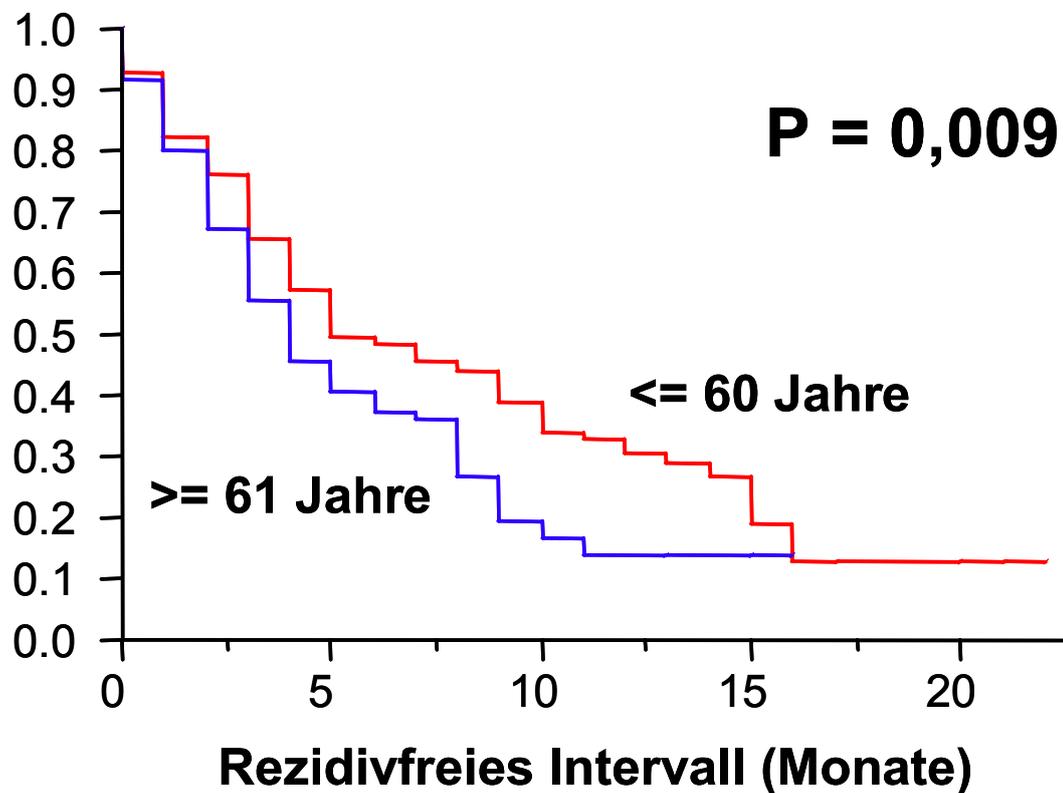


Tabelle IV.13. Geschlecht: Das Geschlecht hatte einen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
Frauen (n=225)	51	33	0,005
Männer (n=217)	34	15	

Abbildung IV.11. Geschlecht: Vergleich für die lokale Kontrolle (Kaplan-Meier-Kurven).

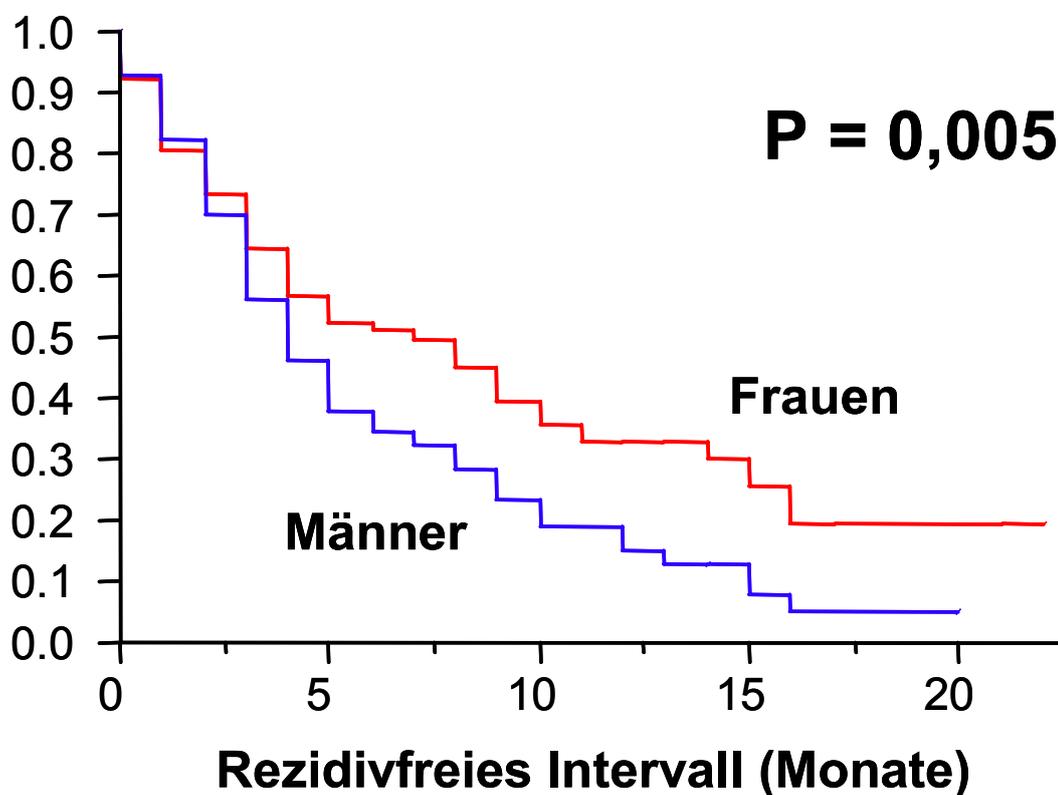


Tabelle IV.14. Karnofsky-Index: Der Karnofsky-Index (KI < 70 versus KI ≥ 70) hatte einen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
Karnofsky < 70 (n=229)	18	3	<0,001
Karnofsky ≥ 70 (n=213)	63	39	

Abbildung IV.12. Karnofsky-Index: Vergleich für die lokale Kontrolle (Kaplan-Meier-Kurven).

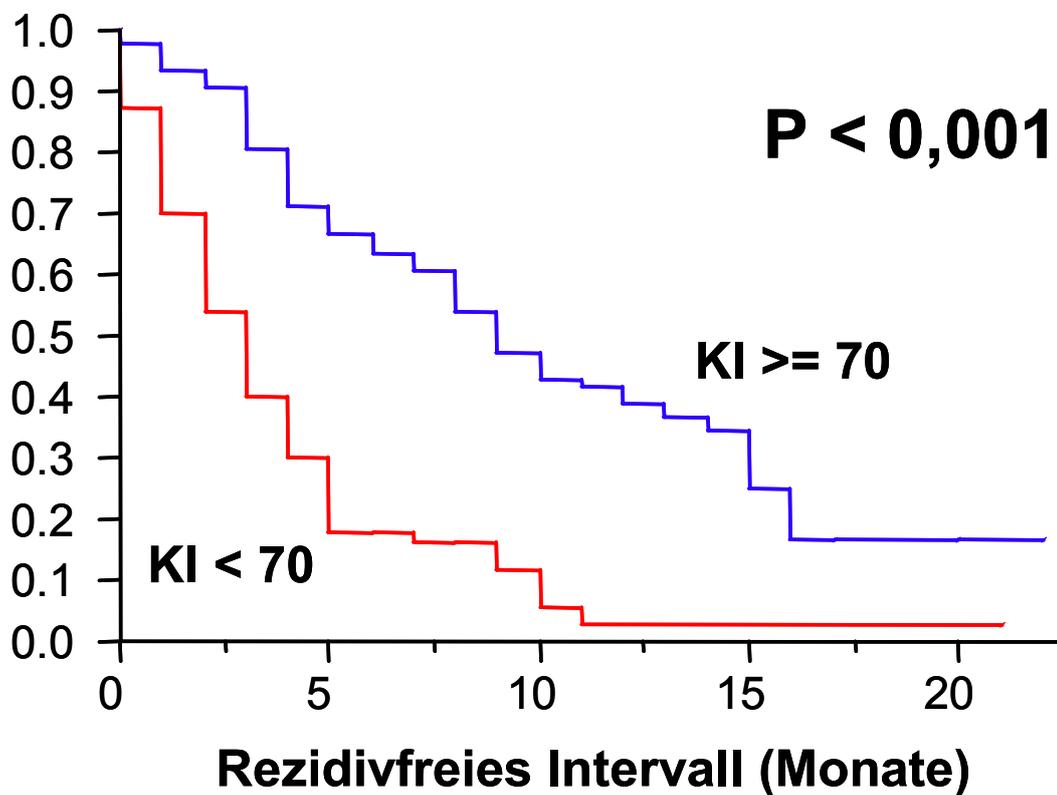


Tabelle IV.15. Primärtumoren: Der Primärtumor (Mamma-Ca versus Bronchial-Ca versus andere) hatte einen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
Mamma-Ca (n=91)	64	41	0,001
Bronchial-Ca (n=208)	43	24	
Andere (n=143)	29	13	

Abbildung IV.13. Primärtumoren: Vergleich für die lokale Kontrolle (Kaplan-Meier-Kurven).

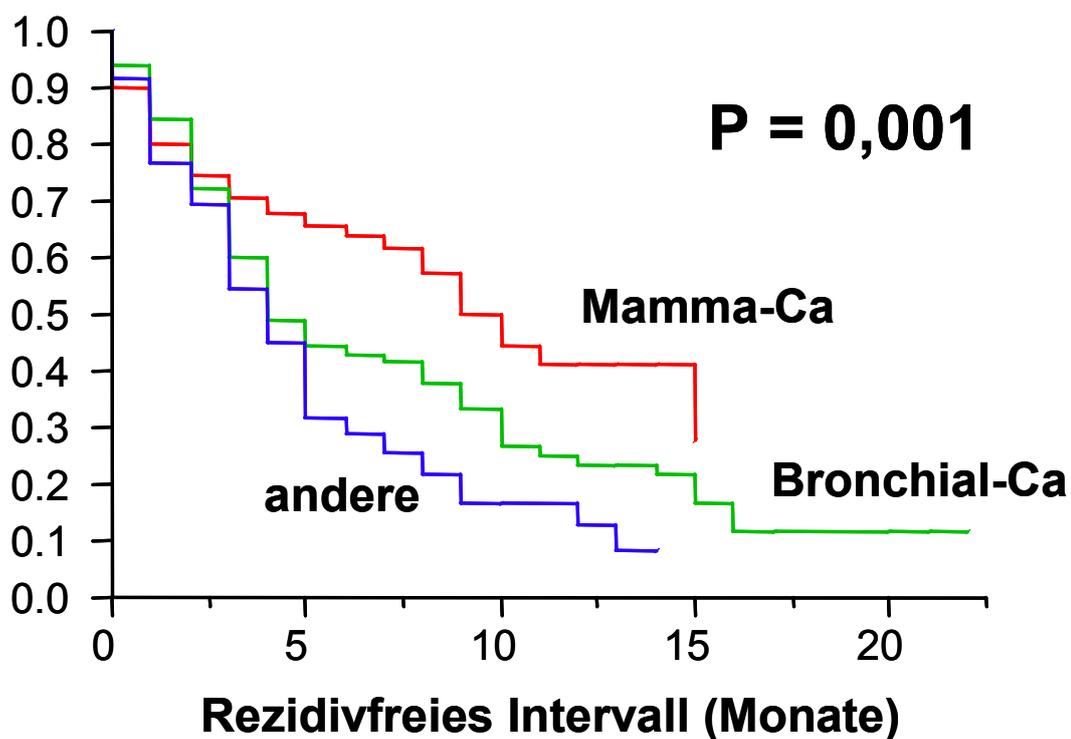


Tabelle IV.16. Extrazerebrale Metastasen: Das Vorliegen extrazerebraler Metastasen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
Nein (n=116)	46	26	0,30
Ja (n=326)	39	22	

Abbildung IV.14. Extrazerebrale Metastasen: Vergleich für die lokale Kontrolle (Kaplan-Meier-Kurven)

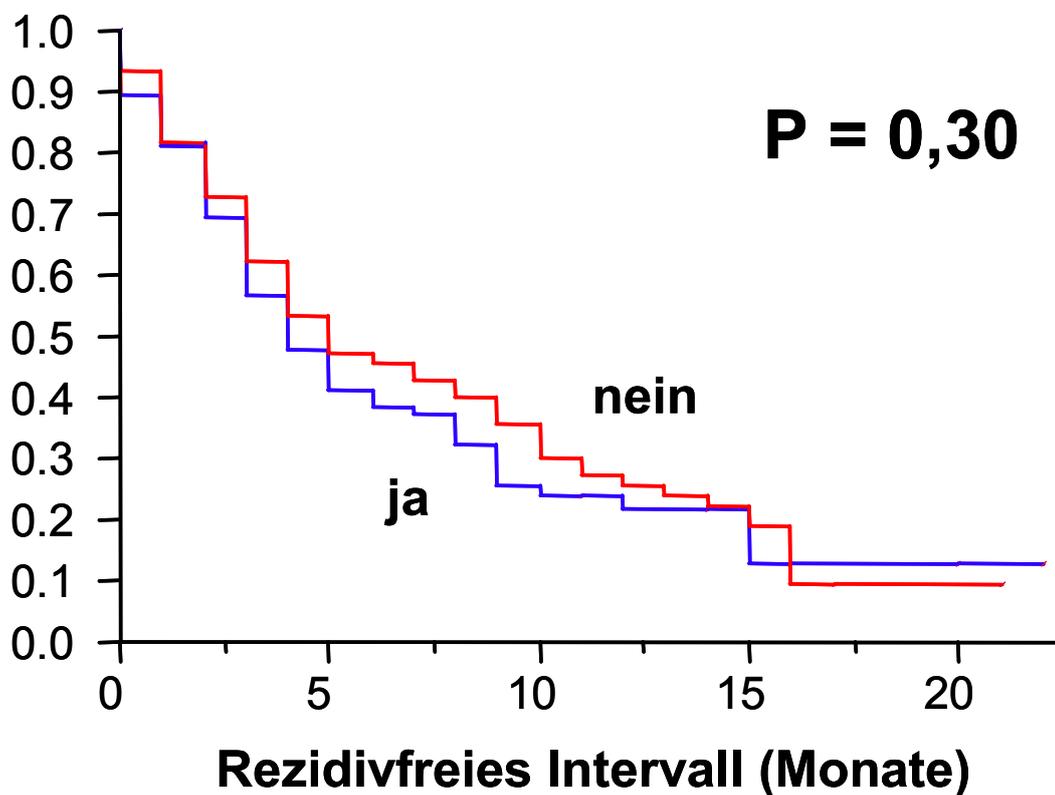


Tabelle IV.17. . Intervall zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung und Ganzhirnbestrahlung: Das Intervall (≤ 8 Monate versus > 8 Monate) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
≤ 8 Monate (n=222)	40	22	0,45
> 8 Monate (n=220)	47	26	

Abbildung IV.15. Intervall zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung und Ganzhirnbestrahlung: Vergleich für die lokale Kontrolle (Kaplan-Meier-Kurven).

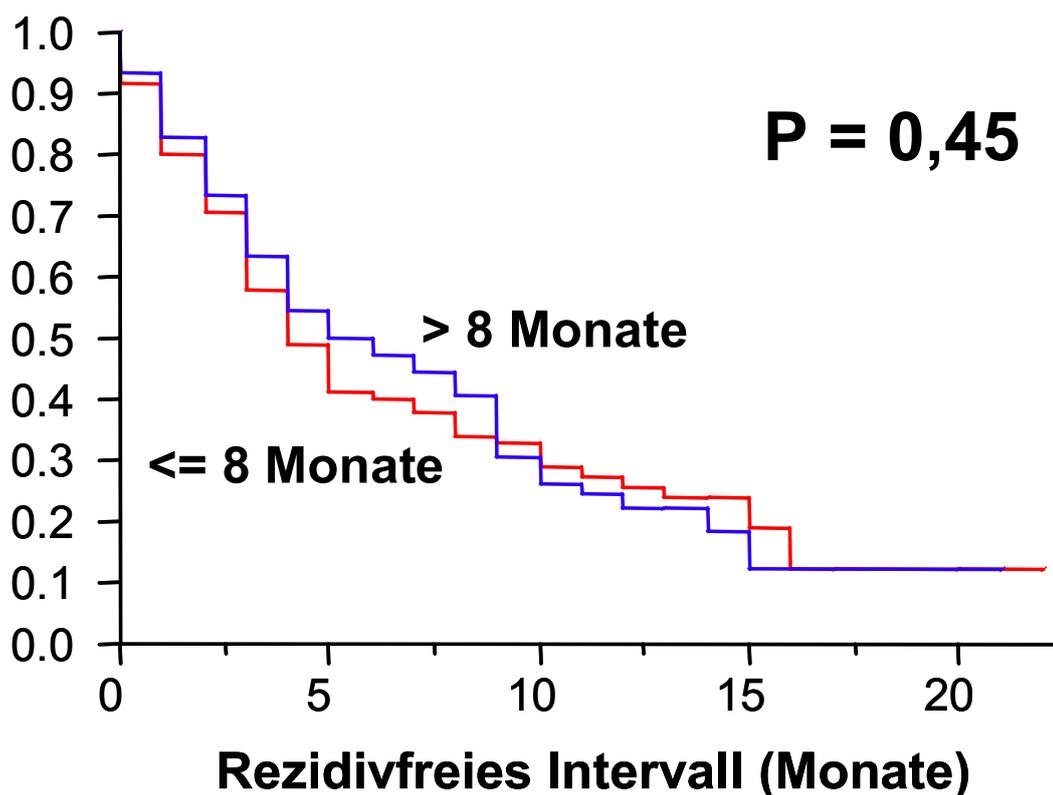
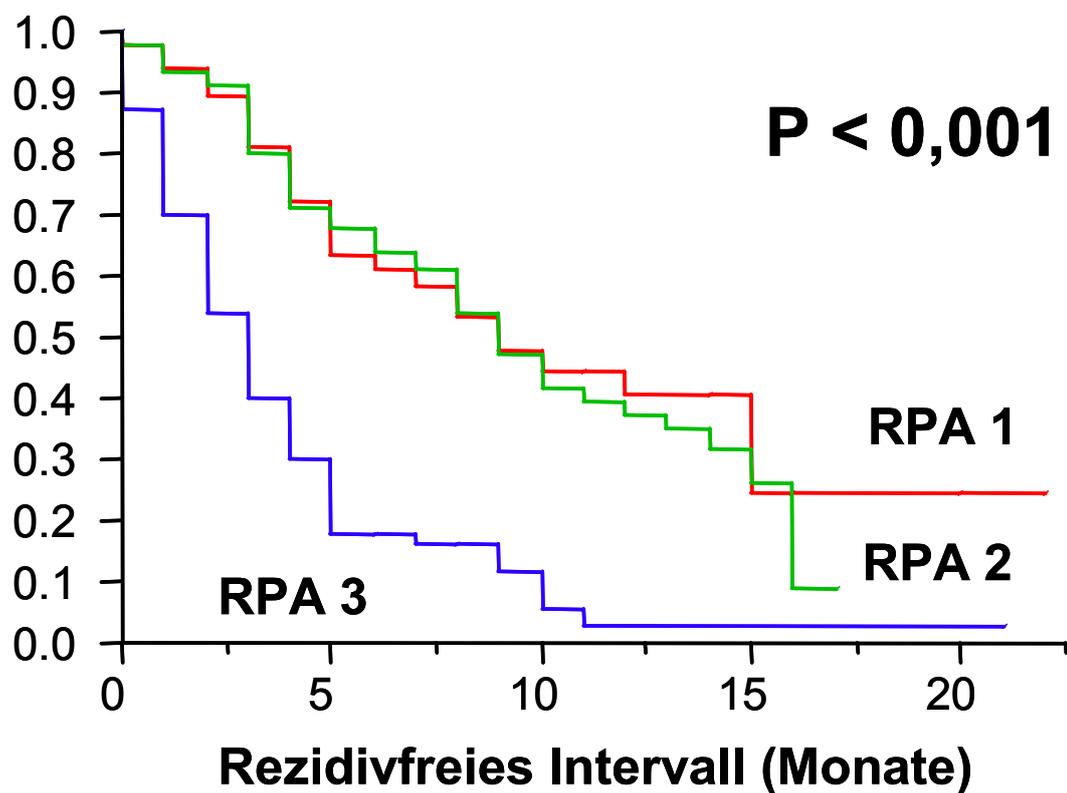


Tabelle IV.18. RPA-Klassen: Die RPA-Klasse (1 versus 2 versus 3) hatte einen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
RPA 1 (n=47)	64	40	<0,001
RPA 2 (n=166)	61	37	
RPA 3 (n=229)	18	3	

Abbildung IV.16. RPA-Klassen: Vergleich für die lokale Kontrolle (Kaplan-Meier-Kurven).



IV.2.2. Multivariate Analyse

Auch in diese multivariate Analyse wurden wiederum die Prognosefaktoren eingeschlossen, die in der univariaten Analyse signifikant ($P < 0.05$) waren oder einen deutlichen Trend aufwiesen ($P \leq 0,06$). Ebenfalls wurden wiederum zwei multivariate Analysen durchgeführt, eine Analyse mit RPA-Klasse und ohne Alter, Karnofsky-Index und extrazerebrale Metastasen sowie eine zweite Analyse ohne RPA-Klasse und mit den drei übrigen Faktoren, um so genannte „confounding variables“ zu vermeiden.

Tabelle IV.19. Multivariate Analyse inklusive RPA-Klasse

Prognosefaktor	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Geschlecht	1,28	0,98 – 1,68	0,07
Primärtumor	1,23	1,01 – 1,49	0,043
RPA-Klasse	2,27	1,84 – 2,84	<0,001

Tabelle IV.20. Multivariate Analyse inklusive der Faktoren Alter, Karnofsky-Index und extrazerebrale Metastasen

Prognosefaktor	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Alter	1,26	0,97 – 1,64	0,08
Geschlecht	1,20	0,92 – 1,58	0,18
Karnofsky-Index	3,28	2,48 – 4,35	<0,001
Primärtumor	1,18	0,97 – 1,43	0.10

IV.2.3. Toxizität

Da die meisten Patienten mit multiplen Hirnmetastasen bereits vor Therapiebeginn ausgeprägte Symptome aufweisen, die denen der radiogenen Akuttoxizität oft sehr ähnlich sind, ist es in der Regel problematisch, die strahlentherapiebedingte Akuttoxizität zu ermitteln. Als radiogene Akuttoxizität wird eine Zunahme bestehender Symptome und / oder das Auftreten neuer Symptome gewertet.

Die Beschwerdesymptomatik vor Beginn der Ganzhirnbestrahlung war in den beiden verglichenen Behandlungsgruppen (5 x 4 Gy versus 10 x 3 Gy) ähnlich. Die Häufigkeit von Symptomen ist in Tabelle IV.21. dargestellt.

Tabelle IV.21. Häufigkeit von Symptomen vor der Ganzhirnbestrahlung in %.

Die P-Werte für den Vergleich der beiden Fraktionierungsschemata wurden mit dem Chi-Quadrat-Test ermittelt.

Symptom	5 x 4 Gy	10 x 3 Gy	P-Wert
Motorische Ausfälle	57%	60%	0,76
Starke Kopfschmerzen	50%	46%	0,61
Übelkeit / Erbrechen	25%	22%	0,57
Störungen der Sprache	24%	21%	0,48
Neurokognitive Störungen	22%	19%	0,63
Zerebrale Krampfanfälle	9%	12%	0,35
Störungen des Visus	10%	8%	0,63

Die Rate relevanter radiogener Akuttoxizität (Grad 3 nach den Common Toxicity Criteria, Version 2.0; Grad 3 = „stark, ausgeprägt“) (Trotti, Byhardt, Stetz et al. 2000) betrug 9% bei den Patienten, die eine Ganzhirnbestrahlung mit 5 x 4 Gy erhielten und 6% bei den Patienten, die eine Ganzhirnbestrahlung mit 10 x 3 Gy erhielten ($P = 0,35$, ermittelt mit dem Chi-Quadrat-Test). Der tägliche Bedarf an Dexamethason betrug median 24 mg bei Behandlung mit 5 x 4 Gy und median 20 mg bei Behandlung mit 10 x 3 Gy.

Die radiogene Spättoxizität konnte in der vorliegenden Arbeit nicht zuverlässig ermittelt werden. Die Evaluation der radiogenen Spättoxizität nach einer Ganzhirnbestrahlung ist generell sehr problematisch und in der Regel nicht ausreichend sicher möglich. Es ist zumeist sehr schwierig, die radiogene Spättoxizität von anderen Faktoren wie einem intrazerebralen Rezidiv, so genannten paraneoplastischen Syndromen, metabolischen Störungen durch extrakranielle Metastasen, anderen neurologischen Erkrankungen und nicht zuletzt auch natürlichen Alterungsprozessen, die in der Regel mit einer Verschlechterung neurokognitiver Funktionen einhergehen, zu unterscheiden (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).

IV.2.4. Subgruppen-Analysen der RPA-Klassen für das Gesamtüberleben

In der Literatur wurde gezeigt, dass die RPA-Klasse signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert ist (Gaspar, Scott, Rotman et al., 1997). In einer Subgruppen-Analyse wurden die beiden Fraktionierungsschemata 5 x 4 Gy und 10 x 3 Gy in jeder der drei RPA-Klassen separat für das Gesamtüberleben miteinander verglichen. In keiner der drei RPA-Klassen zeigte sich ein signifikanter Vorteil für eines der beiden Fraktionierungsschemata. Die Ergebnisse sind in der Tabelle IV.22. sowie in den Abbildungen IV.17., IV.18. und IV.19. dargestellt.

Tabelle IV.22. Separater Vergleich der beiden Fraktionierungsschemata für das Gesamtüberleben in jeder der drei RPA-Klassen.

	nach 6 Monaten (%)	nach 12 Monaten (%)	P
RPA-Klasse 1			
5 x 4 Gy (n=21)	71	42	
10 x 3 Gy (n=26)	69	42	0,92
RPA-Klasse 2			
5 x 4 Gy (n=86)	39	17	
10 x 3 Gy (n=80)	39	14	0,76
RPA-Klasse 3			
5 x 4 Gy (n=125)	6	1	
10 x 3 Gy (n=104)	7	2	0,22

Abbildung IV.17. Separater Vergleich der Fraktionierungsschemata 5 x 4 Gy und 10 x 3 Gy für das Gesamtüberleben bei den Patienten der RPA-Klasse 1.

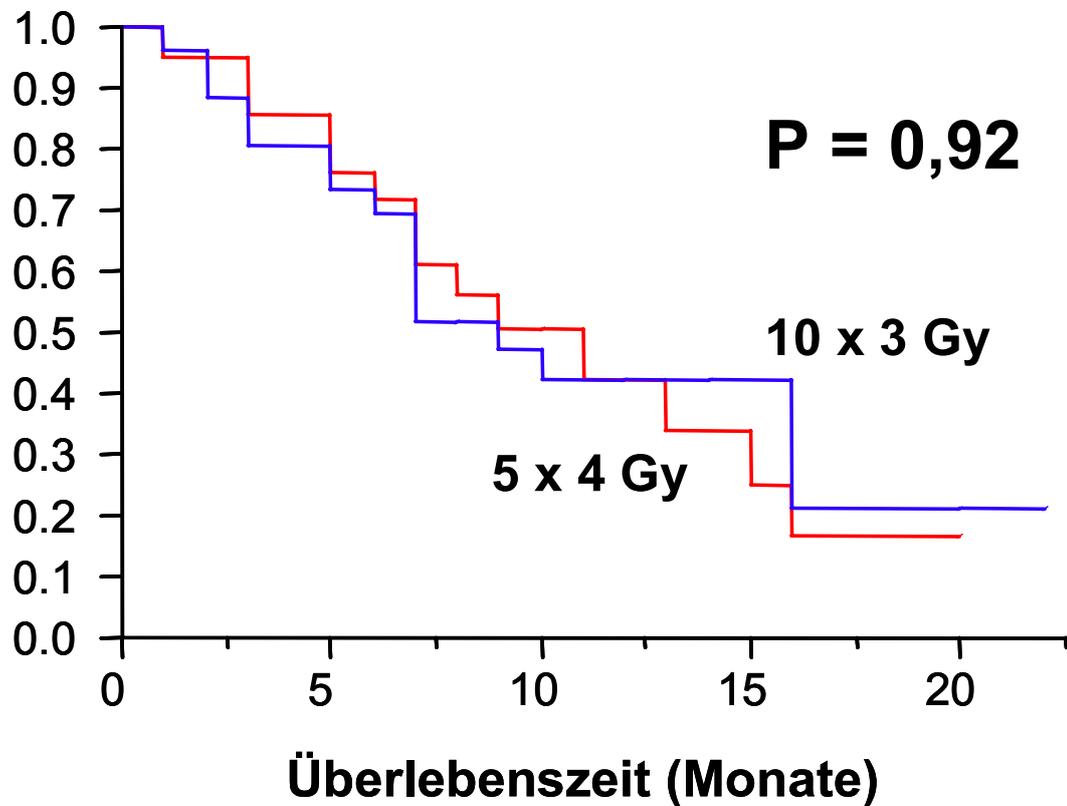


Abbildung IV.18. Separater Vergleich der Fraktionierungsschemata 5 x 4 Gy und 10 x 3 Gy für das Gesamtüberleben bei den Patienten der RPA-Klasse 2.

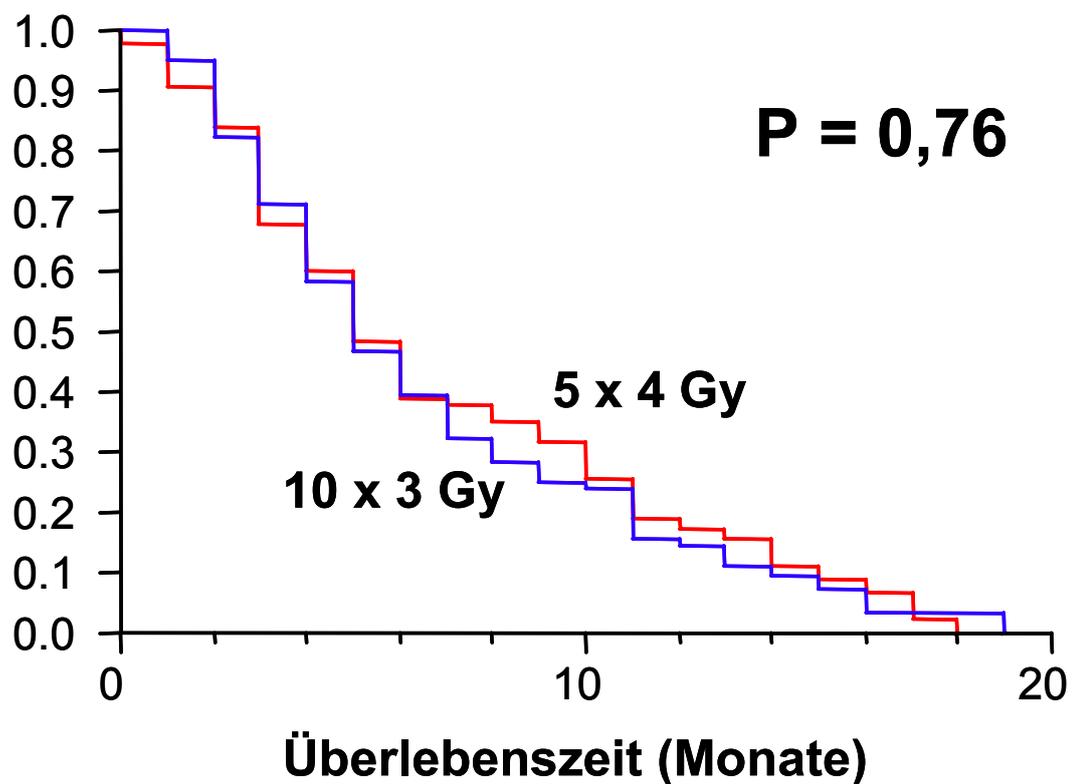
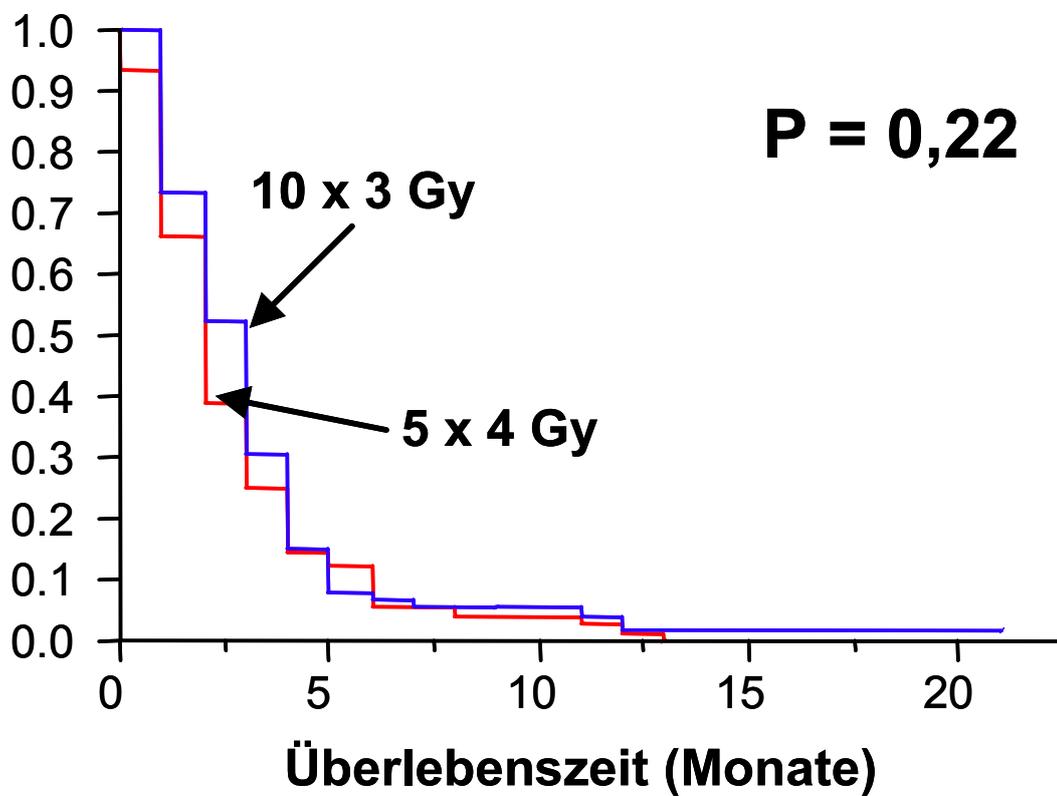


Abbildung IV.19. Separater Vergleich der Fraktionierungsschemata 5 x 4 Gy und 10 x 3 Gy für das Gesamtüberleben bei den Patienten der RPA-Klasse 3.



V. DISKUSSION

Hirnmetastasen kommen bei bis zu 40% aller Tumorpatienten vor (Greenberg, Chandler und Sandler, 1999; Wen, Black und Loeffler, 2001; Mehta und Tremont-Lukats, 2004). Liegen multiple (mehr als 3) Hirnmetastasen vor, stellt die alleinige Ganzhirnbestrahlung in palliativer Intention zumeist die Therapie der Wahl dar. Eine Ganzhirnbestrahlung führt bei etwa 80 % der Patienten zu einer Rückbildung der bestehenden, zumeist neurologischen Symptomatik und damit zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. Das weltweit am häufigsten verwendete Fraktionierungsschema bei der Ganzhirnbestrahlung ist 10 x 3 Gy in 2 Wochen (Greenberg, Chandler und Sandler, 1999; Wen, Black und Loeffler, 2001; Mehta und Tremont-Lukats, 2004). Angesichts der oft äußerst schlechten Überlebensprognose von Patienten mit multiplen Hirnmetastasen wäre ein Fraktionierungsschema mit kürzerer Gesamtbehandlungszeit wie zum Beispiel 5 x 4 Gy in 1 Woche zu bevorzugen, vorausgesetzt, es ist ähnlich effektiv wie 10 x 3 Gy. Die vorliegende Arbeit vergleicht das „Standard-Regime“ 10 x 3 Gy mit dem Kurzzeit-Regime 5 x 4 Gy für die Endpunkte Gesamtüberleben und lokale Kontrolle sowie für die radiogene Akuttoxizität.

Man würde vermuten, dass das Fraktionierungsschema 5 x 4 Gy weniger effektiv ist als 10 x 3 Gy, da die Gesamtdosis deutlich niedriger ist (20 Gy versus 30 Gy). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten allerdings, dass sich die beiden Fraktionierungsschemata weder im Hinblick auf das Gesamtüberleben und die lokale Kontrolle, noch im Hinblick auf die Akuttoxizität signifikant voneinander unterscheiden.

Wenn man zwei Fraktionierungsschemata miteinander vergleicht, so muss man berücksichtigen, dass die biologische Wirkung einer Strahlentherapie nicht nur von

der Gesamtdosis, sondern auch von der Dosis pro Fraktion (Einzeldosis) abhängt. Um Fraktionierungsschemata mit unterschiedlicher Gesamtdosis und unterschiedlicher Einzeldosis miteinander vergleichen zu können, wird allgemein die so genannte EQD2 (Equivalent Dose in 2 Gy Fractions) verwendet. Die EQD2 berücksichtigt sowohl die Gesamtdosis als auch die Einzeldosis einer Strahlentherapie. Die EQD2 wird mit Hilfe 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). In der Formel steht D 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 letale Zellschädigung wird ein Wert von 10 Gy angenommen. Somit betragen die EQD2-Werte für die in dieser Arbeit untersuchten beiden Fraktionierungsschemata 23,3 Gy (5 x 4 Gy) und 32,5 Gy (10 x 3 Gy) (Barendsen, 1982; Joiner und Van der Kogel, 1997). Trotz der geringeren EQD2 war das Fraktionierungsschema 5 x 4 Gy dem Schema 10 x 3 Gy im Hinblick auf die Endpunkte Gesamtüberleben und lokaler Kontrolle nicht signifikant unterlegen.

Da sich die drei RPA-Klassen hinsichtlich des Gesamtüberlebens deutlich unterscheiden, wäre es denkbar, dass Patienten einer bestimmten RPA-Klasse von einem der beiden verglichenen Fraktionierungsschemata überhaupt oder besonders profitieren könnten. Um diese Fragestellung gezielt zu untersuchen, wurden die beiden Fraktionierungsschemata (5 x 4 Gy versus 10 x 3 Gy) separat

in jeder der drei RPA-Klassen für das Gesamtüberleben miteinander verglichen. In keiner der drei RPA-Klassen zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für eines der beiden Fraktionierungsschemata. Insgesamt müssen die beiden Fraktionierungsschemata also als ähnlich effektiv angesehen werden.

Auch die Akuttoxizität war in den beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Was die Spättoxizität betrifft, so war ein Vergleich der beiden Gruppen nicht mit ausreichender Sicherheit möglich. Die radiogene Spättoxizität konnte nicht zuverlässig ermittelt werden. Es ist in der Regel schwierig, die radiogene Spättoxizität von anderen Faktoren wie einem intrazerebralen Rezidiv, anderen durch die Tumorerkrankung verursachten Störungen und anderen Erkrankungen zu unterscheiden (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). Bei der vorliegenden Arbeit kam erschwerend hinzu, dass die potentielle radiogene Spättoxizität bei den Patienten aus den Niederlanden und der Tschechischen Republik häufig nur unzureichend erfasst wurde.

Was die Rate an neurokognitiven Defiziten betrifft, so beobachteten deAngelis et al. (DeAngelis, Delattre und Posner, 1989) in einer retrospektiven Serie neurokognitive Störungen bis hin zur Demenz bei 2% bis 5% der Patienten, die bei multiplen Hirnmetastasen eine Ganzhirnbestrahlung mit Gesamtdosen von 25 Gy bis 39 Gy und Einzeldosen von 3 Gy bis 6 Gy erhalten hatten. Angesichts dieser Daten erscheint es sinnvoll, bei Patienten mit vergleichsweise guter Überlebensprognose ein Fraktionierungsschema mit Einzeldosen von maximal 3 Gy (besser sogar < 3 Gy) zu verwenden, da diese Patienten lange genug leben, um strahlentherapiebedingte neurokognitive Störungen erleben zu können.

Hingegen sollten Patienten mit vergleichsweise schlechter Überlebensprognose eine Ganzhirnbestrahlung mit 5 x 4 Gy erhalten, da dieses Fraktionierungsschema gemäß der vorliegenden Arbeit ähnlich effektiv ist wie 10 x 3 Gy, aber aufgrund der kürzeren Gesamtbehandlungszeit eine geringere Belastung für die häufig stark kompromittierten Patienten darstellt. Allerdings ist bei der Interpretation der Daten dieser Arbeit das retrospektive Studiendesign zu berücksichtigen. Retrospektive Studien beinhalten immer ein Risiko für einen Selektionsbias. Die Tatsache, dass die übrigen potentiellen Prognosefaktoren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich verteilt waren, führt allerdings zu einer deutlichen Reduktion des Risikos für einen solchen Bias.

Neben dem Fraktionierungsschema wurden 7 weitere mögliche Prognosefaktoren im Hinblick auf einen potentiellen Einfluss auf das Gesamtüberleben und die lokale Kontrolle untersucht. In der multivariaten Analyse war ein besseres Gesamtüberleben mit jüngerem Alter, besserem Allgemeinzustand, Nicht-Vorhandensein extrakranieller Metastasen und der RPA-Klasse 1 assoziiert. Diese Ergebnisse entsprechen den Daten von Gaspar et al., in deren Arbeit sich das Alter, der Karnofsky-Index und die Kontrolle des Primärtumors und extrakranieller Metastasen als die wesentlichsten Prognosefaktoren für das Überleben nach Ganzhirnbestrahlung von Hirnmetastasen herausstellten (Gaspar, Scott, Rotman et al., 1997).

Was die lokale Kontrolle betrifft, so war neben dem Karnofsky-Index und der RPA-Klasse auch die Art des Primärtumors in der entsprechenden multivariaten Analyse signifikant. Patientinnen mit einem Mammakarzinom hatten eine bessere Prognose als Patienten / -innen mit einem Bronchialkarzinom oder anderen Primärtumoren. Dieses Ergebnis überrascht nicht, denn es ist allgemein bekannt,

dass das Mammakarzinom in der metastasierten Situation eine bessere Prognose hat als zum Beispiel das Bronchialkarzinom (Bunn, Nugent und Matthews, 1978; Sundstrom, Minn, Lertola et al., 1998).

Prognosefaktoren sind bei der Behandlung multipler Hirnmetastasen von besonderer Bedeutung, da sie die Auswahl des am besten geeigneten Fraktionierungsschemas für den individuellen Patienten deutlich erleichtern können.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich bei der Ganzhirnbestrahlung von multiplen Hirnmetastasen mit dem Fraktionierungsschema 5 x 4 Gy in 1 Woche ähnliche Raten für das Gesamtüberleben und für die lokale intrazerebrale Kontrolle erzielen lassen wie mit dem weltweit am häufigsten verwendeten Schema 10 x 3 Gy, und das bei vergleichbarer Akuttoxizität. Die Spättoxizität konnte in der vorliegenden Arbeit nicht in adäquater Weise untersucht werden. Gemäß der vorliegenden Literatur geht eine höhere Einzeldosis mit ≥ 3 Gy pro Fraktion mit einer höheren Rate an neurokognitiven Defiziten einher.

Somit sollte bei Patienten mit vergleichsweise guter Überlebensprognose eher ein Langzeit-Regime (10 x 3 Gy, 14 x 2,5 Gy oder 20 x 2 Gy) verwendet werden. Bei Patienten mit vergleichsweise schlechter Überlebensprognose ist hingegen ein Fraktionierungsschema mit kürzerer Gesamtbehandlungszeit wie zum Beispiel 5 x 4 Gy zu bevorzugen, da es eine geringere Belastung für die häufig sehr stark kompromittierten Patienten darstellt.

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. Bone Pain Trial Working Party (1999) 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain (randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up). *Radiother Oncol* 52:111–121
5. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. (1980) The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:1-9
6. Borgelt B, Gelber R, Larson M, Hendrickson F, Griffin T, Roth R (1981) Ultrarapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases:

Final results of the first two studies by the radiation therapy oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7:1633-1638

7. Bunn PA, Nugent JL, Matthews MJ (1978) Central nervous system metastases in small cell bronchogenic carcinoma. *Semin Oncol* 5:314-322

8. Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Inoue T (1994) Radiation therapy for brain metastases from lung carcinoma. Prospective randomized trial according to the level of lactate dehydrogenase. *Strahlenther Onkol* 170:155-161

9. 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

10. Cole DJ (1989) A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1: 59-62

11. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB (1989) Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 39:789-798

12. 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

13. Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR, et al. (1997) Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules. *Radiother Oncol* 45:109-116
14. 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
15. Harwood AR, Simpson WJ (1977) Radiation therapy of cerebral metastases: a randomized prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2:1091-1094
16. 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
17. 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
18. Hoskin PJ, Grover A, Bhana R (2003) Metastatic spinal cord compression: radiotherapy outcome and dose fractionation. *Radiother Oncol* 68:175-80
19. 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

20. Kaplan EL, Meier P (1958) Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481
21. Khuntia D, Brown P, Li J, Mehta MP (2006) Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol* 24:1295-1304
22. 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
23. 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
24. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, et al. (2005) Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol* 23:3358-3365
25. Maranzano E, Latini P, Beneventi S, et al. (1998) Comparison of two different radiotherapy schedules for spinal cord compression in prostate cancer. *Tumori* 84:472-477

26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. Nakayama H, Tokuyue 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

32. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, et al. (1998) Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 47:233–240
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. Price P, Hoskin PJ, Easton D, et al. (1986) Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol* 6:247-255

38. Priestman TJ, Dunn J, Brada M, Rampling R, Baker PG (1996) Final results of the Royal College of Radiologists trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. *Clin Oncol* 8:308-315.
39. Rades D, Bohlen G, Pluemer A, et al. (2007) Stereotactic radiosurgery alone versus resection plus whole-brain radiotherapy for 1 or 2 brain metastases in recursive partitioning analysis class 1 and 2 patients. *Cancer* 109:2515-2521
40. Rades D, Pluemer A, Veninga T, Dunst J, Schild SE (2007) A boost in addition to whole-brain radiotherapy improves patient outcome after resection of 1 or 2 brain metastases in recursive partitioning analysis class 1 and 2 patients. *Cancer* 110:1551-1559
41. Rades D, Pluemer A, Veninga T, Hanssens P, Dunst J, Schild SE (2007) Whole-brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for patients in recursive partitioning analysis classes 1 and 2 with 1 to 3 brain metastases. *Cancer* 110:2285-2292
42. 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
43. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, et al. (2005) Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 23:3366-3375

44. Rades D, Stalpers LJA, Hulshof MC, et al. (2005) Comparison of 1x8 Gy and 10x3 Gy for functional outcome in patients with metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:514-518
45. 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
46. 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
47. 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
48. 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
49. 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

50. 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
51. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al. (1999) The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 52:101-109
52. 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
53. Sze WM, Shelley MD, Held I, et al. (2003) Palliation of metastatic bone pain (Single fraction versus multifraction radiotherapy-a systematic review of randomised trials). *Clin Oncol* 15:345–352
54. 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
55. Van den Hout WB, Van der Linden YM, Steenland E, et al. (2003) Single-versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 95:222-229

56. 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
57. Vogelbaum MA, Suh JH (2006) Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 24:1289-1294
58. 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
59. 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
60. 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

Herrn PD Dr. med. D. Rades danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und für die Betreuung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. S.E. Schild danke ich für die Unterstützung bei den statistischen Analysen.

Frau M. Schwabe danke ich für die orthographische Korrekturlesung.

IX. LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name: Susanne Kieckebusch, geb. Maack
 Anschrift: Köthener Str. 25
 15748 Märkisch Buchholz
 Geburtsdatum /-ort: 04.06.1981 in Halle (Saale)
 Familienstand: verheiratet, keine Kinder

Schullaufbahn

1988 – 1990 Grundschule in Halle (Saale)
 1990 – 1993 Grundschule in Halbe
 (Vorversetzung aus Klasse 3 in Klasse 5)
 1993 – 1996 Friedrich-Schiller-Gymnasium, Königs Wusterhausen
 1996 – 1997 Jefferson Area High School, Jefferson, Ohio, U.S.A.
 1997 – 2000 Friedrich-Schiller-Gymnasium, Königs Wusterhausen
 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife, Note: 1,3

Studium

2000 – 2006 Humboldt-Universität zu Berlin
 Fach: Humanmedizin im Reformstudiengang
 Abschluss: Zweites Staatsexamen, Note: 3,3
 2006 – 2007 Universität zu Lübeck
 Fach: Humanmedizin im Praktischen Jahr
 Abschluss: Drittes Staatsexamen, Note: 2

Ausbildung zur Fachärztin für Allgemeinmedizin

7'2007 – 6'2008 Praxis Dr. Maack, FÄ für Allgemeinmedizin
 Kirchstr. 3, 15757 Halbe, Tel. 033 765 – 80 331

Hamburg, den 10.04.2008

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 10.04.2008

Susanne Kieckebusch