

Klinik und Poliklinik für
Strahlentherapie und Radioonkologie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. C. Belka

Überlebenszeit und Einflußfaktoren auf das Überleben bei Patienten mit zerebralen
Metastasen nach Behandlung mit Stereotaktischer Bestrahlung alleine vs.
Stereotaktische Bestrahlung in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Perpetua Wolf
Dachau
2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Claus Belka

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Aurelia Peraud

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. A. Siefert

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2010

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	8
I.1 Einführung	8
I.2 Ziel der Arbeit	19
II. Patienten, Material und Methoden	20
II.1 Patientenkollektiv	20
II.1.1 Altersverteilung	20
II.1.2 Primärtumore	22
II.1.3 Anzahl der Hirnmetastasen	23
II.1.4 Durchmesser und Volumen	24
II.1.5 RPA-Klassifikation	25
II.1.6 Karnofsky-Index	26
II.2 Ganzhirnbestrahlung	27
II.3 Bestrahlungsplanung	29
II.4 Qualitätskontrolle	33
II.5 Bestrahlungstechnik	35
II.6 Follow-up	37
II.7 Statistische Methoden	37
III. Ergebnisse	38
III.1 Patientenstatus	38
III.2.1 Überlebenszeit ab dem Datum der stereotaktischen Bestrahlung	40
III.2.2 Überlebenszeit ab dem Diagnosedatum der Hirnmetastase	40
III.3 Prognosefaktoren	41
III.3.1.1 Geschlecht und Überlebenszeit ab dem Datum der stereotaktischen Bestrahlung	41
III.3.1.2 Geschlecht und Überlebenszeit ab Diagnosedatum der Hirnmetastase	42
III.3.2.1 Alter und Überlebenszeit ab dem Datum der stereotaktischen Bestrahlung	44
III.3.2.2 Alter und Überlebenszeit ab Diagnosedatum der Hirnmetastase	45

III.3.2.1 Karnofsky-Index und Überlebenszeit ab dem Datum der stereotaktischen Bestrahlung	47
III.3.4.1 RPA und Überlebenszeit ab dem Datum der stereotaktischen Bestrahlung	48
III.3.4.2 RPA und Überlebenszeit ab Diagnosedatum der Hirnmetastase	49
III.3.5.1 Anzahl der Metastasen und Überlebenszeit ab dem Datum der stereotaktischen Bestrahlung	50
III.3.5.2 Anzahl der Metastasen und Überlebenszeit ab Diagnosedatum der Hirnmetastase	51
III.3.6.1 Primärtumor und Überlebenszeit ab dem Datum der stereotaktischen Bestrahlung	53
III.3.6.2 Primärtumor und Überlebenszeit ab Diagnosedatum der Hirnmetastase	54
III.3.7.1 Kombination der einzelnen Bestrahlungen und Überlebenszeit ab Bestrahlungsdatum	55
III.3.7.1.1 SRS+WBRT vs. SRS alleine ab Bestrahlungsdatum	55
III.3.7.2 Kombination der einzelnen Bestrahlungen und Überlebenszeit ab Diagnosedatum	56
III.3.7.2.1 SRS+WBRT vs. SRS alleine ab Diagnosedatum	56
III.3.7.1.2 SRS+WBRT innerhalb von 8 Wochen vs. WBRT > 8 Wochen nach der SRS vs. SRS > 8 Wochen nach WBRT ab Bestrahlungsdatum	58
III.3.7.1.2 SRS+WBRT innerhalb von 8 Wochen vs. WBRT > 8 Wochen nach der SRS vs. SRS > 8 Wochen nach WBRT ab Diagnosedatum	59
III.4 multivariate Analyse der Prognosefaktoren	61
III.4.1 ab Bestrahlungsdatum	61
III.4.2 ab Diagnosedatum	61
III.5 Qualitätskontrolle	62
IV. Diskussion	63
V. Zusammenfassung	72
VI. Abkürzungsverzeichnis	75
VII. Tabellenverzeichnis	77

VIII. Abbildungsverzeichnis	79
IX. Literaturverzeichnis	81
XI. Danksagung	90
XII. Lebenslauf	91

I. Einleitung

I.1 Einführung

Bei vielen Tumorerkrankungen besteht die Gefahr der Entwicklung von Hirnmetastasen (= zerebrale Metastasen). Diese Tatsache stellt die medizinische Wissenschaft vor die Herausforderung Mittel und Wege zu finden, die entstandenen zerebralen Metastasen wirksam zu behandeln. Seit der erstmaligen Behandlung von Hirnmetastasen mittels der Ganzhirnbestrahlung, auch kurz als WBRT (Whole Brain Radiotherapie) bezeichnet, haben die Strahlentherapie und die Neuroonkologie beachtliche Fortschritte gemacht. Vielfältige Verfahren zur Behandlung von Hirnmetastasen wurden entwickelt und ihre Vor- und Nachteile sind in der Fachliteratur kontrovers diskutiert worden.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit einer dieser Methoden, die zur Therapie von zerebralen Metastasen angewendet werden können - der stereotaktischen Bestrahlung. Häufig wird auch der Begriff Stereotactic Radiosurgery (SRS) verwendet. Bei dieser wird die Metastase gezielt hochpräzise mit einer hohen Einzeitdosis bestrahlt und somit das umliegende Gewebe nur mit einer möglichst geringen Strahlendosis belastet.

Hirnmetastasen sind heute immer noch ein großes Problem in der Onkologie. [50] Zum einen aufgrund ihrer schlechten Prognose, zum anderen weil sich ihre Therapie schwierig gestaltet (die Metastasen liegen oft an schwer zugänglichen Stellen; treten im Rahmen einer meist schon fortgeschrittenen Tumorerkrankung auf; häufig auch als multiple zerebrale Metastasen etc.). Des Weiteren stellen Hirnmetastasen immerhin einen Anteil von ca. 30% aller Hirntumore dar. [3, 16] Überdies entwickeln, laut der „Deutschen Gesellschaft für Neurologie“, mehr als 20% aller Patienten mit systemischem Malignom zerebrale Metastasen. [14] Andere Autoren beziffern die Zahl sogar auf 20-50%. [3, 18, 26, 27, 33, 42]

Zerebrale Metastasen entstehen durch Absiedlungen extrazerebraler Tumore in das ZNS. [3, 16] Die Metastasierung erfolgt meist hämatogen. [13, 19] Sind die Tumorzellen erst einmal im ZNS, können sie sich über den Liquor weiter ausbreiten. [13]

Maligne Tumore führen mit unterschiedlicher Häufigkeit zu zerebralen Metastasen. Führend dabei ist das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC=non small cell lung cancer), gefolgt vom kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC=small cell lung cancer), dem Mammakarzinom, dem malignen Melanom und dem Nierenzellkarzinom. [14, 16, 19] Dabei macht das Bronchialkarzinom ca. 50% aller Hirnmetastasen aus, das Mammakarzinom ca. 15-20%, gastrointestinale Tumore, Melanome und urogenitale Tumore ca. 5-10% und unbekannte Primärtumore ca. 10%. [3, 14, 16]

Zerebrale Metastasen rufen keine spezifischen Symptome hervor. Die meisten Symptome sind abhängig von der Lokalisation und entwickeln sich im Allgemeinen sehr schnell. [19]

Die Ursache der Symptomatik ist dabei weniger das Wachstum der Metastasen, sondern vielmehr das durch die Metastasen induzierte Ödem, das letztlich zu steigendem Hirndruck führt. [13, 15] Häufig treten Kopfschmerzen, neurologische Ausfälle (Hemiparesen, Hirnnervenparesen, Aphasie, Ataxie etc.), Verwirrtheit, epileptische Anfälle, Bewußtseinstrübungen, hirnorganische Psychosyndrome mit psychomotorischer Verlangsamung etc. auf. [3, 13, 14, 16, 19] Somit muss bei Auftreten von klinisch-neurologischen Symptomen im Rahmen eines Tumorleidens zur Abklärung zerebraler Metastasen eine Schnittbilddiagnostik durchgeführt werden. [3, 16] Aber auch ohne spezifische Symptomatik wird nach der Diagnose einer Tumorerkrankung ein primäres Staging mittels CCT durchgeführt, um eine zerebrale Metastasierung diagnostizieren bzw. ausschließen zu können. Des Weiteren kommt das CCT im Rahmen des Restagings zum Einsatz.

Zerebrale Metastasen können aber auch zur Erstdiagnose eines bis dahin noch unbekanntem Primärtumors führen. [3, 16]

Eine weitere wichtige Maßnahme bei der Diagnostik von Hirnmetastasen stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels mit Kontrastmittel dar. [3, 14] Dabei zeigen sich die zerebralen Metastasen häufig als kontrastmittelaufnehmende Raumforderungen mit perifokalem Ödem. [3, 16]

Als weitergehende Diagnostik ist eine histologische Sicherung der Verdachtsdiagnose in aller Regel bei unbekanntem Primärtumor indiziert. [14]

Bei bekanntem Primärtumor sollte in speziellen Fällen eine histologische Diagnosesicherung in Betracht gezogen werden, da es sich bei singulären zerebralen Raumforderungen in bis zu 10% der Fälle nicht um Metastasen, sondern andere Läsionen (Meningeome, Gliome, Entzündungen) handelt. [14] Bei unbekanntem Primärtumor ist zusätzlich die Suche nach dem Primarius mittels Bildgebung vom Thorax und Abdomen (Röntgen, CT, Sono), Mammographie, PET-CT etc. erforderlich. [3, 14, 16]

Liegt der Verdacht einer spinalen Läsion nahe, sollte zusätzlich zum MRT des Schädels noch ein spinales MR durchgeführt werden. [14]

Bei Diskrepanz zwischen dem klinischen Befund und der Metastasenlokalisation muss zum Ausschluss einer Meningeosis carcinomatosa eine Liquorpunktion in Erwägung gezogen werden, so weit der Hirndruck dies zulässt. [3, 14]

Die Lebenserwartung der Patienten mit zerebralen Metastasen ist kurz. [5, 42]

Günstige Faktoren für ein längeres Überleben sind:

- Fehlen extrakranieller Tumormanifestationen oder Beherrschbarkeit der Grunderkrankung
- langes Intervall zwischen der Diagnose des Primärtumors und der Hirnmetastase
- supratentorielle Metastasenlokalisation
- singuläre Hirnmetastase
- hoher Karnofsky-Index
- niedriges Alter
- spezielle Histologien des Primärtumors (Keimzelltumor, Mammakarzinom)
- niedrige RPA-Klassifikation [14, 40]

Nach Diagnose von Hirnmetastasen beträgt das mediane Überleben ohne Behandlung einen Monat. [14, 15, 20, 29, 33, 45, 49] Bei der Behandlung mit Kortikosteroiden steigt die mediane Überlebenszeit nur um einen Monat auf zwei Monate an. [3, 14, 15, 16, 20, 29, 33, 35, 45, 49]

Die Ganzhirnbestrahlung (WBRT) ist bei Hirnmetastasen die Therapie der Wahl. [3, 16] Bei der WBRT wird der gesamte Schädelinhalt bestrahlt, wobei ultraharte Röntgenstrahlen über laterale Gegenfelder eingestrahlt werden. [16] Die WBRT kann entweder als primäre WBRT bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen oder als adjuvante Therapie nach Resektion einzelner Metastasen eingesetzt werden. [14] Patienten die mit WBRT alleine behandelt werden, weisen ein medianes Überleben von 2-8 Monaten auf. [1, 3, 14, 15, 16, 18, 20, 29, 33, 35, 42, 49] Bezüglich der Dosierung und der Fraktionierung gibt es unterschiedliche Schemata. [14]

Entsprechend den Leitlinien der *NOA (Neuro-Onkologische Arbeitsgemeinschaft)* und *Der deutschen Gesellschaft für Neurologie* sollte eine primäre palliative WBRT bei folgenden Gegebenheiten in Betracht gezogen werden:

- multiple Metastasen
- KI <60
- progressive Metastasierung
- Alter >70 Jahre
- kleinzelliges Bronchialkarzinom [14, 40]

Nach chirurgischer Metastasenresektion stellt die adjuvante WBRT bis heute die Standardtherapie dar. [16] Die Grundlage dazu lieferte unter anderem die randomisierte Studie von Patchell et al., welche 1990 nachgewiesen haben, dass die Kombination von Operation mit WBRT zu besseren Ergebnissen führt als die WBRT alleine. Diese Studie belegt einen signifikanten Anstieg des Überlebens bei Patienten mit solitären Hirnmetastasen, die mit Operation und WBRT behandelt wurden. Diese Patienten zeigten ein medianes Überleben von 40 Wochen, Patienten, die mit WBRT alleine behandelt wurden, dagegen nur von 15 Wochen. [42] Die chirurgische Entfernung von Hirnmetastasen eignet sich allerdings meist nur für solitäre Hirnmetastasen. [1] Aber nur etwa die Hälfte aller Patienten mit Hirnmetastasen hat eine solitäre Hirnmetastase. [1, 14, 16, 42, 55] Außerdem müssen die Hirnmetastasen an chirurgisch gut zugänglichen Stellen liegen. [1]

Eine OP sollte also nach Empfehlung der *Leitlinien der NOA (Neuro-Onkologische Arbeitsgemeinschaft)* und *Der deutschen Gesellschaft für Neurologie* bei folgenden Faktoren in Betracht gezogen werden:

- singuläre oder solitäre Metastase
- guter Allgemeinzustand (KI >70)
- Alter <60 Jahre
- Kontrolle des Primärtumors
- extrazerebrale Metastasierung nicht progredient
- OP ohne Gefahr von neurolog. Ausfällen möglich
- operativ gut zugängliche Läsion [14, 40]

Die Operation in Kombination mit der WBRT beinhaltet im Vergleich zur SRS (stereotactic radiosurgery) zusätzlich ein erhöhtes Risiko und je nach Literatur werden auch mehr Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Erbrechen, Müdigkeit, Haarausfall, Demenz, usw.) sowie eine Reduktion der dem Patienten verbleibenden krankenhaushausfreien Zeit diskutiert. [7, 14, 15, 16, 24, 33] Diese Nebenwirkungen konnten allerdings bisher aufgrund von Comorbiditäten (Z.n. Chemotherapie etc.) in keiner Studie eindeutig der WBRT zugeordnet werden. Darüber hinaus kann die WBRT aufgrund der hohen Strahlenbelastung des normalen Hirngewebes nur einmal durchgeführt werden. [54] Deshalb konnte man vor Entwicklung der SRS den Patienten, bei denen sich trotz der Behandlung mit WBRT die solitäre Hirnmetastase vergrößerte, oder im Verlauf neue Herde auftraten, keine weitere effektive Therapie anbieten. [15]

Die SRS stellt nun eine im Vergleich zur Operation und WBRT wenig invasive und ggf. mit geringeren Nebenwirkungen behaftete Alternative zur Behandlung von chirurgisch schwer zugänglichen Hirnmetastasen dar, wobei auch mehrere Herde bestrahlt werden können. [5, 7, 26, 44] Aufgrund ihrer kugelförmigen Beschaffenheit und ihrer guten Abgrenzbarkeit vom umgebenden normalen Gewebe sind Hirnmetastasen meist sehr gut für die SRS geeignet, sofern sie eine gewisse Größe nicht überschreiten. [1, 15, 27, 37, 44, 51] Darüber hinaus ist die SRS sowohl bei radiosensitiven als auch bei Tumoren wirksam, die als radioresistent gelten. [14] Die SRS kann sowohl als Primärbehandlung einzelner oder multipler Läsionen, als auch zur Rezidivbehandlung nach WBRT angewandt werden. [14] Bei der SRS wird

durch eine dreidimensionale, CT- und MRT gestützte Bestrahlungsplanung sicher gestellt, dass die resultierende Dosisverteilung das Zielvolumen sicher umfasst und - durch einen steilen Dosisgradienten außerhalb des Zielvolumens - das angrenzende Normalgewebe weitgehend geschont werden kann. [10, 15, 21, 23] Dies erlaubt eine Applikation hoher Dosen auf die Läsion unter Schonung des normalen Hirngewebes. [10, 15] Voraussetzung hierfür ist eine hohe Präzision des Gesamtsystems. Diese wird durch die Fixierung des Patienten sowohl bei der Anfertigung des Planungs-CT's als auch bei der Durchführung der Bestrahlung erreicht. [15] Bei der Planung ist notwendig, dass Risikostrukturen wie Chiasma und Traktus opticus, Sehnerven, Augen, Hirnstamm etc. markiert werden, damit die Toleranzdosen dieser Strukturen nicht überschritten werden. [21] Durch die SRS können effektiv neurologische Symptome, die durch Hirnmetastasen verursacht werden, behandelt werden. [1, 15, 25] Ferner trägt sie nachweisbar zur Verbesserung der Lebensqualität und zur Verlängerung der Überlebenszeit bei. [1, 5, 15, 38]

Die SRS wird als Einzeitbestrahlung eingesetzt. Hierbei wird die gesamte Strahlendosis in einer Sitzung verabreicht. Bei großen Bestrahlungsvolumina kann eine stereotaktische Strahlentherapie als fraktionierte Bestrahlung durchgeführt werden. Diese wird dann als SRT (stereotactic radiotherapy) bezeichnet. Hierbei erfolgt die Bestrahlung in mehreren Sitzungen. [21, 23] Die fraktionierte stereotaktische Bestrahlung wurde erst möglich durch die Verbesserung reproduzierbarer Lagerungstechniken für die Patienten mittels rigider Maskensysteme oder spezieller Fixatorrahmen (z.B. GTC-Frame = Gill-Thomas-Cosman-Frame). [10] Dabei wird der biologische Vorteil der fraktionierten Behandlung mit der Präzision der Stereotaxie kombiniert. [10]

Neben der Behandlung von Hirnmetastasen kann die SRS auch zur Behandlung von AVM (Arterio-Venösen-Malformationen), Akustikusneurinomen, Meningeomen, Hypophysenadenomen, oder als Boostbestrahlung bei Gliomen und Medulloblastomen genutzt werden. [10]

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit der stereotaktischen Strahlenbehandlung von Hirnmetastasen.

Die SRS wurde erstmals 1951 vom schwedischen Neurochirurgen Lars Leksell durchgeführt, um extrapyramidale Bewegungsstörungen auszuschalten. [10, 21, 31]

Neben ultraharten Photonen wurden in der Folge auch Protonen (Boston und Uppsala) und Helium-Ionen (Berkley) eingesetzt, die aufgrund der günstigen Tiefen-Dosis-Kurven (Bragg Peak) weitere Vorteile aufweisen. [10, 15, 21, 22]

Aufgrund der geringen Verfügbarkeit dieser Bestrahlungseinrichtungen wurden bisher jedoch nur vergleichsweise wenige Patienten mit dieser Technik bestrahlt. 1968 wurde in Stockholm von Leksell das erste, ausschließlich für die Radiochirurgie konzipierte Bestrahlungsgerät - das Gamma Knife- entwickelt. [10, 15, 21, 22]

Dieses besteht aus 201 ^{60}Co - Quellen, die schalenförmig angeordnet und zu einem Isozentrum hin kollimiert sind. [10, 15, 21, 22]

1975 wurde im Karolinska Institut zum ersten Mal eine einzelne Metastase mit dem Gamma Knife behandelt. [27]

Während die Zyklotronenanlagen technisch aufwendig und kostenintensiv sind, ist die Gammaeinheit einfach zu bedienen. [15]

Sie ist „hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der physikalischen Bestrahlungsparameter ein optimales Gerät“. [15] Ein großer Nachteil ist jedoch - neben den hohen Kosten – „ihre geringe Flexibilität in der Anpassung der Zielvolumina“. [15] Der fixe Innendurchmesser des Helmes schränkt darüber hinaus die räumliche Freiheit der Zielpunktposition ein. [15]

In den 80er Jahren wurde in Boston, Florida und Heidelberg die stereotaktische Strahlentherapie am modifizierten Linearbeschleuniger entwickelt und eingeführt. [10, 15, 21, 22]

1982 entwickelte man am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg die konvergente, nicht-koplanare Bewegungsbestrahlung über mehrere Ebenen. [10, 15, 22]

Dieses Verfahren wird seit 1984 klinisch eingesetzt. [15, 22] Die Bewegungsbestrahlung wird als Bogenbestrahlung in mehreren, nicht-koplanaren Ebenen durchgeführt, wobei jeweils ein Winkelbereich von bis zu 140° abgedeckt wird. [10, 15] Der Bestrahlungstisch wird nach jeder Bogenbestrahlung horizontal im Isozentrum gedreht. [10, 15] Durch zusätzliche zylindrische Wolfram-Kollimatoreinsätze wird das Bestrahlungsfeld eingeblendet. [10, 15] Man setzt dabei Feldgrößen zwischen 9 und 50 mm im Durchmesser ein. [10, 15]

Engenhardt, der die verschiedenen Verfahren in einer Studie verglichen hat, stellt zusammenfassend fest, dass „heute die stereotaktische Photonen-Konvergenzbestrahlung mit Linearbeschleuniger ein technisch relativ einfaches und zugleich das vielseitigste und kostengünstigste Verfahren der Radiochirurgie“ darstellt. [15]

Eine neuere Entwicklung stellen die Mikromultileafkollimatoren dar. [10] Diese werden mit stereotaktischer Genauigkeit eingestellt und ermöglichen so „eine ideale Anpassung von kleinsten Bestrahlungsfeldern an die Geometrie des Zielvolumens.“ [10] Diese Methode hat den Vorteil, dass das Behandlungsvolumen besser an unregelmäßig geformte Zielvolumina angepasst werden kann [10], was eine homogene Bestrahlung dieser gewährleistet. [10, 21] Bei diesem Verfahren ist eine schnelle Planung und Bestrahlung komplexer Zielvolumina sowie eine bessere Schonung des normalen Gewebes möglich. [30]

Die Grenzen der SRS liegen in der Größe der zu behandelnden Hirnmetastasen (meist nur < 3 cm möglich), da mit der Größe des zu bestrahlenden Volumens das Risiko der Entstehung eines symptomatischen Hirnödems und einer Strahlennekrose steigt. [17] Dieses Risiko ist geringer, wenn die Bestrahlung fraktioniert durchgeführt wird. Die Erzeugung einer Gewebenekrose, die korrekt positioniert ist, stellt in gewisser Weise das Therapieziel dar und kann deshalb nicht automatisch als Komplikation angesehen werden. [10, 15, 31] Entscheidend dabei ist vielmehr, inwieweit Hirngewebe außerhalb der zu behandelnden Läsion einbezogen ist oder nicht. [10, 15, 31]

Flickinger entwickelte eine Formel, mit der das Nekroserisiko abgeschätzt werden kann. [17]

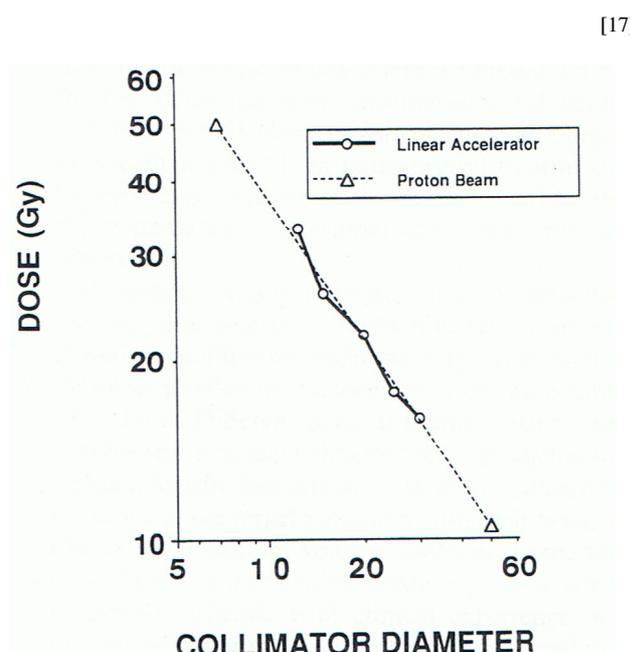


Diagramm1: Dosis-Volumen-Verhältnis zur Abschätzung des Risikos der Entstehung einer Radionekrose nach SRS, entwickelt nach der Formel von Flickinger et al.

Die Diagnose einer Strahlennekrose ist nicht leicht. Im CT oder MRT zeigt sich eine Strahlennekrose als kontrastmittelaufnehmende, ringförmige, von einem Ödem umgebene Struktur, welche schwer von einem Rezidivwachstum zu unterscheiden ist. [10, 15]

Falls durch das CT/MRT eine Unterscheidung zwischen Rezidiv/Progression und Strahlennekrose nicht möglich ist, kann zur weiteren Differenzierung einer Strahlennekrose ein FET–PET (Flour-Ethyl-Tyrosin-PET) hilfreich sein. [12]

Abhängig von den klinischen Symptomen besteht die Therapie einer Strahlennekrose aus der Behandlung mit Dexamethason und aus der chirurgischen Entfernung der Nekrose, wobei diese problematisch ist, wenn die Nekrose an einer chirurgisch schwer zugänglichen Stelle liegt. [15]

Zur Vermeidung einer Strahlennekrose ist es wichtig, das Volumen des gesunden Gewebes, das unvermeidlich mitbestrahlt wird, so gering wie möglich zu halten. [53]

Takahashi et al. kamen in ihrer Studie zu der Schlussfolgerung, dass nicht nur die Größe der zu bestrahlenden Metastasen bei der Entstehung einer Radionekrose eine Rolle spielt, sondern auch die Anzahl der bestrahlten Metastasen, da mit der Anzahl der zu bestrahlenden Metastasen auch die Mitbestrahlung des normalen Gewebes zunimmt. [52] Dabei wird die Anzahl der Hirnmetastasen, die mit SRS behandelt werden können, kontrovers diskutiert.

Viele Studien haben bereits gezeigt, dass die SRS (\pm WBRT) bei solitären Hirnmetastasen eine Alternative zur OP (\pm WBRT) darstellt. [1, 45, 51]

So haben beispielsweise Adler et al. und Kihlström et al. nachgewiesen, dass die SRS ähnliche Ergebnisse wie die OP liefert, die SRS aber eine bessere Tumorkontrollrate zeigt. [1, 27] Bei Kihlström et al. lag die Tumorkontrollrate bei 94%. [27]

Simonova et al. belegten bei der Behandlung von solitären Hirnmetastasen mit SRS eine Tumorkontrollrate von 90%. [49] Ferner arbeiteten sie Prognosefaktoren, wie Karnofsky-Index etc., heraus. [49]

Mindermann et al. und Jawahar et al. konnten die exzellente Tumorkontrolle sogar bei zerebralen Metastasen von Tumoren nachweisen, die als radioresistent gelten, wie z.B. dem Nierenzellkarzinom oder dem malignen Melanom. [36]

O`Neill et al. fanden keinen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen den Patientengruppen die mit SRS oder mit OP behandelt wurden. Die Tumorkontrollrate war jedoch in der SRS Gruppe besser. [41]

Zusätzlich gibt es Studien, die zeigen, dass die SRS+WBRT auch bei 2 bis 4 Hirnmetastasen ähnliche Ergebnisse liefert wie OP+WBRT. [5]

Die SRS kann alleine oder in Kombination mit der WBRT durchgeführt werden. [7] Muacevic et al. belegen, dass bei speziell ausgewählten Patienten mit solitären Hirnmetastasen, die mit SRS alleine behandelt wurden, vergleichbare Tumorkontrollraten erreicht wurden, wie bei Patienten, die mit OP+WBRT oder SRS+WBRT behandelt wurden. [38]

Auch Rades et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die SRS alleine bei Patienten mit ein bis zwei Hirnmetastasen und RPA-Klasse 1 oder 2 vergleichbare Ergebnisse liefert wie die OP+WBRT. [47]

Ebenso fanden Pirzkall et al., dass die Tumorkontrollrate bei Patienten mit Hirnmetastasen, die mit SRS alleine oder in Kombination mit WBRT behandelt wurden, vergleichbar ist mit denen, die mit OP+WBRT behandelt wurden. [45]

Die Behandlung multipler Hirnmetastasen mit SRS allein oder in Kombination mit WBRT wird derzeit jedoch kontrovers diskutiert. [7]

Bisher wurde die Behandlung multipler Hirnmetastasen mit WBRT als Goldstandard angesehen [47], ungeachtet ihrer Nachteile und möglichen Nebenwirkungen, die bereits an anderer Stelle erwähnt wurden. [7, 15, 24, 33]

Trotz der bereits oben erwähnten exzellenten Ergebnisse der SRS bei kleinen, einzelnen Metastasen, die vergleichbar waren mit denen nach OP+WBRT, [1, 27, 45, 51] glaubt man jedoch, dass für die Behandlung mehrerer Hirnmetastasen eine WBRT nötig ist, da mikroskopisch kleine Metastasen existieren könnten, die mit der SRS alleine möglicherweise nicht erfasst werden. [1]

Goyal et al. kommen zu dem Schluss, dass Patienten mit Hirnmetastasen, die mit SRS behandelt werden, eine gute Tumorkontrollrate haben, unabhängig davon, ob die SRS alleine oder in Kombination mit WBRT durchgeführt wird. Sie sind allerdings der Meinung, dass die WBRT die Inzidenz von Metastasen reduzieren könnte, die sich in Entwicklung befinden. Dies treffe vor allem bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen zu. [20]

In ihrer Arbeit haben Combs et al. Patientinnen mit 1 bis 3 Hirnmetastasen bei Mammakarzinom verglichen. Ein Teil der Patientinnen wurde dabei mit SRS alleine, der andere mit SRS+WBRT behandelt. In der Gruppe, die mit der SRS alleine behandelt wurde, lag die mediane Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zur WBRT-Gruppe in der Tendenz höher. [7] Dabei sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass in dieser Studie, wie auch bereits in vorausgegangenen Studien, die Patientengruppe, bei der die SRS alleine angewandt wurde, kleiner war, als diejenige, welche zusätzlich mit WBRT behandelt wurde. [7]

Des Weiteren zeigten Hasegawa et al. und Jawahar et al., dass der Einsatz von SRS für bestimmte Patientengruppen (Alter<60, ein bis zwei Metastasen, kontrollierter Primärtumor, guter Karnofsky-Index) ohne WBRT möglich ist. [24, 26]

Die Kriterien entsprechen in etwa den Einteilungen von Gaspar et al., bei dem die RTOG ihr Patientenkollektiv in entsprechende Risikogruppen eingeteilt hat. [18]

Kocher et al. vergleichen auf dem Hintergrund dieser Einteilung die SRS alleine mit der SRS+WBRT und kommen zu dem Ergebnis, dass die SRS in der RPA-Klasse 1 signifikant besser ist, ebenso in der RPA-Klasse 2, nicht jedoch in der RPA-Klasse 3. (RPA = Recursive Partitioning Analysis der RTOG) [28]

Eine entsprechende Klassifizierung verwendeten auch Lutterbach et al. und bestätigen die Vorhersagemöglichkeiten in Bezug auf das Überleben. [34]

Manon et al. zeigen in ihrer Studie, dass das mediane Überleben bei Patienten, die mit SRS behandelt wurden, vergleichbar ist, mit dem der Patienten aus bereits veröffentlichten Studien, die mit OP+WBRT oder SRS+WBRT behandelt worden waren. [35]

Ihrer randomisierten Studie zufolge gibt es bei Aoyama et al. keinen signifikanten Unterschied im medianen Überleben zwischen den Patienten mit 1 bis 4 Hirnmetastasen, die mit SRS+WBRT oder SRS alleine behandelt wurden. Allerdings kam es in der Gruppe, welche mit SRS alleine behandelt wurde, zu einem signifikanten Anstieg von Rezidiven. Somit kommen sie zu dem Ergebnis, dass der Einsatz der SRS alleine voraussetzt, dass eine regelmäßige Kontrolle der cerebralen Metastasierung und anschließend gegebenenfalls eine Salvage-Therapie erfolgt. [2]

Im Grunde genommen vertreten die Verfasser der zuvor angeführten Studien über die Behandlung multipler Hirnmetastasen mit SRS alleine oder in Kombination mit WBRT nahezu alle die Meinung, dass es trotz der bisherigen positiven Ergebnisse noch weiterer, detaillierter Untersuchungen bedarf, um eindeutig sagen zu können, dass die Ganzhirnbestrahlung in Verbindung mit der stereotaktischen Bestrahlung nicht unbedingt notwendig ist. Ihre möglichen Nebenwirkungen für Patienten würden durch die Beschränkung auf die SRS alleine vermieden werden und die WBRT könnte als Reserve für große, multiple Hirnmetastasen oder für Progression und Rezidive aufgespart werden.

I.2 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es deshalb, die Ergebnisse der SRS im Patientenkollektiv der an der LMU stereotaktisch bestrahlten Patienten weiter zu evaluieren, besonders unter dem Blickwinkel des medianen Überlebens der Patienten, die mit SRS alleine oder in Kombination mit zusätzlicher WBRT behandelt wurden. Eingegangen werden soll auch auf die Effektivität der Behandlung von Hirnmetastasen mit SRS alleine bzw. mit zusätzlicher WBRT unter regelmäßiger Kontrolle der zerebralen Metastasierung und gegebenenfalls anschließender Salvage-Therapie bei Rezidiven/Progressionen, sowie auf die Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven/Progressionen nach SRS, WBRT bzw. nach SRS+WBRT. Außerdem sollen die von anderen Autoren herausgearbeiteten Prognosefaktoren, wie z.B. RPA-Klasse, Karnofsky-Index, Alter, etc. im Hinblick auf das Überleben überprüft und gegebenenfalls modifiziert werden. Auf die Auswertung der lokalen Kontrolle nach SRS wurde bewusst verzichtet, da es sich durch die Anwendung der FET-PET Untersuchung zur Differenzierung von Pseudoprogression vs. Lokalrezidiv abzeichnet, dass in der Vergangenheit, in einer nicht bestimmbar Anzahl von Fällen, eine im Verlauf zunehmende Kontrastmittelaufnahme im T1w-MRT fälschlicherweise als Tumorprogress gewertet wurde.

Die vorliegende Arbeit basiert auf Erfahrungen mit der radiochirurgischen Behandlung von Hirnmetastasen bei 200 Patienten mit verschiedenen Primärtumoren in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Klinikums der Universität München.

II. Patienten, Material und Methoden

II.1 Patientenkollektiv

Zwischen März 2000 und Februar 2006 wurden 200 Patienten (96 männlich, 104 weiblich, Abb.1) mit insgesamt 322 Hirnmetastasen in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Klinikums der Universität München stereotaktisch bestrahlt.

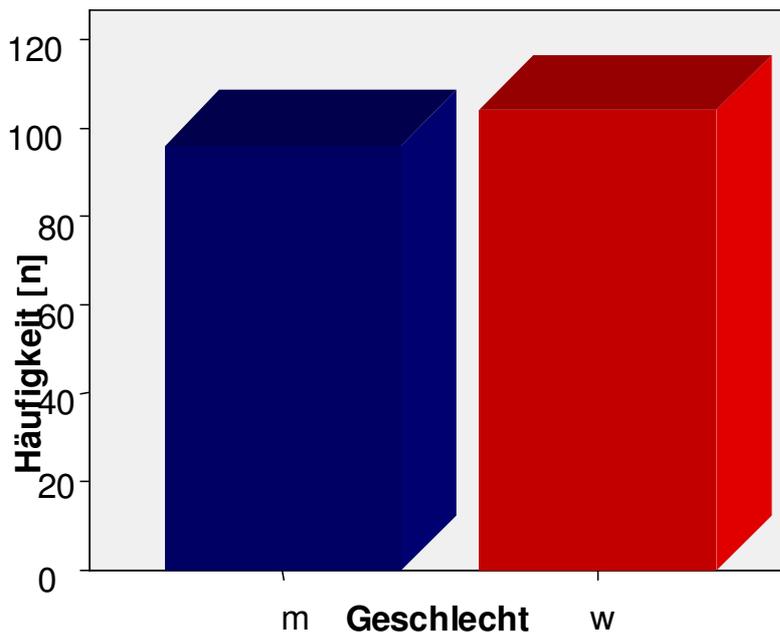


Abbildung 1: Geschlechtsverteilung der Patienten

II.1.1 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 61,3 Jahre, mit einer Altersspanne von 33,7 bis 86,9 Jahre. Zur besseren Übersicht und zur Auswertung der Daten wurden die Patienten fünf Altersgruppen zugeteilt. Dabei lagen 5 Patienten (2,5%) in der Altersgruppe ≤ 40 Jahre. 30 Patienten (15%) waren zwischen 41 und 50 Jahre alt. 47 Patienten (23,5%) gehörten zu der Altersgruppe 51 bis 60 Jahre. 75 Patienten (37,5%) lagen zwischen 61 und 70 Jahren und 43 Patienten (21,5%) lagen in der Altersgruppe über 70 Jahre. Diese Einteilung ist in der Tabelle 1 und der Abbildung 2 dargestellt.

Tabelle 1: Altersverteilung der Patienten

Altersgruppen [Jahre]	Häufigkeit [n]	Prozent [%]
≤40	5	2,5
41-50	30	15,0
51-60	47	23,5
61-70	75	37,5
>70	43	21,5

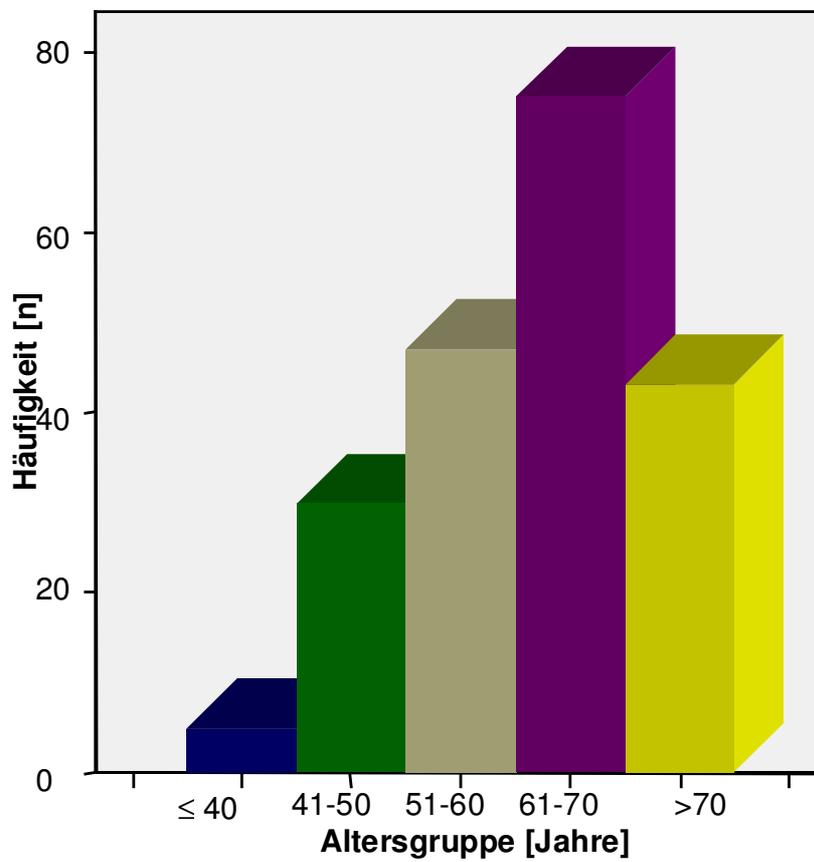


Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten

II.1.2 Primärtumore

Die zugrunde liegenden Primärtumore der 200 bestrahlten Patienten teilten sich in folgende Entitäten auf:

91 Patienten (45,5%) hatten ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC), 28 Patienten (14%) ein Mammakarzinom, 25 Patienten (12,5%) ein malignes Melanom, 16 Patienten (8%) ein kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC) (hier wurde die SRS immer als Salvagetherapie nach vorausgegangener WBRT eingesetzt), 13 Patienten (6,5%) hatten ein Nierenzellkarzinom und 8 Patienten (4%) ein Rectumkarzinom. Die Primärtumore, welche nur bei einzelnen Patienten vorlagen, wurden unter „andere Primärtumore“ zusammengefaßt. Hierzu zählten 19 Patienten (9,5%). (Tab.2, Abb.3)

Tabelle 2: Primärtumore

Primärtumor	Häufigkeit [n]	Prozent [%]
NSCLC	91	45,5
Mamma Ca.	28	14,0
Malignes Melanom	25	12,5
SCLC	16	8,0
Nierenzell Ca.	13	6,5
Rectum Ca.	8	4,0
andere	19	9,5

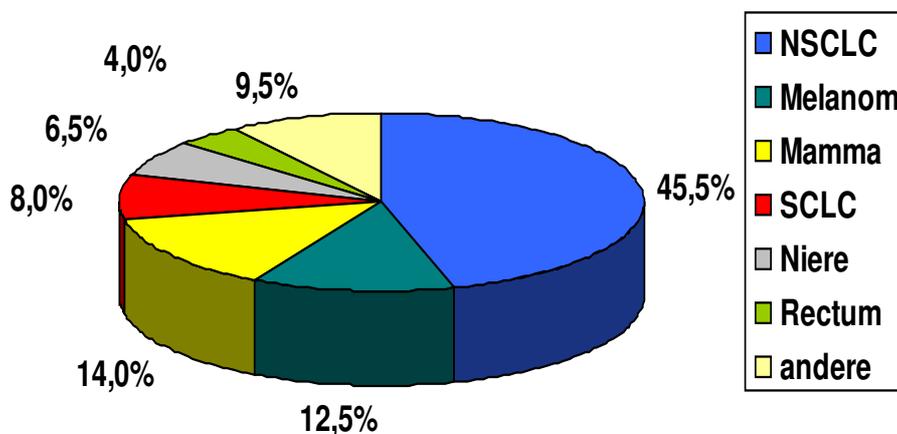


Abbildung 3: Verteilung der Primärtumore

Unter der Bezeichnung „andere Primärtumore“ waren folgende Tumore zu verzeichnen:

1 Patient (0,5%) hatte ein Angiosarkom, 1 Patientin ein Cervixcarzinom, 2 Patienten (1%) hatten ein CUP (carcinom of unknown primary), 1 Patient (0,5%) wies ein HCC (Hepatozellulärescarzinom) auf, 1 Patient (0,5%) hatte ein Karzinoid, bei 2 Patienten (1%) bestand ein Magencarzinom, 1 Patient (0,5%) hatte einen malignen Nervenscheidentumor, 1 Patient (0,5%) ein MFH, bei 1 Patienten (0,5%) zeigte sich ein Nebennierenzellcarzinom, 1 Patient (0,5%) hatte ein Oesophaguscarzinom, 1 Patient (0,5%) hatte ein Oropharyngscarzinom, 1 Patientin (0,5%) wies ein Ovarialcarzinom auf, 1 Patient (0,5%) hatte ein Pancreascarzinom, 1 Patient (0,5%) hatte ein Schilddrüsenkarzinom, bei 1 Patienten (0,5%) bestand ein Sigmascarzinom, 1 Patient (0,5%) hatte ein Speicheldrüsenkarzinom und 1 Patient (0,5%) hatte ein Urothelcarzinom.

II.1.3 Anzahl der Hirnmetastasen

Die behandelten Patienten hatten unterschiedlich viele Hirnmetastasen. Die Anzahl der cerebralen Metastasen war wie folgt verteilt:

128 Patienten (64%) wiesen eine Hirnmetastase auf, 49 Patienten (24,5%) hatten 2 Hirnmetastasen, 15 Patienten (7,5%) hatten 3 Hirnmetastasen und bei 8 Patienten (4%) wurden im Verlauf 4 oder mehr Hirnmetastasen (Tab.3, Abb.4) bestrahlt. Diese wurden dann allerdings nicht in einer einzelnen Sitzung bestrahlt.

Tabelle 3: Anzahl der bestrahlten Metastasen

Anzahl der Hirnmetastasen	Häufigkeit [n]	Prozent [%]
1	128	64,0
2	49	24,5
3	15	7,5
≥4	8	4,0

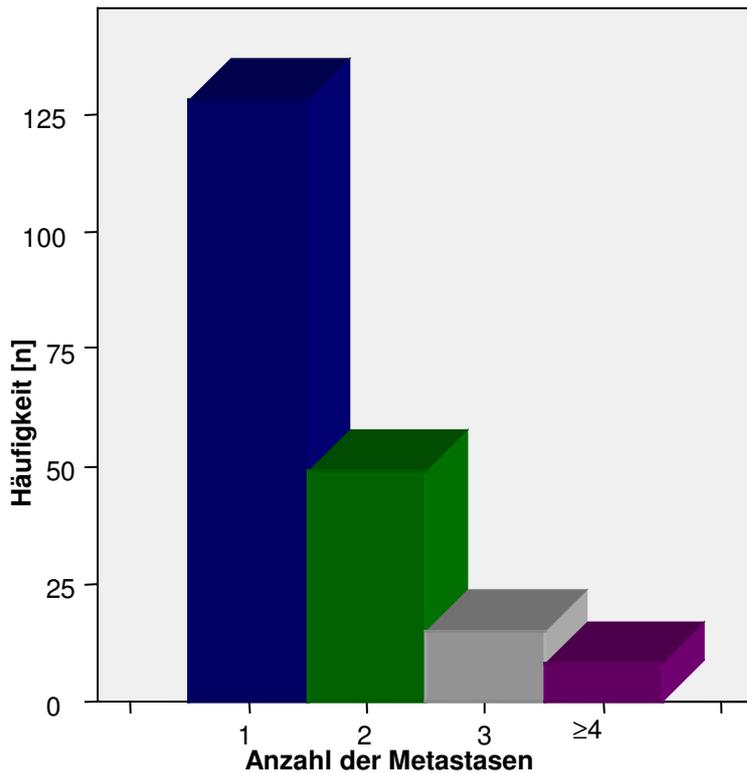


Abbildung 4: Anzahl der Hirnmetastasen pro Patient

In der Gruppe der Patienten mit ≥ 4 Hirnmetastasen hatten 3 Patienten (1,5%) 4 Hirnmetastasen, bei einem Patienten (0,5%) zeigten sich 5 Hirnmetastasen, 1 (0,5%) Patient hatte 6 Hirnmetastasen, 1 Patient (0,5%) wies 7 Hirnmetastasen auf, 1 (0,5%) Patient hatte 8 Hirnmetastasen und 1 (0,5%) Patient hatte 13 Hirnmetastasen. Bei dem zuletzt genannten sind allerdings nur zwei Hirnmetastasen gleichzeitig in einer Sitzung bestrahlt worden.

II.1.4 Durchmesser und Volumen

Der mediane Durchmesser der Hirnmetastasen lag bei 15 mm mit einer Spannweite von 6 mm bis 38 mm und das mediane Volumen betrug $2,4 \text{ cm}^3$ mit einer Spannweite von $0,04 \text{ cm}^3$ bis 105 cm^3 . (Tab. 4)

Tabelle 4: Durchmesser und Volumen der cerebralen Metastasen

	Durchmesser [mm]	Volumen [cm ³]
mediane	15,0	2,4
Minimum	6	0,04
Maximum	38	105,0

II.1.5 RPA-Klassifikation

Entsprechend der Einteilung in die RPA-Klassen nach Gaspar et al., welche zur Abschätzung der Prognose entwickelt wurden (Tab.5), gehörten 21 Patienten (10,5%) zur RPA-Klasse 1, 149 Patienten (74,5%) waren RPA-Klasse 2, und 30 Patienten (15%) waren RPA-Klasse 3. (Tab.6)

Tabelle 5: RPA-Klassen

Klasse 1	Karnofsky-Index \geq 70, Alter < 65 Jahre, kontrollierter Primärtumor, keine extrazerebralen Metastasen
Klasse 2	alle anderen
Klasse 3	Karnofsky-Index < 70

Tabelle 6: Einteilung in RPA-Klassen

RPA-Klasse	Häufigkeit [n]	Prozent [%]
1	21	10,5
2	149	74,5
3	30	15,0

II.1.6 Karnofsky-Index

Zur Beurteilung des Allgemeinzustandes wurde der Karnofsky-Index der Patienten bestimmt. Ein Karnofsky-Index $\geq 70\%$ war ein Maß dafür, dass der Patient in der Lage war sich selbständig zu versorgen. Ein Karnofsky-Index $< 70\%$ bedeutet, dass ein Patient auf fremde Hilfe angewiesen war. Der mediane Karnofsky-Index der behandelten Patienten lag bei 90% (mit einer Spannweite von 30% bis 100%), Die Patienten wurden in zwei Gruppen mit einem Karnofsky-Index $< 70\%$ bzw. einem Karnofsky-Index $\geq 70\%$ zugeteilt. Dementsprechend hatten 30 Patienten (15%) einen Karnofsky-Index unter 70% und 170 Patienten (85%) einen Karnofsky-Index von $\geq 70\%$. (Tab.7)

Tabelle 7: Einteilung nach Karnofsky-Index

Karnofsky-Index	Häufigkeit [n]	Prozent [%]
<70%	30	15,0
$\geq 70\%$	170	85,0

Bei den Patienten in der Gruppe mit einem KI $\geq 70\%$ hatten 67 Patienten (33,5%) einen Karnofsky-Index von 100%, 50 Patienten (25%) hatten einen KI von 90%, 31 Patienten (15,5%) hatten einen KI von 80%, 22 Patienten (11%) hatten einen KI von 70%. Bei den Patienten in der Gruppe mit einem KI $< 70\%$ hatten 17 Patienten (8,5%) einen KI von 60%, 7 Patienten (3,5%) hatten einen KI von 50%, 5 Patienten (2,5%) hatten einen KI von 40% und 1 Patient (0,5%) hatte einen KI von 30%.

Tabelle 8: Einteilung nach Karnofsky

100%	Patient ist beschwerdefrei, keine Krankheitszeichen
90%	Patient ist fähig zu normaler Aktivität, nur geringe Krankheitszeichen
80%	Mit Anstrengung normale Aktivität, mäßige Krankheitszeichen
70%	Selbstversorgung ist möglich, Patient ist jedoch unfähig zur Entfaltung einer normalen Aktivität oder aktiven Tätigkeit
60%	Patient benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50%	Patient benötigt erhebliche Hilfeleistungen und häufig medizinische Pflege
40%	Patient ist behindert und pflegebedürftig
30%	Patient ist stark behindert. Krankenhausaufnahme ist indiziert, unterstützende Therapie notwendig
20%	Patient ist schwer krank. Krankenhausaufnahme ist zur aktiven Unterstützung notwendig.
10%	Patient ist moribund. Rasches fortschreiten der lebensbedrohlichen Erkrankung.

II.2 Ganzhirnbestrahlung

Eine Ganzhirnbestrahlung (Whole Brain Radiation Therapie, WBRT) zusätzlich zur Stereotaktischen Radiochirurgie (Stereotactic Radio Surgery, SRS) erhielten 73 Patienten (36,5%), davon 16 Patienten (8%) in einem Zeitraum innerhalb von 8 Wochen vor oder nach der SRS, da bei diesen die Kombination von SRS und WBRT bereits aufgrund des Zustandes und der Metastasierung im voraus geplant war. 14 Patienten (7%) erhielten die WBRT in einem Zeitraum > 8 Wochen nach der SRS, aufgrund von Rezidiv/Progression oder multipler neuer Metastasen nach der Behandlung mit SRS. 43 Patienten (21,5%) erhielten die SRS in einem Zeitraum > 8 Wochen nach der WBRT, aufgrund von Rezidiv/Progression oder neuer Metastasen nach der Behandlung mit WBRT.

127 Patienten (63,5%) bekamen keine WBRT, sondern wurden nur mit SRS behandelt. (Tab. 9 und 10, Abb.5 und 6)

Tabelle 9: SRS alleine bzw. in Kombination mit der WBRT

	Häufigkeit [n]	Prozent [%]
SRS alleine	127	63,5
WBRT+ SRS	73	36,5

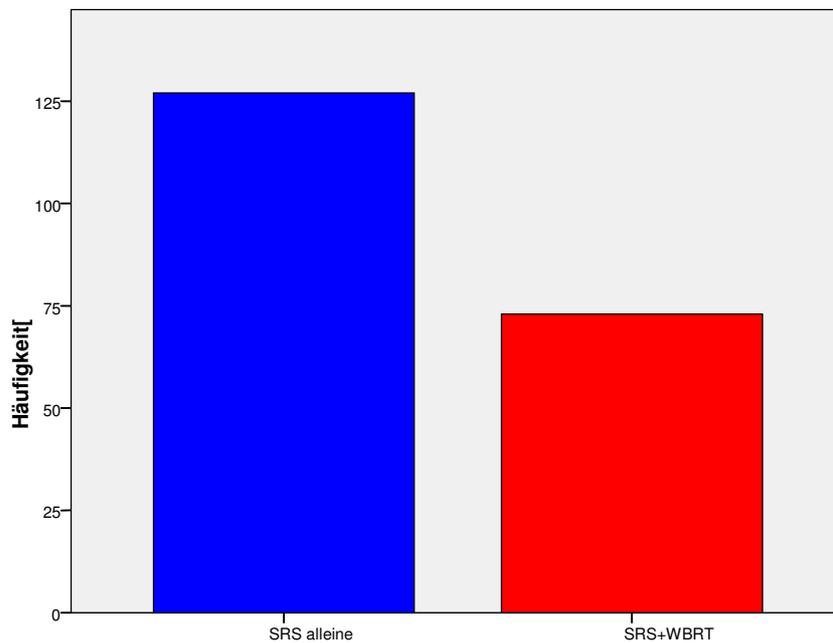


Abbildung 5: Kombination mit Ganzhirnbestrahlung

Tabelle 10: Kombinationen der SRS mit der WBRT

	Häufigkeit [n]	Prozent [%]
keine WBRT	127	63,5
< 8 Wochen um SRS (WBRT+SRS geplant)	16	8,0
> 8 Wochen um SRS (WBRT nach SRS)	14	7,0
> 8 Wochen um SRS (SRS nach WBRT)	43	21,5

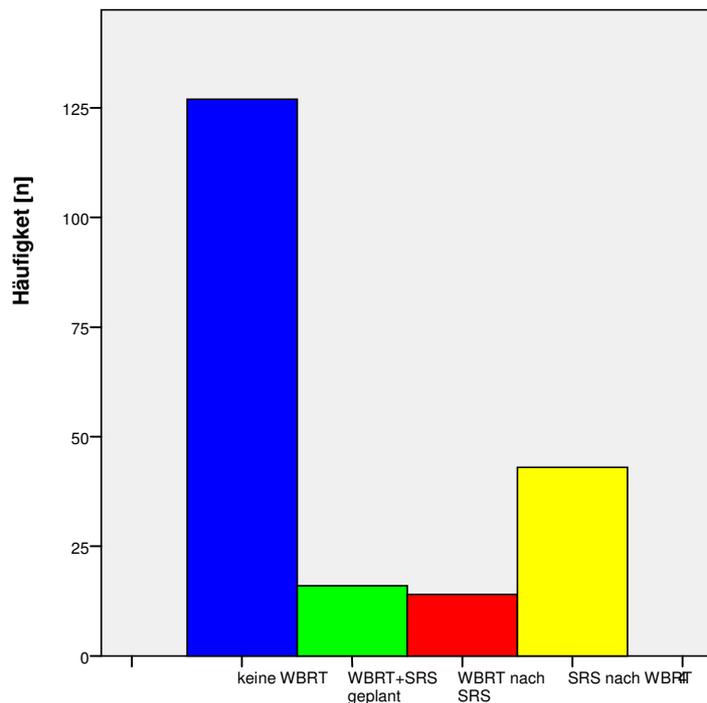


Abbildung 6: Verteilung der Kombinierten Behandlungen

II.3 Bestrahlungsplanung

Die Bestrahlungsplanung wurde von einem interdisziplinären Team, bestehend aus Strahlentherapeuten, Medizin-Physik-Experten und, bei Bedarf, einem Neurochirurgen durchgeführt.

Zu Beginn der Bestrahlungsplanung wurde der stereotaktische Ring (BRW-Frame =Brown-Robert-Wells) der Firma Integra-RADIONICS, Burlington, M.A., USA) an den Patienten fixiert (Abb.7). Der stereotaktische Ring wurde unter Lokalanästhesie mit vier Schrauben an der Schädelkalotte befestigt. Er wird nur bei der Einzelbestrahlung verwendet. Die geometrische Abweichung bei diesem System liegt deutlich unter 1 mm. [12, 15]

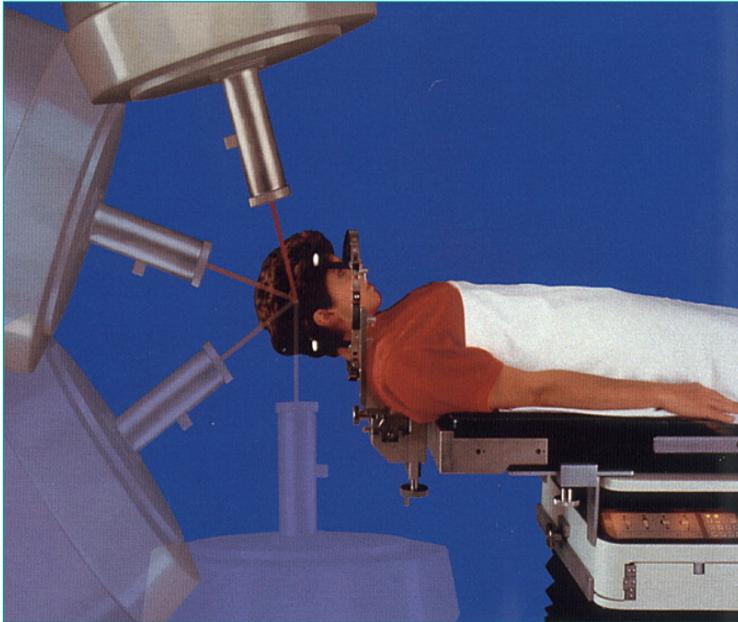


Abbildung 7: Invasive Kopffixierung mittels BRW-Frame zur Einzeitbestrahlung

Zur fraktionierten Bestrahlung kommt der GTC-Frame (Gill-Thomas-Cosman-Frame) (Firma Integra-RADIONICS, Burlington, M.A., USA) zum Einsatz. (Abb.8)

Bei diesem wird zuvor ein Abdruck des Oberkiefers des Patienten genommen, der in Kombination mit einem individuell angefertigten Polster für den Hinterkopf den reproduzierbaren Sitz des Rings gewährleistet. Der korrekte Sitz des Rings wird vor Applikation der einzelnen Bestrahlungsfraction mittels eines Meßhelms (Depth-Helm) überprüft. Hier liegt die Abweichung in einem Bereich von <1 bis maximal 2 mm. [12, 15]



Abbildung 8: Nicht-invasive Kopffixierung für fraktionierte Bestrahlung

Zur Bestrahlungsplanung wurden anschließend CT- und MRT- Aufnahmen mit den Geräten Siemens Somatom Plus4 bzw. Siemens Kernspintomographen angefertigt, wobei kontrastverstärkte T1-Sequenzen zur Anwendung kamen. Auch die CT Untersuchung wurde nach Kontrastmittelgabe angefertigt, was die anschließende Bildfusion der beiden Datensätze erleichterte.

An dem bereits vorher am Patienten fixierten stereotaktischen Ring wird der Localizer fixiert, der direkt auf den CT-Aufnahmen abgebildet wird. Die röntgendichten Stäbe bilden sich in jedem einzelnen Bild als definierte Punkte ab und liefern eine dreidimensionale Information, welche die Definition des stereotaktischen Koordinatensystems ermöglicht (Abb. 9). Durch dieses Koordinatensystem kann man die Position der Metastase mit einer Genauigkeit von unter 1 mm im Gehirn des Patienten lokalisieren.

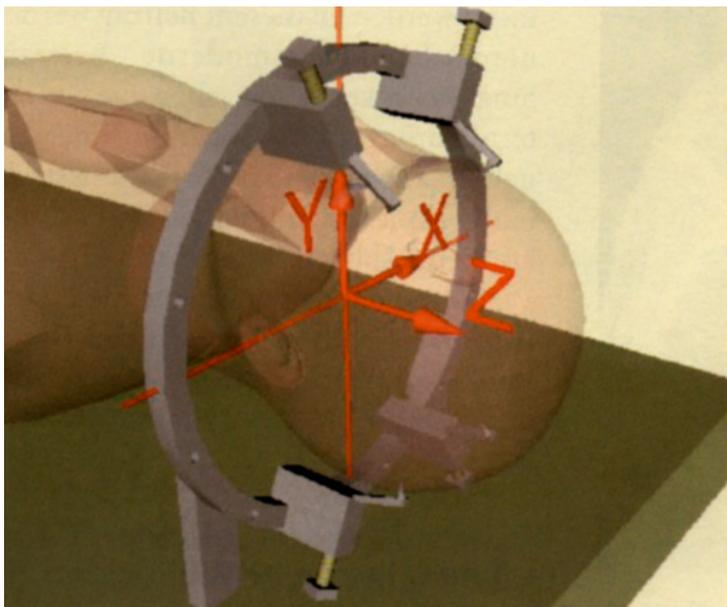


Abbildung 9: Koordinatensystem

Anschließend wurden die CT- und MRT-Bilder im Planungsrechner mit dem IMAGEFUSION – Programm von RADIONICS fusioniert.

Dies geschieht, da im MRT die Anatomie des Zielvolumens kontrastreicher darzustellen ist. In den maßhaltigen CT-Aufnahmen ist jedoch das stereotaktische Koordinatensystem abgebildet.

Durch die Fusion dieser beiden Aufnahmen werden somit die Vorteile der CT-Bilder mit denen der MRT-Bilder verbunden. Die Matrix der CT-Bilder betrug 512 x 512 Voxel bei 3 mm Schichtdicke.

Danach wurden kritische Strukturen (wie z.B. Chiasma und Tractus Opticus, Hirnstamm, Sehnerven und Augen etc.) markiert, um sicherzustellen, dass die Toleranzdosen nicht überschritten werden (z.B. Sehnerv, Chiasma < 8,0 Gy ED).

Des Weiteren wurde das Zielvolumen festgelegt. Hierbei entspricht das klinische Zielvolumen dem sichtbaren Tumor (CTV = GTV). Als Planungszielvolumen (PTV) beschreibt man das klinische Zielvolumen mit einem definierten Sicherheitssaum von 1 bis 2 mm, damit man auch die geometrischen Ungenauigkeiten des Bestrahlungsgerätes berücksichtigt.

Anschließend wurde der Bestrahlungsplan erstellt und die resultierende Dosisverteilung berechnet. Die Dosisfestlegung erfolgte in Anlehnung an die Ergebnisse der RTOG-Studie [18, 21]. Die Höhe der zu applizierenden Dosis ist abhängig vom Bestrahlungsvolumen.

Zum Einblenden des Bestrahlungsfeldes kamen Wolfram-Kollimatoren unterschiedlicher Größe zum Einsatz (Abb. 10). In der Strahlentherapie im Klinikum Großhadern werden Kollimatoren mit einem Durchmesser von 7,5 mm bis 40 mm verwendet. Die Kollimatoren sind fokussiert und werden in einem Tubus am Strahlerkopf des Beschleunigers angebracht.

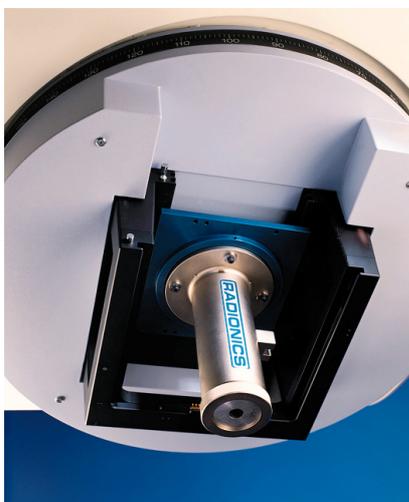


Abbildung 10: Kollimatoren

Bei sehr unregelmäßig geformten Zielvolumina können Mikro-Multileafkollimatoren zum Einsatz kommen. Hierbei handelt es sich um einen Kollimator, der statt der Rundkollimatoren am Strahlerkopf des Beschleunigers angebracht wird und dessen Blenden aus kleinen, individuell positionierbaren Lamellen bestehen, mit denen irregulär geformte Feldgrenzen realisiert werden können. Somit kann ganz konformal bestrahlt werden (Leafbreite im Isozentrum 4 mm).

Der Mikro-Multileafkollimator wird nur für fraktionierte Bestrahlungen verwendet.

II.4 Qualitätskontrolle

Bei der SRS ist die Qualitätskontrolle von großer Bedeutung. Aufgrund der hohen Einzeldosen, die bei der SRS zum Einsatz kommen, ist es wichtig, dass die Planung genau mit der Bestrahlung übereinstimmt. Dadurch wird gewährleistet, dass das Bestrahlungsfeld exakt das Zielvolumen umfaßt und es wird sichergestellt, dass nicht (zuviel) gesundes Gewebe belastet bzw. ein Teil der Metastase nicht bestrahlt wird.

Nach der Bestrahlungsplanung wurden die berechneten Isozentrumskoordinaten auf ein Prüfphantom übertragen.

Um Fehler bei der Übertragung der Koordinaten zu vermeiden, wurden diese von einem Strahlentherapeuten eingestellt und anschließend von einer zweiten Person (Medizin-Physik-Experten) überprüft.

Mittels des Winston-Lutz-Tests (Abb. 11) wurde vor der Bestrahlung die Genauigkeit der Einstellungen am Bestrahlungsgerät in Bezug auf die exakte Position des Isozentrums überprüft.

Dabei wurde vor der Bestrahlung des Patienten ein Prüfphantom gleichzeitig mit einem Positionierungsrahmen mit den gleichen Koordinaten wie für das Isozentrum des Patienten auf dem Bestrahlungstisch fixiert. Im Prüfphantom ist genau im Isozentrum des Patienten eine röntgenopake Kugel angebracht. Durch Bestrahlung eines Films unter verschiedenen Gantrywinkeln (bei 0°, 90°, 270°) kann man anhand der Position des Kugelschattens im Strahlenfeld eines Kollimators den Rotationsfehler der Gantry und damit die Genauigkeit dieses Systems überprüfen.

Die Abweichungen auf der X- bzw. Y-Achse wurden dokumentiert.

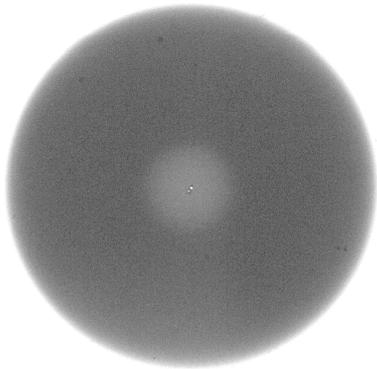


Abbildung 11: Winston-Lutz-Test

Zusätzlich wurde mit Lasern die genaue Position des Patienten auf dem Bestrahlungstisch kontrolliert. Die Einstellung der Laser wurde ebenfalls vorher am Phantom überprüft.

Nachdem der Patient auf dem Bestrahlungstisch fixiert wurde, wurde die Position des Patienten mit Hilfe des am Head Ring befestigten Positionierungsrahmens geprüft. Die Position des Patienten ist perfekt, wenn die Markierungen am Positionierungsrahmen mit den Lasern exakt übereinstimmen.

Zur Überprüfung, ob der stereotaktischen Ring immer noch in der gleichen Position am Patienten befestigt ist wie zu Beginn der Planung, wurde vor der Bestrahlung ein Messhelm auf den stereotaktischen Ring aufgesetzt. Anschließend wurden über präzise Bohrungen in diesem Helm mittels eines Messstiftes Werte bezüglich der Position des Helms zum Kopf des Patienten gemessen. Diese Werte wurden mit denen verglichen, die vor Anfertigung des Planungs-CT's gemessen wurden, und die Bestrahlung nur durchgeführt, wenn die Abweichungen geringer als 1 mm waren.

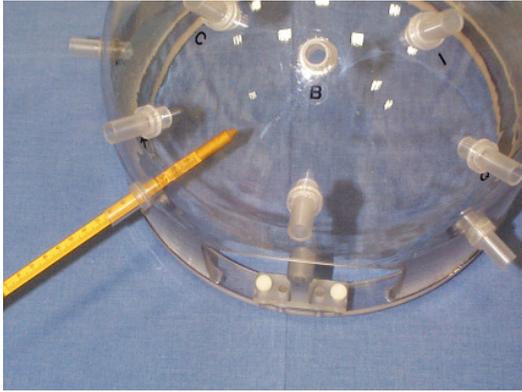


Abbildung 12: Messhelm

II.5 Bestrahlungstechnik

Nach der Planung und der Qualitätskontrolle wurde mit der Bestrahlung begonnen. Der Patient ist mit dem stereotaktischen Ring auf dem Bestrahlungstisch fixiert. Der stereotaktische Ring stellt bei der Bestrahlung die feste Verbindung zwischen Patient und Bestrahlungstisch sicher. Dadurch, dass der Schädel des Patienten mit dem stereotaktischen Ring fest am Bestrahlungstisch fixiert ist und somit seine Position nicht mehr ändern kann, ist gewährleistet, daß das Zielvolumen gemäß Bestrahlungsplan behandelt wird.

In der Strahlentherapie im Klinikum Großhadern wird die stereotaktische Bestrahlung am Linearbeschleuniger Siemens Mevatron M durchgeführt.

Bei der Strahlung handelt es sich um ultraharte Röntgenstrahlung von 6 MV.

Damit die größte Strahlendosis im Zielvolumen liegt und so das umgebende Normalgewebe geschont wird, rotiert das Gerät meist mit 3-6 versetzten Bögen vertikal in einem Bereich von ca. 30° bis $+150^\circ$ und von -30° bis -150° um den Kopf des Patienten.

Der Versatz der Bestrahlungsbögen wird durch unterschiedliche Winkelstellungen der horizontalen, isozentrischen Drehung des Bestrahlungstisches in einem Bereich von $+90^\circ$ bis -90° erreicht, wobei zur Vermeidung von Überschneidungen bei

Kollimatoren meist 30° Abstand zwischen den Bögen besteht und bei Kollimatoren > 30 mm 45° Abstand.

Es ist wichtig, dass kein Punkt, außer dem Zielvolumen, von dem Strahlenbündel mehrmals getroffen wird. D.h., die Bögen sollten sich nicht überschneiden. Des Weiteren werden sie so ausgewählt, dass sie die kritischen Strukturen schonen bzw. aussparen.

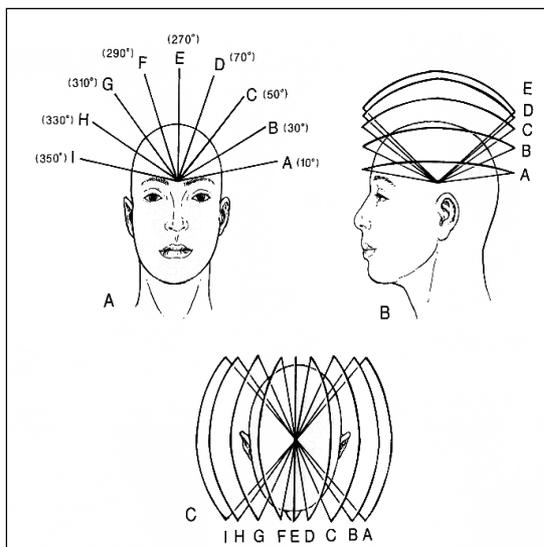


Abbildung 13: Winkel und Bögen [68]

Die stereotaktische Bestrahlung kann als Einzeitbestrahlung (SRS) oder als fraktionierte Bestrahlung (SRT) durchgeführt werden.

Man spricht von Einzeitbestrahlung, wenn die gesamte Strahlendosis in einer Sitzung verabreicht wird.

Dem gegenüber steht die fraktionierte Bestrahlung. Dabei wird die Bestrahlung in mehreren Sitzungen durchgeführt. Diese wird vor allem bei großen Metastasen eingesetzt, da mit der Größe der Metastase das Risiko für die Entstehung eines Hirnödems steigt. Des Weiteren kommt sie zum Einsatz, wenn die Metastase in der Nähe kritischer Strukturen liegt.

II.6 Follow-up

Das mediane follow-up lag bei 10,6 Monaten.

In der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Klinikums der Universität München wurde der Zustand der Patienten erstmals 6 Wochen nach der Bestrahlung und dann alle 3 Monate mittels Bildgebung und klinischer Diagnostik kontrolliert. Für die Kontrollen waren der Karnofsky-Index und in der Bildgebung der Tumordurchmesser und das Ödem von Bedeutung. Aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes konnten nicht alle Patienten zur regelmäßigen Kontrolle erscheinen. Der Zustand dieser Patienten wurde über Telefonate mit den Patienten selbst, den Hausärzten, Angehörigen oder den Kliniken, in denen sie zuletzt in Behandlung waren, kontrolliert.

II.7 Statistische Methoden

Die Datenerfassung erfolgte mit dem Programm Microsoft® Office Access 2003.

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS® Version 15.0 für Windows durchgeführt.

Die Überlebenskurven wurden mit der Kaplan-Meier-Methode sowohl ab Diagnosedatum als auch ab Bestrahlungsdatum erstellt und mittels des Log-Rank-Testes verglichen.

Des Weiteren wurden die Einflußfaktoren auf das Überleben mit der Cox Regression ermittelt.

Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

III. Ergebnisse

Die stereotaktische Einzelzeitbestrahlung wurde in unterschiedlichen Situationen durchgeführt:

1. die Patienten erhielten eine alleinige radiochirurgische Behandlung. Dieses Vorgehen wurde immer dann gewählt, wenn aufgrund der übrigen Tumormanifestationen und der fortgeschrittenen Tumorerkrankung eine distante Progression im Gehirn innerhalb der erwarteten Lebenszeit wenig wahrscheinlich war.
2. Bereits im primären Therapieansatz wurde eine Ganzhirnbestrahlung mit einer stereotaktischen Einzelzeitbestrahlung kombiniert.
3. Nach der alleinigen SRS (1.) wurde aufgrund einer progredienten Hirnmetastasierung eine Ganzhirnbestrahlung im weiteren Verlauf als Salvagetherapie durchgeführt.
4. nach einer Ganzhirnbestrahlung trat in der Folge ein cerebraler Progress einzelner Herde auf. Die Radiochirurgie wurde somit als Salvagetherapie bei progredientem Tumorleiden im ZNS durchgeführt. Eine Sonderform dieser Situation stellen Patienten dar, die eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung beim kleinzelligen Lungenkarzinom erhielten und im weiteren Verlauf der Tumorerkrankung eine cerebrale Metastasierung entwickelten.

III.1 Patientenstatus

Nachdem zwischen März 2000 und Februar 2006 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Klinikums der Universität München 200 Patienten (96 männlich, 104 weiblich) mit insgesamt 322 Metastasen stereotaktisch bestrahlt worden sind, wurden die gesammelten Daten sowohl ab dem Zeitpunkt der stereotaktischen Bestrahlung der Hirnmetastase, als auch ab dem Zeitpunkt der Diagnose der cerebralen Metastase mit SPSS Version15 ausgewertet.

Zum Zeitpunkt der Auswertung der Daten waren 174 Patienten verstorben. Davon 37 Patienten (18,5%) aufgrund eines cerebralen Progresses. 114 Patienten (57,0%) starben durch einen systemischen Progress. 15 Patienten (7,5%) verstarben

tumorunabhängig und bei 8 Patienten (4,0%) konnte die Todesursache nicht ermittelt werden, weil diese Patienten zu Hause oder in einem anderen Krankenhaus verstorben sind und die zuletzt behandelnden Ärzte bzw. Hausärzten keine eindeutigen Angaben zur Todesursache machen konnten. (Tab. 11, Abb. 14)

Tab. 11: Todesursache

Todesursache	Häufigkeit [n]	Prozent [%]
cerebraler Progress	37	18,5
systemischer Progress	114	57,0
Tumorunabhängig	15	7,5
Unbekannt	8	4,0

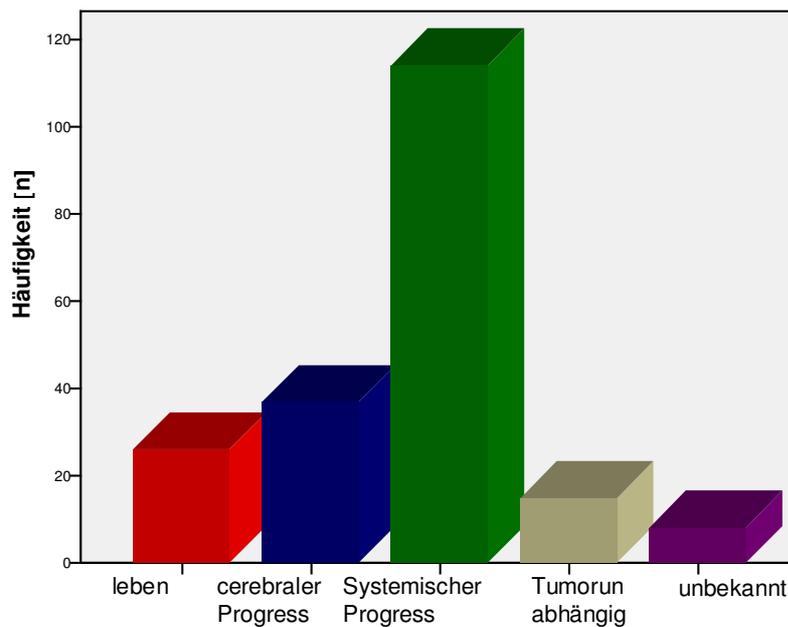


Abb. 14: Todesursache

III.2.1 Überlebenszeit ab dem Datum der stereotaktischen Bestrahlung

Die mediane Gesamtüberlebenszeit der 200 Patienten nach SRS betrug 6,7 Monate mit einer Spanne von 0,033 Monaten (1Tag) bis 76,6 Monaten.

Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 26,4%. Die 2-Jahres-Überlebensrate bei 12,9%. (Tab. 12, Abb. 15)

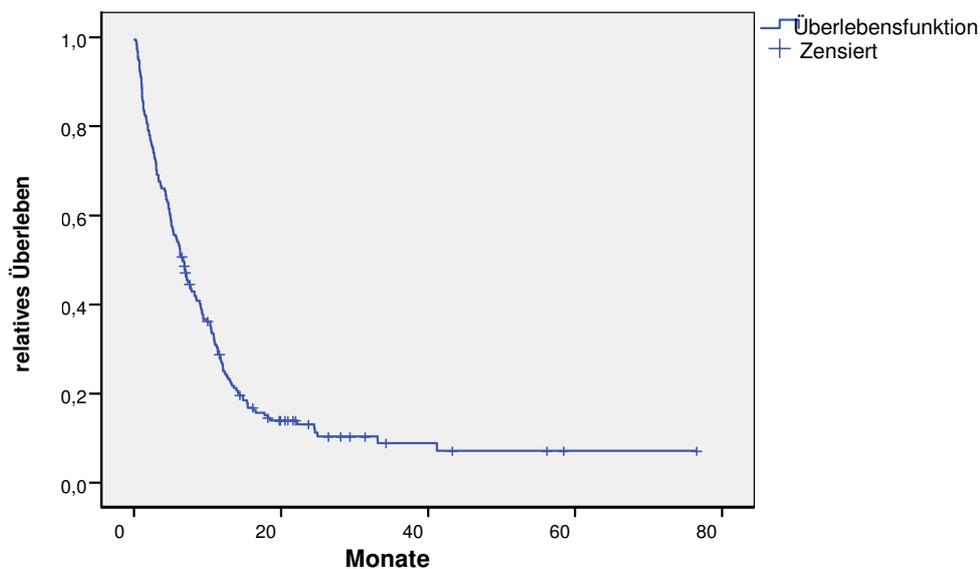


Abb. 15: Kaplan-Meier-Überlebenskuve ab dem Bestrahlungsdatum

III.2.2 Überlebenszeit ab dem Diagnosedatum der Hirnmetastasen

Vom Diagnosedatum der Hirnmetastasen ausgehend betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 10,6 Monate mit einer Spanne von 0,2 Monaten bis 145,4 Monaten.

Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 43,7%. Die 2-Jahres-Überlebensrate bei 18,1%. (Tab. 12, Abb. 16)

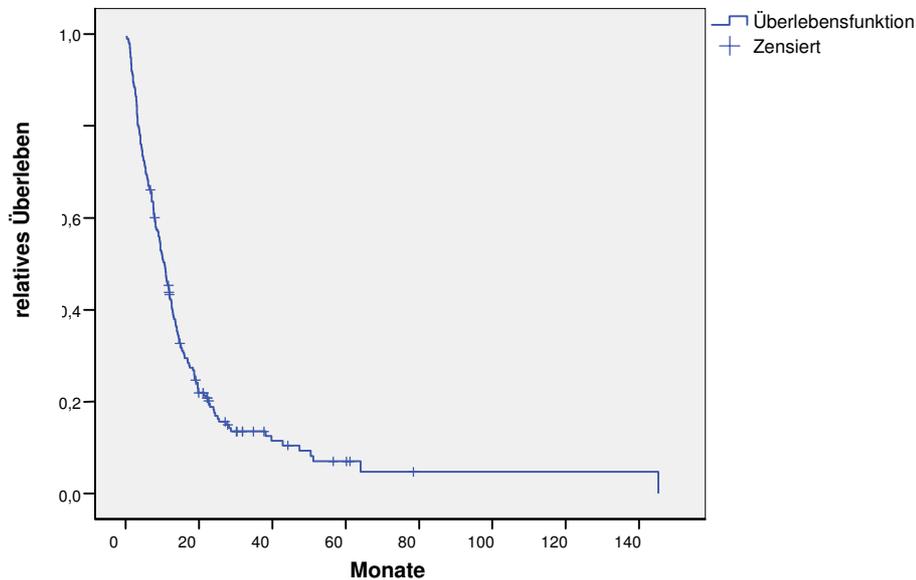


Abb. 16: Kaplan-Meier-Überlebenskuve ab dem Diagnosedatum

Tab. 12: mediane Gesamtüberlebenszeit ab Bestrahlungs- und Diagnosedatum

	Mediane Gesamtüberlebenszeit	Spannweite [Monate]	1-Jahres-Überlebensrate	2-Jahres-Überlebensrate	95%-Konvidenzintervall
Bestrahlungsdatum	6,7 Monate	0,033-76,6	26,4%	12,9%	5,5-7,8
Diagnosedatum	10,6 Monate	0,2-145,4	43,7%	18,1%	8,9-12,2

III.3 Prognosefaktoren

III.3.1.1 Geschlecht und Überlebenszeit ab dem Datum der stereotaktischen Bestrahlung

Anhand des Kaplan-Meier-Verfahrens wurde der Einfluß des Geschlechts auf die Überlebenszeit ermittelt. Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Frauen nach Durchführung der Bestrahlung betrug 7,3 Monate. Bei den Männern lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 5,3 Monaten. Dieser Unterschied konnte durch den Log-

Rank-Test als statistisch signifikant bestätigt werden, der p-Wert war 0,021. (Tab. 13 und Abb. 17)

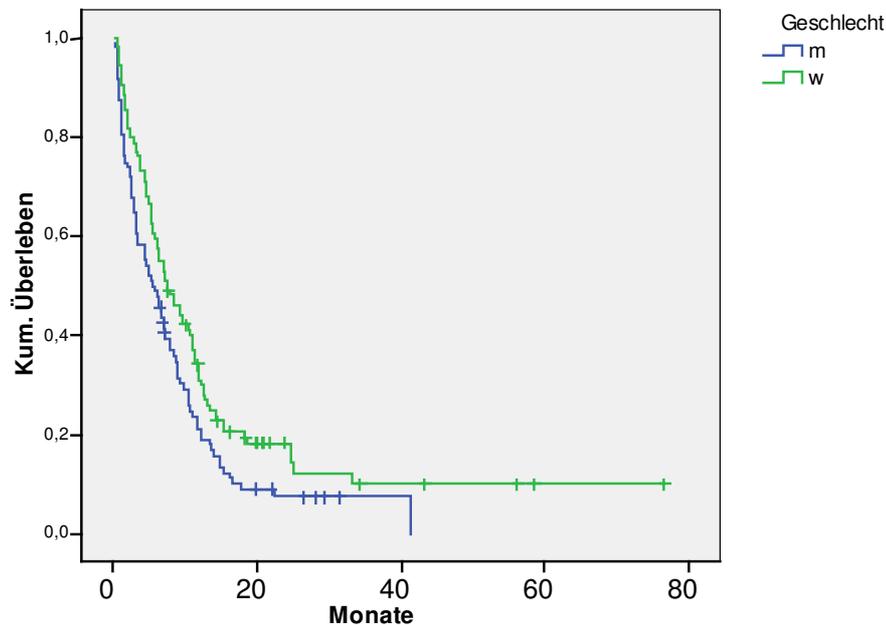


Abb. 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Bestrahlungsdatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Geschlecht

III.3.1.2 Geschlecht und Überlebenszeit ab dem Diagnosedatum der Hirnmetastasen

Hier zeigte sich bei den Frauen eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 12 Monaten. Bei den Männern lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 8,1 Monaten. Dieser Unterschied im Überleben bestätigte sich ebenfalls im Log-Rank-Test, mit einem p-Wert von 0,005. (Tab. 13, Abb. 18). Dies liegt am ehesten an der Imbalance zwischen den Primärtumoren. Denn Frauen erkrankten häufiger an Tumoren mit besserer Prognose und besseren Behandlungsmöglichkeiten, wie z.B. dem Mamma-Ca. (Tab. 14).

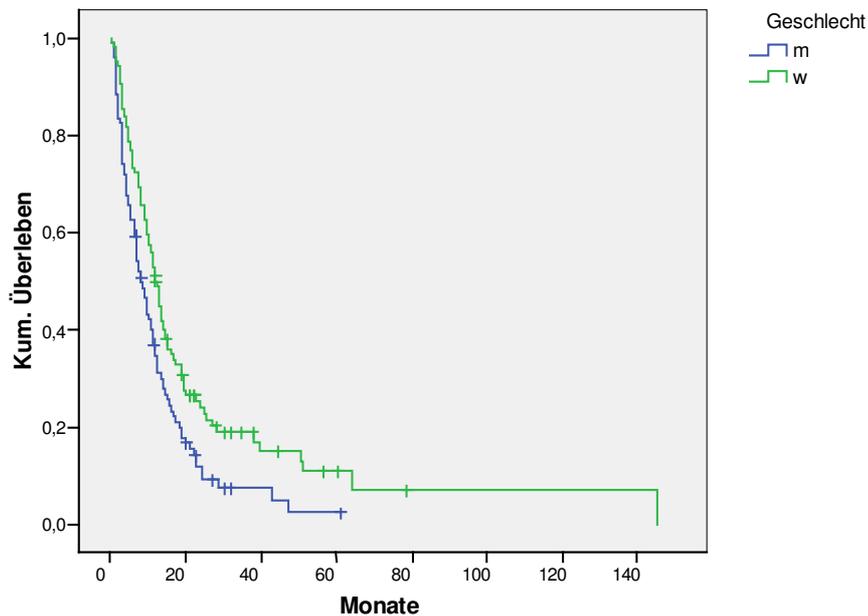


Abb. 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Diagnosedatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Geschlecht

Tab. 13: Vergleich der medianen Gesamtüberlebenszeit zwischen den Geschlechtern männlich und weiblich ab dem Bestrahlungs- und Diagnosedatum

Geschlecht	Bestrahlungsdatum			Diagnosedatum		
	Mediane Gesamtüberlebenszeit	95%-Konfidenzintervall	Standardfehler	Mediane Gesamtüberlebenszeit	95%-Konfidenzintervall	Standardfehler
weiblich	7,3 Monate	4,8-9,8	1,2	12 Monate	10,1-13,9	0,9
männlich	5,3 Monate	3,2-7,8	1,0	8,1 Monate	5,8-10,4	1,1
p-Wert	0,021			0,005		

Tab. 14: Zuordnung der Primärtumore zum Geschlecht

Primärtumor	Geschlecht		
	weiblich	männlich	gesamt
andere	8	11	19
Malignes Melanom	11	14	25
NSCLC	41	50	91
SCLC	8	8	16
Nierenzell Ca.	5	8	13
Mamma Ca.	28	0	28
Rectum Ca.	3	5	8
gesamt	104	96	200

Tab. 15a): Zuordnung der Bestrahlungskombinationen zum Geschlecht

Bestrahlungskombinationen	Geschlecht		
	weiblich	männlich	gesamt
SRS	65	62	127
< 8 Wochen um SRS (WBRT+SRS geplant)	5	11	16
> 8 Wochen um SRS (WBRT nach SRS)	8	6	14
> 8 Wochen um SRS (SRS nach WBRT)	26	17	43
gesamt	104	96	200

Tab. 15b): Zeitspanne zwischen der Bestrahlung und der Salvage-Therapie

Bestrahlungskombinationen	Zeitspanne zwischen Bestrahlung und Salvage-Therapie (in Monaten)		
	Min.	Max.	Mittelwert
> 8 Wochen um SRS (WBRT nach SRS)	3	42	9
> 8 Wochen um SRS (SRS nach WBRT)	2	36	9,8

III.3.2.1 Alter und Überlebenszeit ab dem Datum der stereotaktischen Bestrahlung

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse wurde auch ermittelt, ob das Alter einen signifikanten Einfluß auf das Überleben hat. Hierzu wurden die Patienten nach Altersgruppen eingeteilt und es wurde überprüft, ob sich die Überlebenssituation in den Altersgruppen ≤ 40 Jahre, 41-50 Jahre, 51-60 Jahre, 61-70 Jahre und >70 Jahre unterscheidet.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit in der Altersgruppe der Patienten ≤ 40 Jahre lag bei 11,3 Monaten. Das für die Altersgruppe 41-50 Jahre lag bei 6 Monaten, für 51-60 Jahre bei 5 Monaten, für 61-70 Jahre bei 6,7 Monaten und das für die >70 Jahre bei 8,2 Monate. Dieser Unterschied erwies sich durch den Log-Rank-Test als statistisch nicht signifikant, mit einem p-Wert von 0,538. (Tab. 16, Abb. 19)

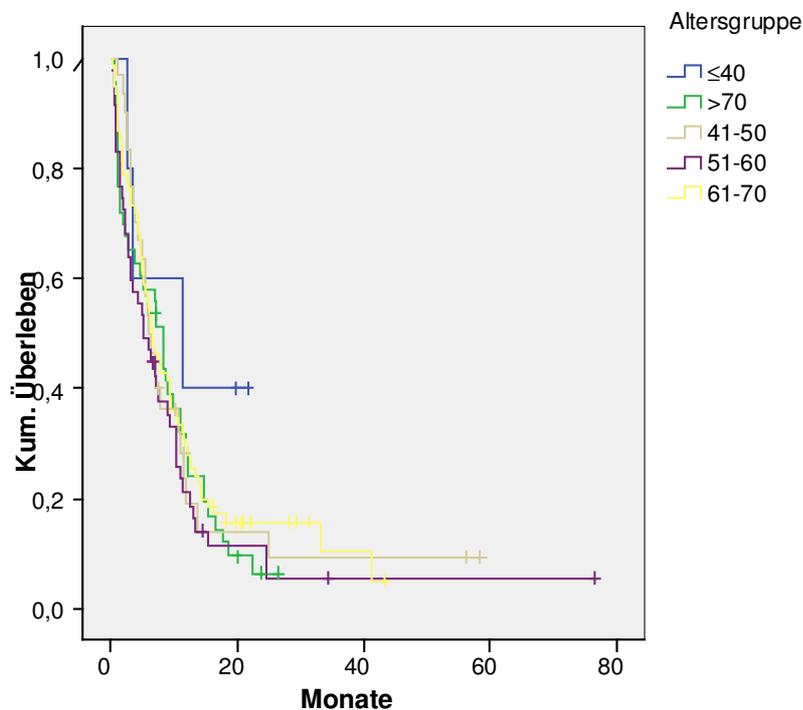


Abb. 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Bestrahlungsdatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Altersgruppen

III.3.2.2 Alter und Überlebenszeit ab dem Diagnosedatum der Hirnmetastasen

Hier lag die mediane Gesamtüberlebenszeit in der Altersgruppe der Patienten ≤ 40 Jahre bei 18,8 Monaten. In der Altersgruppe 41-50 Jahre bei 10 Monaten, in der Altersgruppe 51-60 Jahre bei 11,1 Monaten, in der Gruppe 61-70 Jahre bei 11 Monaten und in der Altersgruppe >70 Jahre bei 9,4 Monaten. Dieser Unterschied im Überleben konnte im Log-Rank-Test ebenfalls statistisch nicht bestätigt werden, der p-Wert war 0,594. (Tab. 16, Abb. 20)

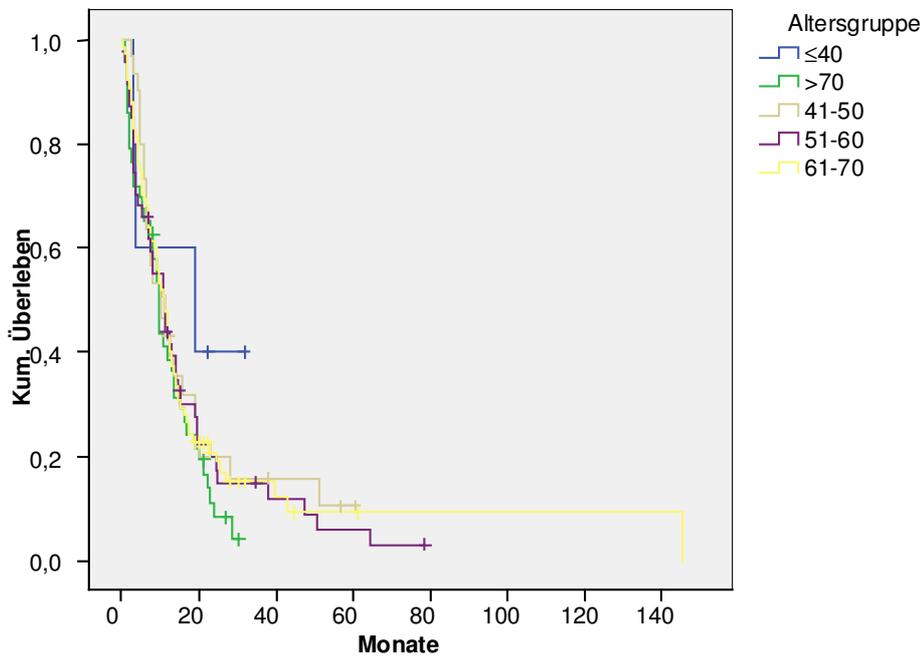


Abb. 20: Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Diagnosedatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen;
Parameter: Altersgruppen

Tab. 16: Vergleich der medianen Gesamtüberberlebenszeit zwischen den Altersgruppen ab dem Bestrahlungs- und Diagnosedatum

Altersgruppen	Bestrahlungsdatum			Diagnosedatum		
	Mediane Gesamtüberlebenszeit	95%-Konvidenzintervall	Standard fehler	Mediane Gesamtüberlebenszeit	95%-Konvidenzintervall	Standard fehler
≤40	11,3	0,0-28,6	8,8	18,8	0,0-51,4	16,6
41-50	6,0	3,9-8,0	1,0	10,0	5,2-14,7	2,4
51-60	5,0	2,3-7,7	1,3	11,1	7,1-15,0	2,0
61-70	6,7	4,9-8,4	0,8	11,0	8,4-13,5	1,3
>70	8,2	6,2-10,2	1,0	9,4	8,2-10,6	0,6
p-Wert	0,538			0,594		

III.3.3.1 Karnofsky-Index und Überlebenszeit ab dem Datum der stereotaktischen Bestrahlung

Durch das Kaplan-Meier-Verfahren wurde ebenfalls ermittelt, ob der Karnofsky-Index, der ab dem Bestrahlungsdatum erhoben wurde, eine statistisch signifikante Auswirkung auf das Überleben hat. Dafür wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. In der einen Gruppe waren Patienten mit einem Karnofsky-Index von $\geq 70\%$ und in der anderen Gruppe waren Patienten, die einen Karnofsky-Index $< 70\%$ hatten.

Die Patienten mit einem Karnofsky-Index $\geq 70\%$ wiesen eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 7,2 Monaten auf. Bei Patienten mit einem Karnofsky-Index $< 70\%$ lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 1,6 Monaten. Dieser Unterschied in der Überlebenszeit konnte mittels des Log-Rank-Test bestätigt werden. Der p-Wert war $< 0,001$. (Tab. 17, Abb. 21)

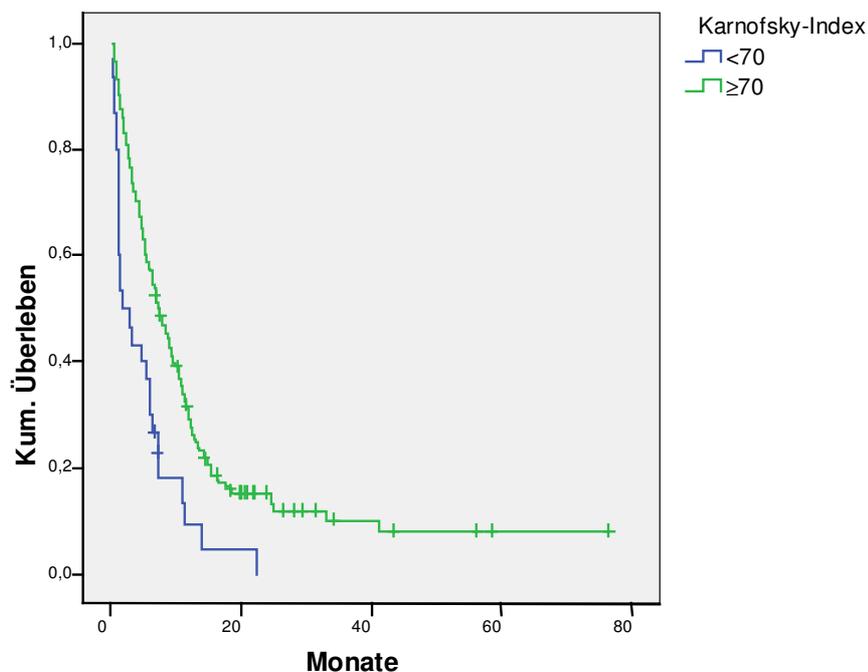


Abb. 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Bestrahlungsdatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Karnofsky-Index

Tab. 17: Vergleich der medianen Gesamtüberberlebenszeit zwischen den Karnofsky-Gruppen ab dem Bestrahlungsdatum

Karnofsky-Index	Bestrahlungsdatum		
	Mediane Gesamtüberlebenszeit	95%-Konvidenzintervall	Standardfehler
<70%	1,6	0,0-4,0	1,2
≥70%	7,2	5,6-8,7	0,7
p-Wert	0,0001		

III.3.4.1 RPA und Überlebenszeit ab dem Datum der stereotaktischen Bestrahlung

Auch der Einfluß der RPA-Einteilung auf die Überlebenszeit wurde mittels der Kaplan-Meier-Analyse festgestellt. Hierfür wurden die Patienten der entsprechenden RPA-Klasse zugeteilt:

Tab. 18: RPA-Klassifikation

Klasse 1	Karnofsky-Index ≥ 70, Alter < 65 Jahre, kontrollierter Primärtumor, keine extrazerebralen Metastasen
Klasse 2	alle anderen
Klasse 3	Karnofsky-Index < 70

Die mediane Gesamtüberlebenszeit in der RPA 1 Gruppe betrug 16,2 Monate. In der RPA 2 Gruppe lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 6,8 Monaten und in der RPA 3 Gruppe bei 1,6 Monaten. Dieser Unterschied ließ sich mit dem Log-Rank-Test bestätigen, mit einem p-Wert <0,001. (Tab. 19, Abb. 22)

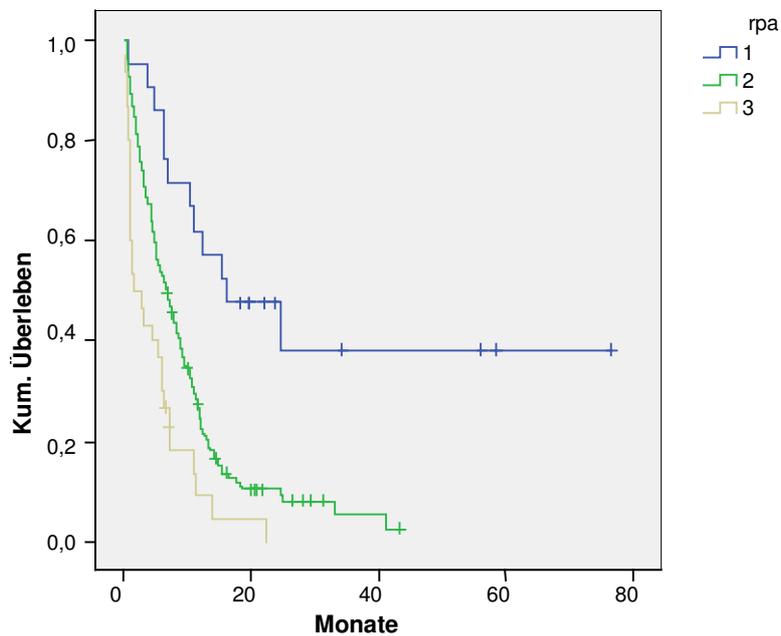


Abb. 22: Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Bestrahlungsdatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: RPA

III.3.4.2 RPA und Überlebenszeit ab dem Diagnosedatum der Hirnmetastasen

Die mediane Gesamtüberlebenszeit in der RPA 1 Gruppe betrug 28,2 Monate. In der RPA 2 Gruppe lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 9,7 Monaten und in der RPA 3 Gruppe bei 7 Monaten. Die bessere Überlebenszeit in der RPA 1 Gruppe konnte auch mit dem Log-Rank-Test bestätigt werden mit einem p-Wert <0,001. (Tab. 19, Abb. 23)

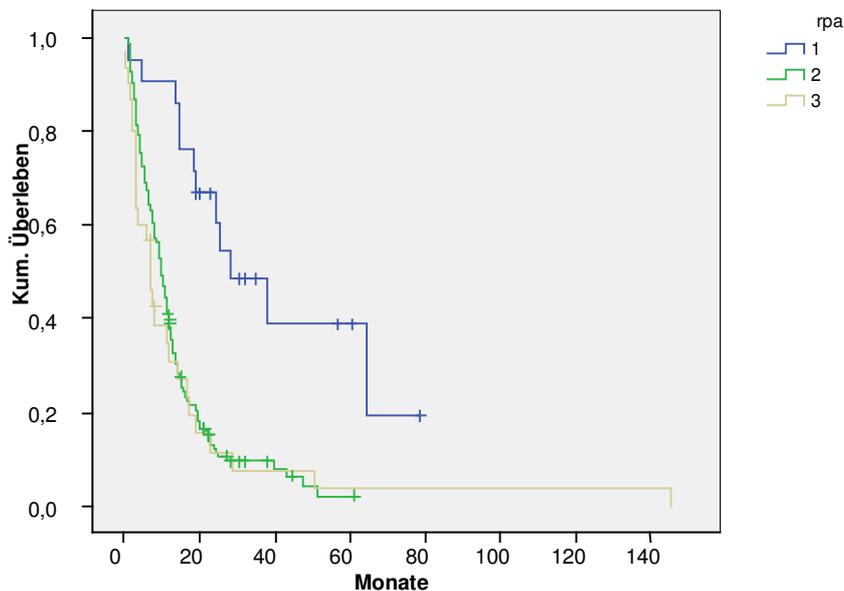


Abb. 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Diagnosedatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen
Parameter: RPA

Tab. 19: Vergleich der medianen Gesamtüberlebenszeit zwischen den RPA-Klassen ab Bestrahlungs- und Diagnosedatum

RPA	Bestrahlungsdatum			Diagnosedatum		
	Mediane Gesamtüberlebenszeit	95%-Konfidenzintervall	Standardfehler	Mediane Gesamtüberlebenszeit	95%-Konfidenzintervall	Standardfehler
1	16,2	2,4-29,9	7,0	28,2	13,7-42,6	7,3
2	6,8	5,0-8,6	0,9	9,7	8,2-11,2	0,7
3	1,6	0,0-4,0	1,2	7,0	4,5-9,5	1,2
p-Wert	<0,0001			<0,0001		

III.3.5.1 Anzahl der Metastasen und Überlebenszeit ab dem Datum der stereotaktischen Bestrahlung

Mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens wurde der Einfluß der Anzahl der cerebralen Metastasen auf die Überlebenszeit bestimmt. Dazu wurden die Patienten je nach Anzahl der Hirnmetastasen in vier Gruppen unterteilt. Dabei wurde zwischen einer, zwei, drei und vier oder mehr Hirnmetastasen unterschieden.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit bei einer Hirnmetastase betrug 7,1 Monate. Bei zwei Hirnmetastasen lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 5,3 Monaten. Bei drei Hirnmetastasen lag sie bei 10,5 Monaten und bei vier oder mehr Hirnmetastasen betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 4,1 Monate. Dieser Unterschied zeigte sich im Log-Rank-Test nicht statistisch signifikant (p-Wert 0,122). (Tab. 20, Abb. 24)

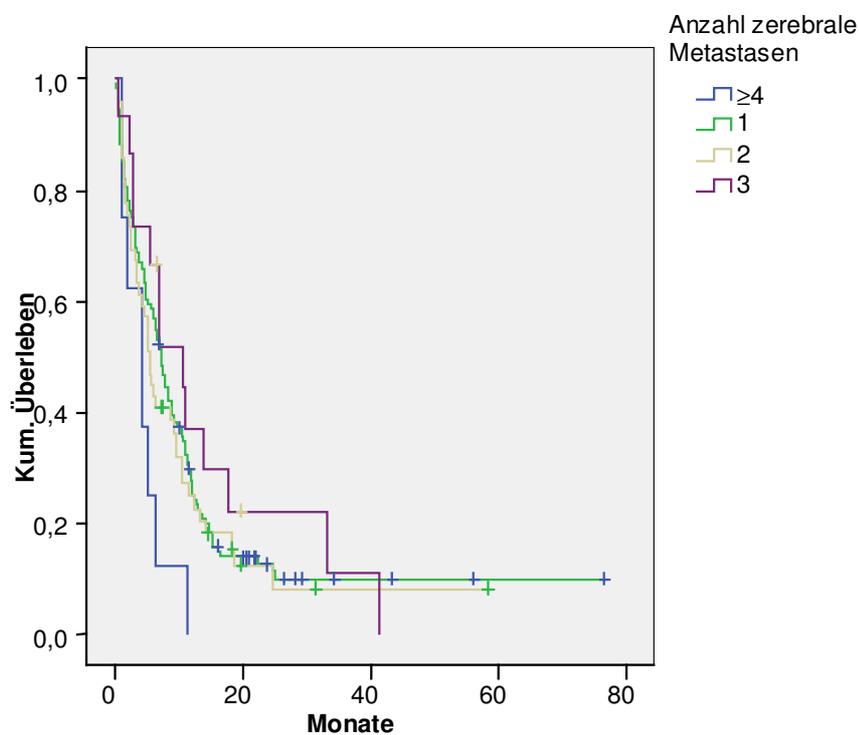


Abb. 24: Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Bestrahlungsdatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Anzahl cerebrale Metastasen

III.3.5.2 Anzahl der Metastasen und Überlebenszeit ab dem Diagnosedatum der Hirnmetastasen

Die mediane Gesamtüberlebenszeit bei einer Hirnmetastase betrug 10 Monate. Bei zwei Hirnmetastasen lag die mediane Überlebenszeit bei 10,8 Monaten. Bei drei Hirnmetastasen lag sie bei 15 Monaten und bei vier oder mehr Hirnmetastasen

betrug die mediane Überlebenszeit 9,2 Monate. Dieser Unterschied ergab im Log-Rank-Test ebenfalls keine Signifikanz. Der p-Wert lag bei 0,853. (Tab. 20, Abb. 25)

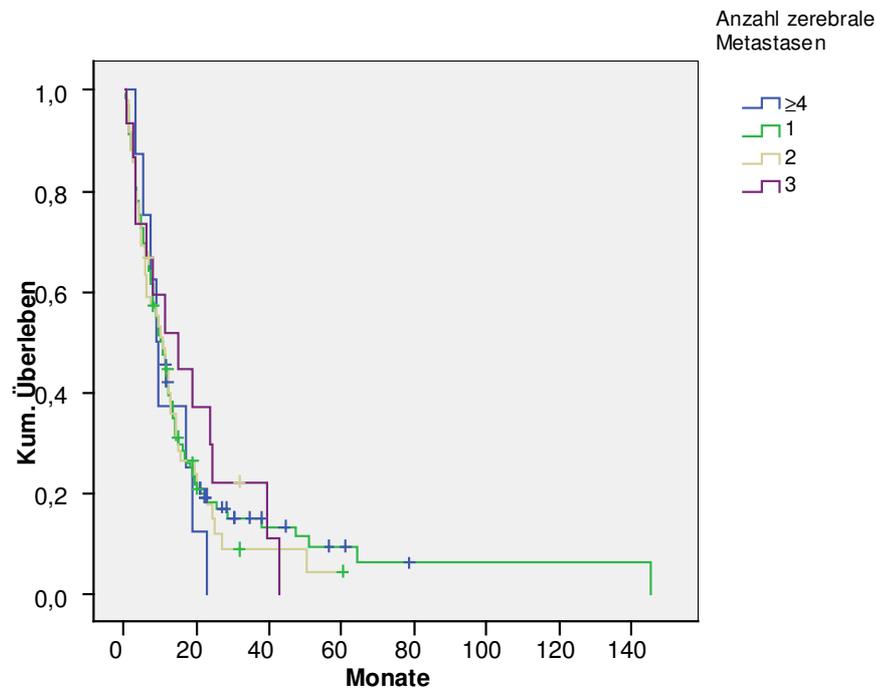


Abb. 25: Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab Diagnosedatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Anzahl cerebrale Metastasen

Tab. 20: Vergleich der medianen Gesamtüberlebenszeit zwischen unterschiedlicher Anzahl an cerebralen Metastasen ab Bestrahlungs- und Diagnosedatum

Anzahl Metastasen	Bestrahlungsdatum			Diagnosedatum		
	Mediane Gesamtüberlebenszeit	95%-Konfidenzintervall	Standardfehler	Mediane Gesamtüberlebenszeit	95%-Konfidenzintervall	Standardfehler
1	7,1	5,9-8,3	0,6	10,0	7,7-12,3	1,1
2	5,3	4,2-6,3	0,5	10,8	8,0-13,5	1,4
3	10,5	4,0-17,0	3,3	15,0	2,3-27,6	6,4
≥4	4,1	0,7-7,6	1,7	9,2	6,1-12,2	1,5
p-Wert	0,122			0,853		

III.3.6.1 Primärtumor und Überlebenszeit ab dem Datum der stereotaktischen Bestrahlung

Mit der Kaplan-Meier-Analyse wurde untersucht, ob die Art des Primärtumors eine statistisch signifikante Auswirkung auf das Überleben hat. Hierbei wurden die Daten nach unterschiedlichen Primärtumoren ausgewertet.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit bei unterschiedlichen Primärtumoren betrug für das Mammacarcinom 9,3 Monate, für das maligne Melanom 7,2 Monate, für das NSCLC 6,2 Monate, für das Nierenzellcarcinom 6,1 Monate, für das SCLC 4,8 Monate (wobei alle Patienten mit SCLC bei cerebralem Rezidiv nach prophylaktischer oder primärer Ganzhirnbestrahlung eine SRS erhielten), für das Rectumcarcinom 4,6 Monate und für die anderen Primärtumore 6,7 Monate. Mittels des Log-Rank-Test konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden (p-Wert 0,312). (Tab. 21, Abb. 26)

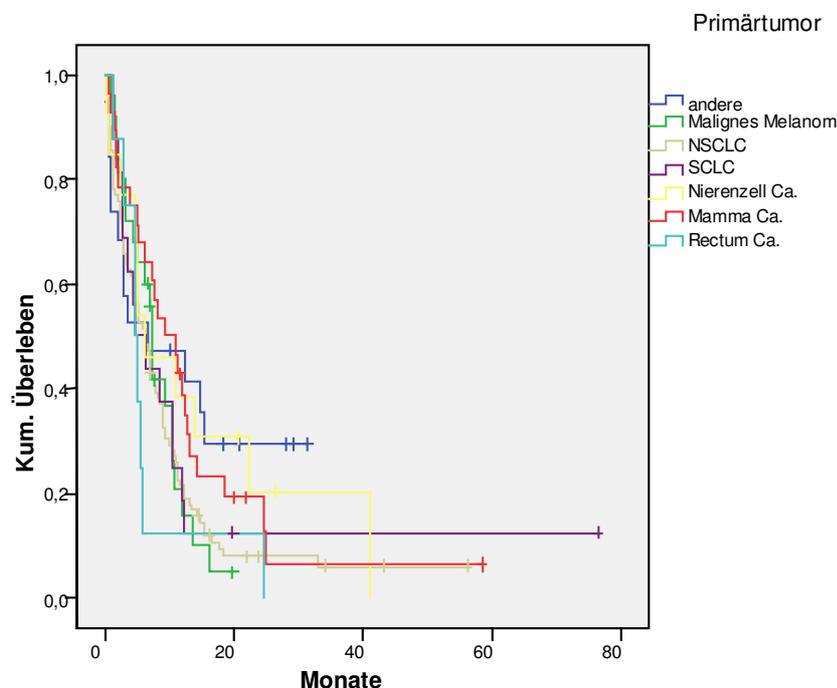


Abb. 26: Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Bestrahlungsdatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Primärtumor

III.3.6.2 Primärtumor und Überlebenszeit ab dem Diagnosedatum der Hirnmetastasen

Hier betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit bei unterschiedlichen Primärtumoren für das Mammacarcinom 12,9 Monate, für das maligne Melanom 12 Monate, für das NSCLC 9,3 Monate, für das Nierenzellcarcinom 22,7 Monate, für das SCLC 15 Monate, für das Rectumcarcinom 6 Monate und für die anderen Primärtumore 6,7 Monate. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p-Wert 0,088). (Tab. 21, Abb. 27)

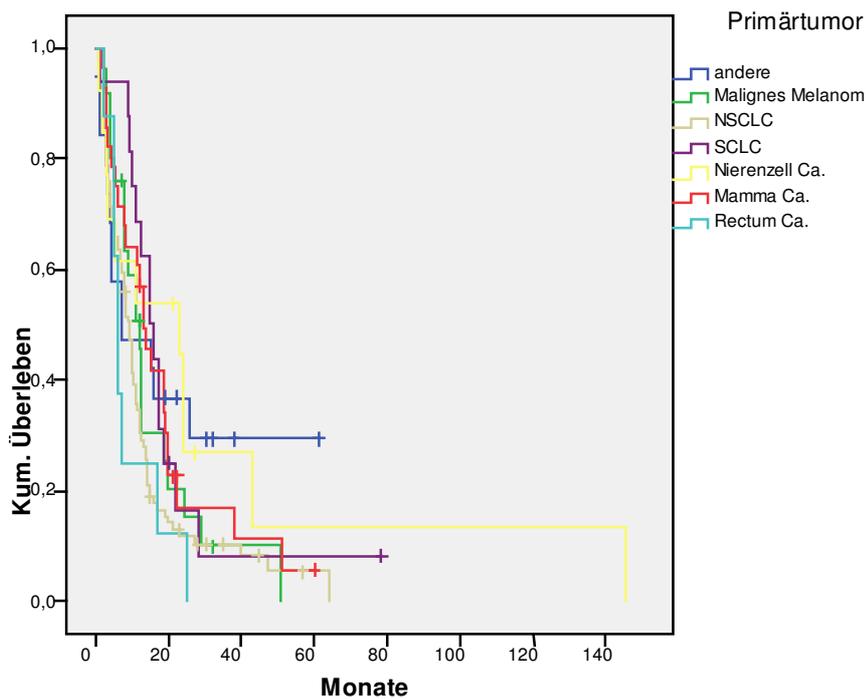


Abb. 27: Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab Diagnosedatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Primärtumor

Tab. 21: Vergleich der medianen Gesamtüberberlebenszeit zwischen den Primärtumoren ab Bestrahlungs- und Diagnosedatum

Primärtumor	Bestrahlungsdatum			Diagnosedatum		
	Mediane Gesamtüberlebenszeit	95%-Konvidenzintervall	Standardfehler	Mediane Gesamtüberlebenszeit	95%-Konvidenzintervall	Standardfehler
andere	6,7	0,0-19,4	6,5	7,0	0,0-22,4	7,8
Malignes Melanom	7,2	6,5-7,8	0,3	12,0	8,0-16,0	2,0
NSCLC	6,2	4,5-7,9	0,8	9,3	7,7-10,8	0,7
SCLC	4,8	0,9-8,6	1,9	15,0	12,8-17,1	1,1
Nierenzell Ca.	6,1	0,5-11,7	2,8	22,7	0,0-51,8	14,8
Mamma Ca.	9,3	4,3-14,2	2,5	12,9	8,9-17,0	2,0
Rectum Ca.	4,6	4,1-5,1	0,2	6,0	4,6-7,4	0,7
p-Wert	0,312			0,088		

III.3.7.1 Kombination der einzelnen Bestrahlungen und Überlebenszeit ab dem Bestrahlungsdatum

III.3.7.1.1 SRS+WBRT vs. SRS alleine ab dem Bestrahlungsdatum

Mit der Kaplan-Meier-Analyse wurde überprüft, ob ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben bei Patienten, die mit zusätzlicher WBRT behandelt wurden im Gegensatz zu Patienten, die nur mit SRS behandelt wurden, besteht. Hierzu wurden die Patienten je nach Behandlung zu folgenden Gruppen zugeordnet:

- nur SRS und keine WBRT
- WBRT zusätzlich zur SRS in einem Zeitraum innerhalb von 8 Wochen vor bzw. nach SRS, da bei diesen die Kombination von SRS und WBRT bereits aufgrund des Zustandes und der Metastasierung im Voraus geplant war
- WBRT zusätzlich zur SRS in einem Zeitraum > 8 Wochen nach SRS, aufgrund von Rezidiven/Progressen oder multipler neuer Metastasen nach der Behandlung mit SRS
- SRS zusätzlich zur WBRT in einem Zeitraum > 8 Wochen nach WBRT, aufgrund eines cerebralen Rezidivs/Progresses oder multipler neuer Metastasen nach der Behandlung mit WBRT

Die mediane Gesamtüberlebenszeit bei Patienten, welche sowohl SRS als auch WBRT erhielten, lag bei 9 Monaten, die der Patienten mit alleiniger SRS lag bei 5,7

Monaten. Der Unterschied im Überleben konnte mittels des Log-Rank-Test nicht bestätigt werden. Der p-Wert war 0,37. (Tab. 22, Abb. 28)

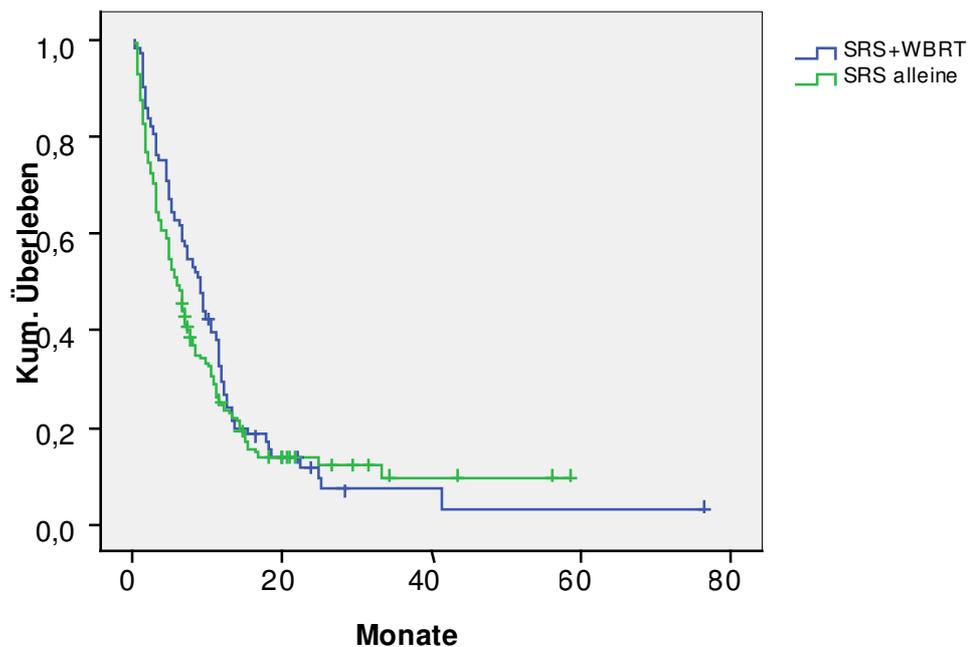


Abb. 28: Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab Bestrahlungsdatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Kombination der einzelnen Bestrahlungen

III.3.7.2 Kombination der einzelnen Bestrahlungen und Überlebenszeit ab dem Diagnosedatum

III.3.7.2.1 SRS+WBRT vs. SRS alleine ab dem Diagnosedatum

Hier lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei Patienten, welche sowohl SRS als auch WBRT erhielten, bei 14,5 Monaten und bei den Patienten, welche nur mit SRS behandelt wurden, bei 7,5 Monaten. Dieser Unterschied im Überleben konnte im Log-Rank-Test bestätigt werden. Der p-Wert war 0,002. (Tab. 22, Abb. 29).

Dies liegt am ehesten daran, dass die Patienten, welche primär eine WBRT erhielten und im Rezidivfall eine SRS, eine positiv-Selektion darstellen, da sie ihr ZNS-Rezidiv erlebt haben und nicht vorher an einer Progression des Primärtumors verstorben sind. Somit muß der Vergleich aufgrund des Bias kritisch gesehen werden.

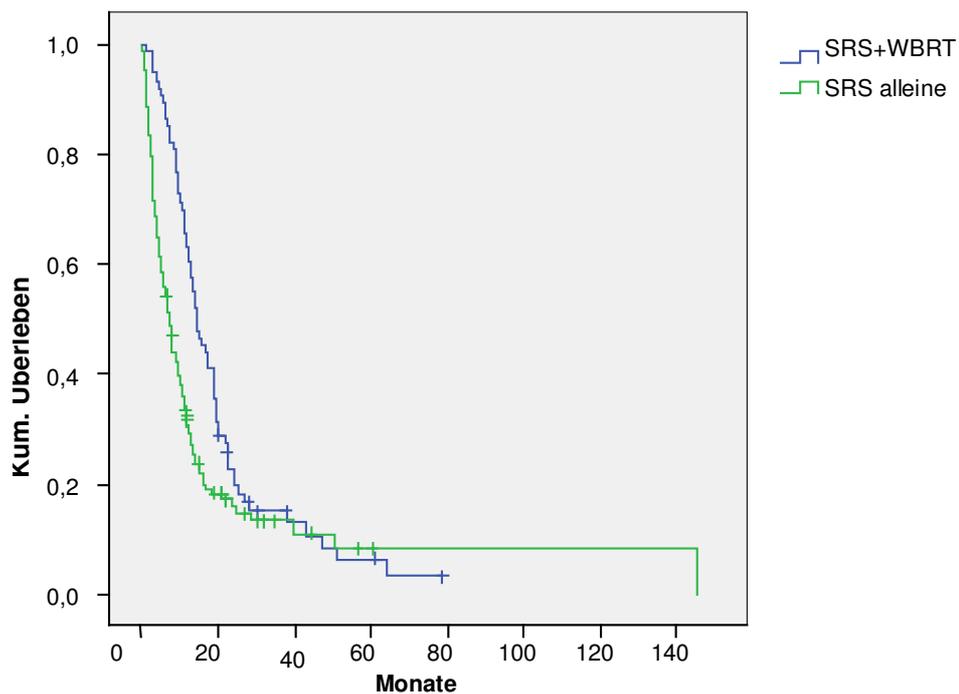


Abb. 29: Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab Diagnosedatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen
Parameter: Kombination der einzelnen Bestrahlungen

Tab. 22: Vergleich der medianen Gesamtüberlebenszeit zwischen der SRS alleine und der SRS+WBRT ab Bestrahlungs- und Diagnosedatum

Kombination der Bestrahlungen	Bestrahlungsdatum			Diagnosedatum		
	Mediane Gesamtüberlebenszeit	95%-Konfidenzintervall	Standardfehler	Mediane Gesamtüberlebenszeit	95%-Konfidenzintervall	Standardfehler
SRS alleine	5.7	4.3-7,1	0.7	7.5	5.8-9,2	0.8
SRS+WBRT	9.0	6.9-11,0	1.0	14.5	11.0-18,1	1.8
p-Wert	0.371			0.002		

III.3.7.1.2 SRS+WBRT innerhalb von 8 Wochen vs. WBRT > 8 Wochen nach der SRS vs. SRS > 8 Wochen nach WBRT ab dem Bestrahlungsdatum

Bei den Patienten, welche die WBRT innerhalb von 8 Wochen vor oder nach der SRS erhielten, betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 4,1 Monate. Bei Patienten, bei denen die WBRT > 8 Wochen nach der SRS durchgeführt wurde, betrug das mediane Gesamtüberleben 11,4 Monate und bei den Patienten, bei denen die SRS > 8 Wochen nach der WBRT durchgeführt wurde, betrug das mediane Gesamtüberleben 8,2 Monate. Hier war der Unterschied statistisch nicht signifikant (p-Wert 0,281). (Tab. 23, Abb. 30)

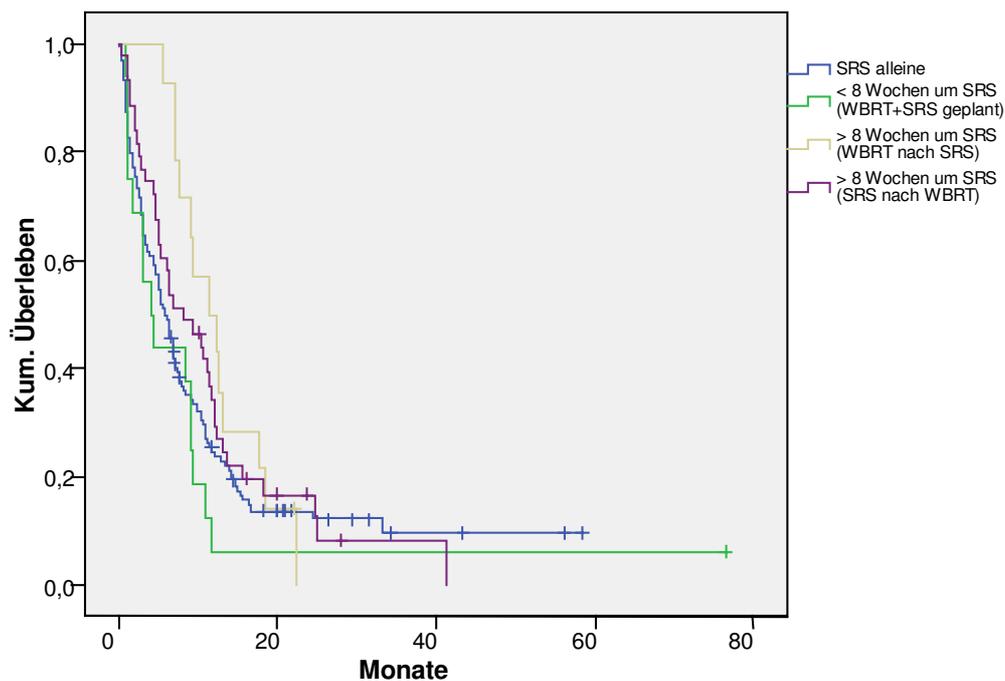


Abb. 30: Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Bestrahlungsdatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Kombination der einzelnen Bestrahlungen

III.3.7.2.2 SRS+WBRT innerhalb von 8 Wochen vs. WBRT > 8 Wochen nach der SRS vs. SRS > 8 Wochen nach WBRT ab dem Diagnosedatum der Hirnmetastasen

Die mediane Gesamtüberlebenszeit bei den Patienten, welche die WBRT innerhalb von 8 Wochen vor oder nach der SRS erhielten betrug 6,6 Monate. Bei Patienten, bei denen die WBRT > 8 Wochen nach der SRS durchgeführt wurde, betrug das mediane Gesamtüberleben 11,8 Monate und bei den Patienten, bei denen die SRS > 8 Wochen nach der WBRT durchgeführt wurde, betrug das mediane Gesamtüberleben 18,8 Monate. Der Unterschied war statistisch signifikant, mit einem p-Wert von 0,001. (Tab. 23, Abb. 31)

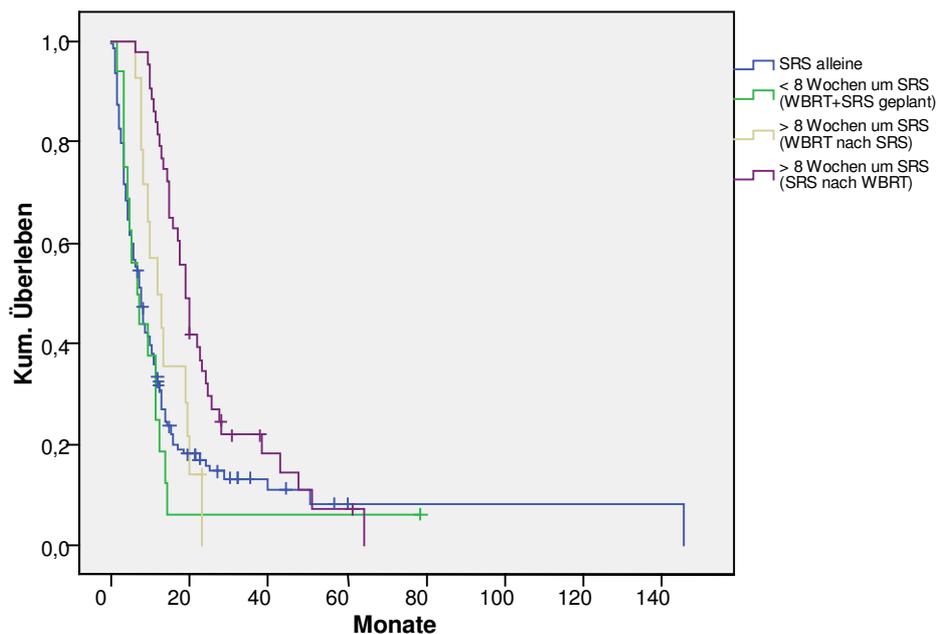


Abb. 31: Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Diagnosedatumdatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Kombination der einzelnen Bestrahlungen

Tab. 23: Vergleich der medianen Gesamtüberberlebenszeit zwischen der SRS alleine und der SRS+WBRT ab Bestrahlungs- und Diagnosedatum

Kombination der Bestrahlungen	Bestrahlungsdatum			Diagnosedatum		
	Mediane Gesamtüberlebenszeit	95%-Konvidenzintervall	Standardfehler	Mediane Gesamtüberlebenszeit	95%-Konvidenzintervall	Standardfehler
SRS alleine	5,7	4,3-7,1	0,7	7,5	5,8-9,2	0,8
< 8 Wochen um SRS (WBRT+SRS geplant)	4,1	1,6-6,6	1,2	6,6	2,9-10,2	1,8
> 8 Wochen um SRS (WBRT nach SRS)	11,4	6,0-16,7	2,7	11,8	5,6-18,0	3,1
> 8 Wochen um SRS (SRS nach WBRT)	8,2	2,9-13,4	2,6	18,8	15,8-21,7	1,4
p-Wert	0,281			0,001		

Tab. 24: Todesursache nach verschiedenen Behandlungen

Bestrahlungs kombination	Todesursache		
	systemisch	cerebral	Gesamt
< 8 Wochen um SRS (WBRT+SRS geplant)	8	6	14
> 8 Wochen um SRS (WBRT nach SRS)	10	4	14
> 8 Wochen um SRS (SRS nach WBRT)	21	12	33
Keine WBRT	75	15	90
Zensiert (da andere Todesursache bzw. noch lebend)			49
gesamt			200

III.4 Multivariate Analyse der signifikanten Prognosefaktoren

Zur Überprüfung des Einflusses verschiedener Prognosefaktoren auf das Überleben wurde die Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wurde der Einfluß der Faktoren Karnofsky-Index, Geschlecht und RPA untersucht, da diese bereits im Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit dem Log-Rank-Test signifikant waren.

II.4.1 ab Bestrahlungsdatum

Bei der Auswertung mittels der Regressionsanalyse zeigte sich, daß die Einteilung in die RPA-Gruppen signifikant ist und somit als Einflußfaktor/Prognosefaktor für das Überleben anzusehen ist.

Der Karnofsky-Index und das Geschlecht waren in der Regressionsanalyse nicht signifikant. (Tab. 25)

Tab. 25: multivariate Analyse der signifikanten Prognosefaktoren

Parameter	p-Wert
RPA	<0,0001
Geschlecht	0,2
Karnofsky-Index	0,18

III.4.2 ab Diagnosedatum der Hirnmetastasen

Bei der Auswertung mittels der Regressionsanalyse zeigte sich, daß hier ebenfalls RPA signifikant ist und somit als Einflußfaktor/Prognosefaktor auf das Überleben anzusehen ist.

Der Karnofsky-Index war in der Regressionsanalyse ebenfalls nicht signifikant. (Tab. 26)

Tab. 26: multivariate Analyse der signifikanten Prognosefaktoren

Parameter	p-Wert
RPA	<0,0001
Geschlecht	0,045
Karnofsky-Index	0,23

III.5 Qualitätskontrolle mittels Winston-Lutz-Test

Wie bereits erwähnt wurde, stellt die tägliche Qualitätskontrolle der geometrischen Parameter des Bestrahlungsgeräts vor Durchführung der Einzeitbestrahlung eine unabdingbare Voraussetzung dar. Hierzu wurde der Winston Lutz-Test in drei unterschiedlichen Gantrystellungen durchgeführt. Die Abweichung vom Mittelpunkt der strahlendichten Kugel vom Mittelpunkt des zirkulären Strahlenfeldes wurde in 2 Ebenen ausgemessen. Bei der Auswertung von 313 Kontrollen mit insgesamt 1878 Messungen zeigten sich folgende Ergebnisse:

Für 270°_X lag der Median bei 0,1, Minimum –0,9 mm, Maximum 0,7mm.

Für 270°_Y lag der Median bei 0,0, Minimum –1,2 mm, Maximum 1,1mm.

Für 0°_X lag der Median bei 0,1, Minimum –1,4 mm, Maximum 0,9 mm.

Für 0°_Y lag der Median bei –0,2, Minimum –0,6 mm, Maximum 1,5 mm.

Für 90°_X lag der Median bei 0,0, Minimum –1,4 mm, Maximum 1,0 mm.

Für 90°_Y lag der Median bei –0,1, Minimum –1,5 mm, Maximum 1,2 mm.

Tab. 27: Ergebnisse des Winston-Lutz-Tests

	@270° X	@270° Y	@0° X	@0° Y	@90° X	@90° Y
Mittelwert [mm]	0,0932	-0,0584	0,0542	-0,1575	-0,0038	-0,1058
Median [mm]	0,1000	0,0000	0,1000	-0,2000	0,0000	-0,1000
Standardabweichung [mm]	0,27781	0,31687	0,31053	0,51731	0,36538	0,50702
Minimum [mm]	-0,90	-1,20	-1,40	-0,60	-1,40	-1,50
Maximum [mm]	0,70	1,10	0,90	1,50	1,00	1,20

IV. Diskussion

Seitdem mehrere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, wird die optimale Behandlung von zerebralen Metastasen kontrovers diskutiert. [20]

Ursprünglich wurden solitäre Hirnmetastasen nur mit der WBRT alleine behandelt. [41]

Die wegweisende Arbeit von Patchell et al., die 1990 im *New England Journal of Medicine* erschienen ist, zeigt jedoch, dass für Patienten mit solitären Hirnmetastasen die Behandlung mit OP + WBRT bessere Ergebnisse liefert, als die WBRT alleine. Patchell et al. haben dabei 25 Patienten sowohl mit OP als auch mit WBRT behandelt und 23 Patienten nur mit WBRT. Die Patienten, welche mit der Kombination von OP und WBRT behandelt wurden, zeigten ein medianes Überleben von 40 Wochen, wo hingegen die Patienten, welche mit WBRT alleine behandelt wurden, ein medianes Überleben von nur 15 Wochen aufwiesen. Dieser Unterschied im Überleben zwischen den beiden Behandlungsgruppen war signifikant ($p < 0,005$). [42]

In den letzten Jahren ist die Behandlung von solitären Hirnmetastasen mit der SRS immer bedeutsamer geworden. [45] Zum einen ist die SRS im Vergleich zur WBRT + OP weniger invasiv und zum anderen mit weniger Risiken behaftet. [5, 7, 26, 38, 45, 48, 49] Somit ist es das Ziel der Behandlung, das Leben der Patienten zu verlängern und ihre Lebensqualität zu verbessern. [9] Dies kann durch eine schnelle Linderung neurologischer Symptome [25, 49] und durch kürzere Krankenhausaufenthalte erreicht werden. [31, 45, 48]

Die zunehmende Bedeutung der SRS bei der Behandlung zerebraler Metastasen in den letzten Jahren hat Fragen aufgeworfen, welche von vielen Autoren rege diskutiert werden. So wird gefragt, ob die SRS als alleinige Behandlungsmethode für solitäre zerebrale Metastasen ausreichend ist, oder ob sie immer mit einer WBRT kombiniert werden sollte, oder ob sie der Behandlung mit OP+WBRT unterlegen ist. Es gibt Autoren, die in ihren Arbeiten zu dem Ergebnis kommen, dass bei der Behandlung von solitären zerebralen Metastasen die SRS alleine vergleichbare oder sogar bessere Ergebnisse im Hinblick auf das Überleben und die Tumorkontrolle liefert, als die SRS+WBRT bzw. die OP+WBRT. Darüber hinaus ist die SRS, wie bereits zuvor erwähnt mit weniger Nebenwirkungen behaftet und bietet noch einige

andere Vorteile (unter anderem kürzere Krankenhausaufenthalte; Behandlung von Metastasen an schwer zugänglichen Stellen etc.) [7, 15, 16, 24, 33, 49, 51]

So behandelten Muacevic et al. in einer retrospektiven Studie 52 Patienten, die solitäre Hirnmetastasen hatten, mit OP+WBRT und 56 Patienten mit SRS alleine. Es zeigten sich in beiden Gruppen vergleichbare Tumorkontrollraten. Des Weiteren gab es keinen signifikanten Unterschied im Überleben, Muacevic et al. kamen zu dem Schluss, dass bei solitären Hirnmetastasen die SRS alleine ähnliche Ergebnisse wie die OP+WBRT bzw. die SRS+WBRT liefert und dass die OP+WBRT für größere Metastasen aufgespart werden sollte, welche nicht mit SRS behandelt werden können. [38]

O'Neill et al. verglichen ebenfalls in einer retrospektiven Studie die Behandlungsmöglichkeiten von OP und SRS bei 97 Patienten mit solitären Hirnmetastasen. Sie konnten keinen signifikanten Unterschied im Überleben feststellen. Allerdings war die Tumorkontrollrate in der SRS-Gruppe signifikant besser als in der OP-Gruppe. [41]

Auch Rades et al. kamen in ihrer retrospektiven Studie, in der sie 94 Patienten mit SRS alleine und 112 mit OP+WBRT behandelten, zu dem Ergebnis, dass die SRS alleine bei Patienten mit 1 bis zwei Hirnmetastasen und RPA-Klasse 1 oder 2 vergleichbare Ergebnisse liefert wie die OP+WBRT. [47]

Bezüglich der optimalen Behandlung von Patienten mit multiplen Hirnmetastasen liegen mehrere Studien vor die zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. [20] Die historische Behandlung bestand aus der WBRT, wenn die Diagnose multiple Hirnmetastasen gestellt wurde. [5, 7, 9] Aber auch bei multiplen Hirnmetastasen hat die Behandlung mit der SRS in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. [45] Einige Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die SRS bei multiplen Hirnmetastasen eine Alternative zur OP+WBRT darstellt. [1, 5] Sie sollte jedoch in Kombination mit der WBRT durchgeführt werden, da mikroskopisch kleine Metastasen existieren könnten, die noch nicht im MRT nachweisbar sind und mit der SRS alleine nicht ausreichend behandelt werden. [1, 5, 20, 24, 35]

In diesen Studien konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob eine zusätzliche WBRT zur SRS das Überleben verlängert.

Es gibt auch Studien, die zeigen konnten, dass eine zusätzliche WBRT zur SRS das Leben verlängert und somit fester Bestandteil bei der Behandlung multipler Hirnmetastasen sein sollte.

So kamen Kong et al. zu dem Ergebnis, dass die Patienten, welche sowohl mit SRS als auch mit WBRT behandelt wurden, länger lebten, als die Patienten, welche mit SRS alleine behandelt wurden. [29]

In anderen Studien wird zum Ausdruck gebracht, dass eine zusätzliche WBRT bei der Behandlung von multiplen Hirnmetastasen nicht nötig ist, sondern nur mehr Nebenwirkungen mit sich bringt.

So haben Hasegawa et al. in einer randomisierten Arbeit 172 Patienten mit multiplen Hirnmetastasen mit SRS alleine behandelt. Die Hirnmetastasen waren damit gut kontrolliert (Tumorkontrollrate von 87%). Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 8 Monaten. Hasegawa et al. kommen zu dem Ergebnis, dass die WBRT für bestimmte Patienten mit 1 bis 2 Hirnmetastasen, gut kontrolliertem Primärtumor, gutem Karnofsky-Index und jüngerem Alter zur Behandlung nicht nötig ist und somit für Prognose aufgespart werden kann. [24]

Auch Kihlström et al. fanden in ihrer Studie eine gute Tumorkontrolle mit einer Rate von 94%, nachdem sie 160 Patienten mit multiplen Hirnmetastasen mit SRS behandelt hatten. Sie haben keinen Anstieg im Auftreten neuer Metastasen feststellen können, obwohl keine WBRT durchgeführt wurde. Im Vergleich mit anderen Arbeiten fanden sie kein längeres Überleben, aber die Anzahl der Patienten, welche zerebral verstorben waren, war sehr gering. Kihlström et al. vertreten die Ansicht, dass die WBRT nicht vor neuen Metastasen schützt. [27]

Es gibt auch Autoren, welche die SRS direkt mit der SRS+WBRT verglichen haben, indem sie ihre Patienten zwei Behandlungsgruppen zugeordnet haben. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass die SRS alleine, auch bei multiplen Hirnmetastasen, vergleichbare oder sogar bessere Ergebnisse im Hinblick auf das Überleben und die Tumorkontrolle zeigt, wie die SRS+WBRT bzw. OP+WBRT. [48]

So haben Pirzkall et al. 236 Patienten mit 1 bis 3 Hirnmetastasen mit SRS alleine oder mit SRS+WBRT behandelt. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Überleben. Pirzkall et al. konnten zeigen, dass in ausgewählten Patientengruppen mit der SRS hohe Tumorkontrollraten erreicht werden können, die vergleichbar mit denen nach OP sind. [45]

Des Weiteren hat die SRS den Vorteil, dass sie nicht-invasiv ist, nur einen kurzen Krankenhausaufenthalt beinhaltet oder ambulant durchgeführt wird und dass Läsionen in inoperablen Bereichen behandelt werden können. [45]

Combs et al. haben 62 Patientinnen mit Mammakarzinom in einer retrospektiven Studie verglichen, die 1 bis 3 Hirnmetastasen hatten. Um den Nutzen der zusätzlichen WBRT zu evaluieren, wurde ein Teil der Patientinnen mit SRS alleine, der andere Teil mit SRS+WBRT behandelt. Sie stellten fest, dass in der Gruppe mit der SRS alleine, das mediane Gesamtüberleben im Vergleich zur WBRT-Gruppe tendenziell höher war. Jedoch war in dieser Studie, wie bereits auch in vorausgegangenen Untersuchungen, die Patientengruppe, die mit SRS alleine behandelt wurde kleiner, als diejenige, welche zusätzlich eine WBRT erhielten. [7] Dies ist in der vorliegenden Arbeit nicht der Fall. Hier ist die Patientengruppe, die mit SRS alleine behandelt wurde größer, als die mit SRS+WBRT behandelte.

Aoyama et al. erstellten nach ausführlicher Recherche in der Fachliteratur und Prüfung von klinischen Versuchsregistern eine Studie, welche, so berichten sie, den ersten multiinstitutionalen, prospektiven, randomisierten Vergleich zwischen der Behandlung mit SRS+WBRT und SRS alleine darstellt. In dieser Studie haben sie 132 Patienten mit 1 bis 4 Hirnmetastasen verglichen, welche mit SRS alleine oder mit SRS und vorausgegangener WBRT behandelt wurden. Hierbei zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied im medianen Überleben.

Allerdings kam es in der Gruppe, welche mit SRS alleine behandelt wurde, zu einem signifikanten Anstieg von cerebralen Rezidiven. Aoyama et al. kommen jedoch zu dem Schluss, dass die SRS alleine eine Behandlungsmethode sein könnte, unter der Bedingung, dass eine regelmäßige Kontrolle der zerebralen Metastasierung und gegebenenfalls anschließend eine Salvage-Therapie erfolgt. [2]

Kocher et al. verglichen in einer retrospektiven Arbeit 117 Patienten, welche mit SRS oder mit WBRT behandelt wurden mittels Einteilung in die RPA-Klassen. In der RPA-Klasse 1 lebten die Patienten, die mit SRS behandelt wurden, signifikant länger, als die, welche mit der WBRT behandelt wurden. Ebenso war es bei den Patienten der RPA-Klasse 2. In der RPA-Klasse 3 fand sich kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen der SRS und der WBRT. [28]

Des Weiteren gibt es Autoren, die ein unterschiedliches Ansprechen der Hirnmetastasen bestimmter Primärtumore auf die SRS oder die WBRT herausgearbeitet haben.

So z.B. Wowra et al., die zu dem Ergebnis kamen, dass die SRS gut für die Behandlung von Hirnmetastasen folgender Primärtumoren sei: RCC, NSCLC und GI, welche teilweise nur unzureichend auf die Behandlung mit WBRT angesprochen haben sollen. [54, 55]

Zur Klärung der Frage, ob die zusätzliche Ganzhirnbestrahlung nach SRS oder Operation bei Patienten mit 1-3 Hirnmetastasen einen Vorteil bringt, wurde von der EORTC (EORTC 22952-26001) von 1996-2007 eine randomisierte Phase III Studie mit 359 Patienten durchgeführt, die allesamt einen kontrollierten bzw. nicht mehr nachweisbaren Primärtumor auswiesen und keinen aktiven systemischen Befall hatten. Das Gesamtüberleben beider Patientengruppen war mit 10,9 Monaten gleich. Allerdings konnte durch eine zusätzliche Ganzhirnbestrahlung die Lokalrezidivrate von 31% auf 19% und das auftreten neuer Hirnmetastasen von 48% auf 33% gesenkt werden. Neben der Möglichkeit die SRS primär mit einer Ganzhirnbestrahlung zu kombinieren, kann auch eine alleinige SRS durchgeführt werden um bei zerebralem Progress die Ganzhirnbestrahlung als Salvagetherapie einzusetzen. Eine regelmäßige Kontrolluntersuchung mittels MRT ist in diesem Fall aber unabdingbare Voraussetzung. [39]

In vorliegender Arbeit lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 6,7 Monaten ab Bestrahlungsdatum und bei 10,6 Monaten ab Diagnosedatum. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen anderer Studien. [5, 37]

Die SRS-Behandlung wurde ebenso, wie bei den bereits erwähnten Autoren, mit der SRS+WBRT verglichen, um herauszufinden, ob eine dieser Behandlungsarten Vorteile im Überleben liefert. Hierzu wurden die Patienten mit 1 bis 13

Hirnmetastasen unterschiedlicher Primärtumore je nach Behandlung zu den Gruppen

1. nur SRS und keine WBRT;

2. a) WBRT zusätzlich zur SRS in einem Zeitraum innerhalb von 8 Wochen vor bzw. nach SRS, da bei diesen die Kombination von SRS und WBRT bereits aufgrund des Zustandes und der Metastasierung im voraus geplant war;

2. b) WBRT zusätzlich zur SRS in einem Zeitraum > 8 Wochen nach der SRS, aufgrund von Rezidiven/Progressen oder multipler neuer Metastasen nach der Behandlung mit SRS;

2. c) SRS zusätzlich zur WBRT in einem Zeitraum > 8 Wochen nach der WBRT, aufgrund von Rezidiven/Progressen oder multipler neuer Metastasen nach der

Behandlung mit WBRT zugeordnet und mittels Kaplan-Meier und Log-Rank ausgewertet.

Bei der Auswertung der Daten ab Bestrahlungsdatum zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben nach der Behandlung mit SRS alleine bzw. nach SRS+WBRT.

Somit lebten die Patienten, welche sowohl mit SRS als auch mit WBRT behandelt wurden, nicht signifikant länger als die Patienten, welche mit SRS alleine behandelt wurden.

Es zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben, ob die WBRT in einem Zeitraum innerhalb von 8 Wochen vor bzw. nach der SRS durchgeführt wurde oder in einem Zeitraum > 8 Wochen nach der SRS bzw. die SRS in einem Zeitraum > 8 Wochen nach WBRT.

Zusätzlich muss man sagen, dass die meisten Patienten aufgrund eines systemischen Progresses und nicht aufgrund der Hirnmetastasen verstorben sind. Unsere Ergebnisse decken sich mit denen anderer Studien dahingehend, dass man mit der SRS alleine zerebrale Metastasen gut behandeln kann und dass bei Progressen bzw. Rezidiven oder multiplen neuen Hirnmetastasen die Möglichkeit einer anschließenden WBRT als Salvage-Therapie zur Verfügung steht. Dies zeigt sich in der Patientengruppe, welche zuerst mit der SRS alleine und bei Rezidiven/Progressen oder multiplen neuen Metastasen anschließend mit der WBRT behandelt wurde. Hier lässt sich im Vergleich zu den Patienten, welche zuerst die WBRT bekamen und anschließend die SRS, kein signifikanter Unterschied im medianen Überleben feststellen. Voraussetzung hierfür ist allerdings eine regelmäßige Kontrolle der zerebralen Metastasierung. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Aoyama et al. und Kocher. [2]

Bei der Auswertung der Daten ab Diagnosedatum der Hirnmetastase zeigte sich allerdings ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben nach der Behandlung mit SRS alleine bzw. nach SRS+WBRT. Hier lebten die Patienten, welche mit SRS+WBRT behandelt wurden, länger.

Es zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben, wenn die WBRT in einem Zeitraum innerhalb von 8 Wochen vor bzw. nach der SRS durchgeführt wurde oder in einem Zeitraum > 8 Wochen nach der SRS bzw. die SRS in einem Zeitraum > 8 Wochen nach WBRT. Hier lebten die Patienten, welche die SRS nach WBRT erhielten länger, als die Patienten, welche die WBRT nach der

SRS erhielten bzw. die Patienten, welche mit der SRS in Kombination mit der WBRT behandelt wurden.

Dies liegt am ehesten daran, dass die Patienten, welche primär eine WBRT erhielten und im Rezidivfall eine SRS, eine positiv-Selektion darstellen, da sie ihr ZNS-Rezidiv erlebt haben und nicht vorher an einer Progression des Primärtumors verstorben sind. Somit muß der Vergleich aufgrund des Bias kritisch gesehen werden.

Viele Autoren suchen nach Prognosefaktoren im Hinblick auf das Überleben.

So haben Gaspar et al. ihre Patienten der RPA-Klassifikation (Recursive Partitioning Analysis) der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) zugeordnet.

In der ersten Gruppe (RPA-Klasse 1) waren Patienten mit einem Karnofsky-Index ≥ 70 , < 65 Jahre, mit kontrolliertem Primärtumor und keinen extrakraniellen Metastasen; in der dritten Gruppe (RPA-Klasse 3) befanden sich Patienten mit einem Karnofsky-Index < 70 ; die zweite Gruppe (RPA-Klasse 2) umfasste alle anderen Patienten. Die beste mediane Gesamtüberlebenszeit zeigte sich in der RPA-Klasse 1 mit 7,1 Monaten. Die schlechteste mediane Gesamtüberlebenszeit fand sich in der RPA-Klasse 3 mit 2,3 Monaten.

Die Patienten der RPA-Klasse 2 zeigten einen relativ geringen Unterschied im beobachteten Überleben mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 4,2 Monaten. [18]

Nachdem die Patienten der vorliegenden Arbeit zu den einzelnen RPA-Klassen von Gaspar et al. zugeteilt und ihre Daten mittels Kaplan-Meier und Log-Rank ausgewertet wurden, fanden sich ähnliche Ergebnisse wie bei Gaspar et al.. Die beste mediane Gesamtüberlebenszeit zeigte sich auch hier bei den Patienten der RPA-Klasse 1 mit 16,2 Monaten. Die schlechteste mediane Gesamtüberlebenszeit war ebenfalls, wie bei Gaspar et al., in der RPA-Klasse 3 mit 1,6 Monaten zu finden. Und die Patienten der RPA-Klasse 2 wiesen eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 6,8 Monaten auf. Dieser Unterschied im Überleben zwischen den einzelnen RPA-Klassen war statistisch signifikant (Log-Rank-Test $p < 0,001$). Somit kann man bestätigen, dass sich die RPA-Klassifikation der RTOG als gute Vorhersagemethode im Hinblick auf das Überleben eignet. Dies hat sich auch im Rahmen der Auswertung mit der Regressionsanalyse bestätigt.

Der Karnofsky-Index ist ein Teil der RPA-Klassifikation. Jedoch wird er von einigen Autoren auch alleine als Prognosefaktor im Hinblick auf das Überleben herangezogen.

Muacevic et al. und Gaspar et al. kamen zu dem Ergebnis, dass in Übereinstimmung mit vielen Studien, ein Karnofsky-Index von 70 oder größer mit einem signifikant längeren Überleben assoziiert war. [18, 38]

Auch in vorliegender Arbeit lebten die Patienten mit einem Karnofsky-Index von 70 oder größer (vom Bestrahlungsdatum ausgehend) signifikant länger, als die Patienten, welche einen Karnofsky-Index von kleiner 70 hatten.

Allerdings zeigte sich bei der Auswertung mit der Regressionsanalyse, dass der Karnofsky-Index hier nicht alleine als Prognosefaktor herangezogen werden kann. Es ist auch noch nicht ganz geklärt, wie viele Hirnmetastasen mit der SRS behandelt werden können und ob die Anzahl der Metastasen einen Einfluß auf das Überleben hat.

Viele Studien, wie zum Beispiel die von Kocher et al., schränken die Anzahl der Hirnmetastasen, welche mit SRS behandelt werden können, auf ein bis drei Metastasen ein. [28]

Ebenso grenzten Chang et al. die Anzahl der Hirnmetastasen die mit SRS behandelt werden können auf 3, maximal 4 ein. [5]

Kong et al. hingegen haben in ihrer Studie die Anzahl der Hirnmetastasen, welche mit SRS behandelt werden können, nicht eingeschränkt. Die Patienten mit ein bis drei Hirnmetastasen hatten eine längere Überlebenszeit als diejenigen, die vier Hirnmetastasen oder mehr hatten. Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant. Kong et al. vermuteten, dass es an der kleinen Zahl ihrer Patienten lag. [29]

Bei der vorliegenden Arbeit wurden in der Regel nicht mehr als 3 Metastasen in einer Sitzung behandelt. In Einzelfällen wurden in hochpalliativen Situationen nach bereits durchgeführter Ganzhirnbestrahlung bei multiplen aktiven Herden nur die Metastasen behandelt, die aufgrund der Lage zu klinischen Problemen führten. Die maximale Anzahl der in einer Sitzung behandelten Metastasen betrug bei einer Patientin 5 Herde.

Die Ergebnisse zeigen ebenfalls, dass Patienten mit ein bis drei Hirnmetastasen länger leben (7,1 Monate, 5,3 Monate und 10,5 Monate bei 1, 2 und 3 Hirnmetastasen) als die mit vier oder mehr Hirnmetastasen (4,1 Monate). Jedoch ist auch hier der Unterschied im Überleben statistisch nicht signifikant. Allerdings stand mit 200 Patienten ein relativ großes Patientenkollektiv im Unterschied zu Kong et al. zur Verfügung.

Im Gegensatz zu Chang et al. und Kocher et al. beeinflusste die Anzahl der zerebralen Metastasen bei Patienten mit ein bis vier oder mehr Hirnmetastasen, das Gesamtüberleben nicht signifikant.

Um allerdings herauszufinden, wie viele Hirnmetastasen letztendlich mit der SRS behandelt werden können und ab welcher Anzahl ein signifikanter Einfluss auf das Überleben besteht, bedarf es weiterer Studien.

Das Alter, sowie die Art des Primärtumors hatten in vorliegender Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Der Unterschied im Überleben zwischen Männern und Frauen war allerdings statistisch signifikant.

Dies liegt am ehesten daran, dass Frauen häufiger an Tumoren mit besserer Prognose und besserer Behandlungsmöglichkeit, wie z.B. dem Mamma-Ca., erkranken. Wohingegen Männer häufiger an Tumoren mit schlechterer Prognose, wie z.B. dem NSCLC bzw. dem SCLC, erkranken.

V. Zusammenfassung

Zu Beginn der Arbeit wurde auf die Entwicklung der Behandlung solitärer und multipler zerebraler Metastasen von den 50er Jahren bis heute eingegangen. Mehrere Methoden, die helfen sollen, die Lebenserwartung der Betroffenen zu verlängern, werden in der Fachliteratur diskutiert: die „Whole Brain Radiotherapy“ (WBRT); die WBRT plus Operation; die „Stereotatic Radiosurgery“ (SRS); die SRS plus die WBRT.

Alle Behandlungsverfahren haben Vor- und Nachteile.

Dem bisherigen Stand der Forschung zufolge, scheint jedoch die SRS für die Therapie von chirurgisch schwer zugänglichen Hirnmetastasen die beste Alternative darzustellen.

Im Vergleich zur Operation und WBRT ist sie weniger invasiv und mit weniger Risiken behaftet. Zielvolumina können mit dieser Methode exakt und homogen bestrahlt werden, wodurch gesundes, normales Gewebe geschont wird.

Die vorliegenden Studien zeigen, dass Patienten, die mit SRS behandelt wurden, eine mediane Überlebenszeit haben, die vergleichbar ist mit der von Patienten, die mit Operation plus WBRT oder SRS plus WBRT behandelt wurden. Die Verfasser der Studien, die sich mit dem Thema der Behandlung multipler Hirnmetastasen beschäftigen, meinen jedoch, dass es trotz der nachweisbaren positiven Ergebnisse mit SRS noch auf breitere Basis gestellter Untersuchungen bedarf, um eindeutig sagen zu können, dass die stereotaktische Bestrahlung auch alleine, ohne die Ganzhirnbestrahlung, mit Erfolg angewendet werden kann. Daher wurden in dieser Arbeit die SRS weiter evaluiert, vorrangig unter dem Aspekt des medianen Überlebens der Patienten, die mit SRS alleine oder in Kombination mit WBRT behandelt wurden. Die Ergebnisse beruhen auf der Auswertung der Daten von 200 Patienten (104 weibliche und 96 männliche), die zwischen März 2000 und Februar 2006 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Klinikums der Universität München behandelt wurden. Hierbei zeigt sich ebenfalls, dass die Patienten, die mit SRS behandelt wurden, eine mediane Überlebenszeit haben, die vergleichbar ist mit der von Patienten, die mit Operation plus WBRT oder SRS plus WBRT behandelt wurden. Zusätzlich muss man sagen, dass die meisten Patienten aufgrund eines systemischen Progresses und nicht aufgrund der Hirnmetastasen verstorben sind. Somit ist zu überlegen, ob die WBRT nicht als Reserve/Salvage-

Therapie für solche Fälle (Progression/Rezidiv/multiple Hirnmetastasen) aufgespart werden sollte. Voraussetzung hierfür ist allerdings eine regelmäßige Kontrolle der zerebralen Metastasierung.

Bei der Auswertung der Daten ab Diagnosedatum zeigte sich allerdings ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben nach der Behandlung mit SRS alleine bzw. nach SRS+WBRT. Hier lebten die Patienten, welche mit SRS+WBRT behandelt wurden, länger. Es zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben, wenn die WBRT in einem Zeitraum innerhalb von 8 Wochen vor bzw. nach der SRS durchgeführt wurde oder in einem Zeitraum > 8 Wochen nach der SRS bzw. die SRS in einem Zeitraum > 8 Wochen nach WBRT. Hier lebten die Patienten, welche die SRS nach WBRT erhielten länger, als die Patienten, welche die WBRT nach der SRS erhielten bzw. die Patienten, welche mit der SRS in Kombination mit der WBRT behandelt wurden.

Dies liegt am ehesten daran, dass die Patienten, welche primär eine WBRT erhielten und im Rezidivfall eine SRS, eine positiv-Selektion darstellen, da sie ihr ZNS-Rezidiv erlebt haben und nicht vorher an einer Progression des Primärtumors verstorben sind. Somit ist muß der Vergleich aufgrund des Bias kritisch gesehen werden.

Auch die Vorhersagefähigkeit der Einteilung in die RPA-Klassifikation auf das Überleben konnte bestätigt werden. Ebenso, dass ein Karnofsky-Index von 70 oder größer mit einem signifikant längeren Überleben assoziiert ist. Allerdings zeigte sich bei der Auswertung mit der Regressionsanalyse, dass der Karnofsky-Index hier nicht alleine als Prognosefaktor herangezogen werden kann. Zudem ist noch nicht ganz geklärt, wie viele Hirnmetastasen mit der SRS behandelt werden können und ob die Anzahl der Metastasen einen Einfluß auf das Überleben hat. Um herauszufinden, wie viele Hirnmetastasen letztendlich mit der SRS behandelt werden können und ab welcher Anzahl ein signifikanter Einfluss auf das Überleben besteht, bedarf es weiterer Studien. Das Alter, sowie die Art des Primärtumors, hatten in vorliegender Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Der Unterschied im Überleben zwischen Männern und Frauen war allerdings statistisch signifikant. Dies liegt am ehesten daran, dass Frauen häufiger an gut behandelbaren Tumoren, wie z.B. dem Mamma-Ca., erkranken und Männer häufiger an aggressiveren Tumoren, wie z.B. dem SCLC. Unter Zugrundlegung aller zuvor erwähnten Arbeiten muss man abschließend sagen, dass es keine Studie gibt, die Kriterien für eine Behandlungsentscheidung für entweder SRS+WBRT oder SRS alleine definiert hat

und dass es das Ziel weiterer Untersuchungen sein sollte, entsprechende Leitlinien zu entwickeln.

VI. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung		Größe und Einheit
(%)	Häufigkeit	Prozent
[n]	Anzahl	
Abb.	Abbildung	
AVM	Arterio-venöse Malformationen	
bzw.	beziehungsweise	
ca.	circa	
⁶⁰ Co	Cobalt 60	
CT	Computertomographie	
CCT	Cranielle Computertomographie	
CTV	klinische Zielvolumen	
CUP	Carcinoma of unknown primary	
ED	Einzeldosis	Gray
Etc.	Et cetera	
FET –PET	Flour-Ethyl-Tyrosin-PET	
GTC-Frame	Gill-Thomas-Cosman- Frame	
GD	Gesamtdosis	Gray
Gy	Gray	Energiedosis 1 Gy = 1 J/kg
KI	Karnofsky-Index	
Kum. Überleben	Kumuliertes Überleben	
männl.	männlich	
Max.	Maximum	
Min.	Minimum	
MV	Megavolt	
MRT	Magnetresonanztomograp hie	
NSCLC	Non small cell lung cancer	

NOA	Neuro-Onkologische Arbeitsgemeinschaft	
OP	Operation	
Pat.	Patient(en)	
PET	Positronen-Emissions- Tomographie	
PTV	Planungszielvolumen	
RPA	Recursive Partitioning Analysis	
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group	
SCLC	Small cell lung cancer	
SRS	Stereotactic Radiosurgery	
SRT	Stereotactic Radiotherapy	
Tab.	Tabelle	
uvm	Und vieles mehr	
Weibl.	weiblich	
WBRT	Whole brain radiotherapy	
z.B.	zum Beispiel	
ZNS	Zentrales Nervensystem	

VII. Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1:</u> Altersverteilung der Patienten	21
<u>Tabelle 2:</u> Primärtumore	22
<u>Tabelle 3:</u> Anzahl der bestrahlten Metastasen	23
<u>Tabelle 4:</u> Durchmesser und Volumen der cerebralen Metastasen	25
<u>Tabelle 5:</u> RPA-Klassen	25
<u>Tabelle 6:</u> Einteilung in RPA-Klassen	25
<u>Tabelle 7:</u> Einteilung nach Karnofsky-Index	26
<u>Tabelle 8:</u> Einteilung nach Karnofsky	27
<u>Tabelle 9:</u> SRS alleine bzw. in Kombination mit der WBRT	28
<u>Tabelle 10:</u> Kombinationen der SRS mit der WBRT	28
<u>Tabelle 11:</u> Todesursache	39
<u>Tabelle 12:</u> mediane Gesamtüberlebenszeit ab Bestrahlungs- und Diagnosedatum	41
<u>Tabelle 13:</u> Vergleich der medianen Gesamtüberlebenszeit zwischen den Geschlechtern männlich und weiblich ab dem Bestrahlungs- und Diagnosedatum	43
<u>Tabelle 14:</u> Zuordnung der Primärtumore zum Geschlecht	43
<u>Tabelle 15a):</u> Zuordnung der Bestrahlungskombinationen zum Geschlecht	44
<u>Tabelle 15b):</u> Zeitspanne zwischen der Bestrahlung und der Salvage-Therapie	44
<u>Tabelle 16:</u> Vergleich der medianen Gesamtüberlebenszeit zwischen den Altersgruppen ab dem Bestrahlungs- und Diagnosedatum	46
<u>Tabelle 17:</u> Vergleich der medianen Gesamtüberlebenszeit zwischen den Karnofsky-Gruppen ab dem Bestrahlungsdatum	48
<u>Tabelle 18:</u> RPA-Klassifikation	48
<u>Tabelle 19:</u> Vergleich der medianen Gesamtüberlebenszeit zwischen den RPA-Klassen ab Bestrahlungs- und Diagnosedatum	50
<u>Tabelle 20:</u> Vergleich der medianen Gesamtüberlebenszeit zwischen unterschiedlicher Anzahl an cerebralen Metastasen ab Bestrahlungs- und Diagnosedatum	52
<u>Tabelle 21:</u> Vergleich der medianen Gesamtüberlebenszeit zwischen den Primärtumoren ab Bestrahlungs- und Diagnosedatum	55
<u>Tabelle 22:</u> Vergleich der medianen Gesamtüberlebenszeit zwischen der SRS alleine und der SRS+WBRT ab Bestrahlungs- und Diagnosedatum	57

<u>Tabelle 23:</u> Vergleich der medianen Gesamtüberberlebenszeit zwischen der SRS alleine und der SRS+WBRT ab Bestrahlungs- und Diagnosedatum	60
<u>Tabelle 24:</u> Todesursache nach verschiedenen Behandlungen	60
<u>Tabelle 25:</u> multivariate Analyse der signifikanten Prognosefaktoren	61
<u>Tabelle 26:</u> multivariate Analyse der signifikanten Prognosefaktoren	61

VIII. Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung 1:</u> Geschlechtsverteilung der Patienten	20
<u>Abbildung 2:</u> Altersverteilung der Patienten	21
<u>Abbildung 3:</u> Verteilung der Primärtumore	22
<u>Abbildung 4:</u> Anzahl der Hirnmetastasen pro Patient	24
<u>Abbildung 5:</u> Kombination mit Ganzhirnbestrahlung	28
<u>Abbildung 6:</u> Verteilung der Kombinierten Behandlungen	29
<u>Abbildung 7:</u> Invasive Kopffixierung mittels BRW-Frame zur Einzeitbestrahlung	30
<u>Abbildung 8:</u> Nicht-invasive Kopffixierung für fraktionierte Bestrahlung	30
<u>Abbildung 9:</u> Koordinatensystem	31
<u>Abbildung 10:</u> Kollimatoren	32
<u>Abbildung 11:</u> Winston-Lutz-Test	34
<u>Abbildung 12:</u> Meßhelm	35
<u>Abbildung 13:</u> Winkel und Bögen	36
<u>Abbildung 14:</u> Todesursache	39
<u>Abbildung 15:</u> Kaplan-Meier-Überlebenskuve ab dem Bestrahlungsdatum	40
<u>Abbildung 16:</u> Kaplan-Meier-Überlebenskuve ab dem Diagnosedatum	41
<u>Abbildung 17:</u> Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Bestrahlungsdatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Geschlecht	42
<u>Abbildung 18:</u> Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Diagnosedatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Geschlecht	43
<u>Abbildung 19:</u> Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Bestrahlungsdatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Altersgruppen	45
<u>Abbildung 20:</u> Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Diagnosedatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Altersgruppen	46
<u>Abbildung 21:</u> Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Bestrahlungsdatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Karnofsky-Index	47
<u>Abbildung 22:</u> Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Bestrahlungsdatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: RPA	49

<u>Abbildung 23:</u> Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Diagnosedatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: RPA	50
<u>Abbildung 24:</u> Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Bestrahlungsdatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Anzahl cerebrale Metastasen	51
<u>Abbildung 25:</u> Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab Diagnosedatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Anzahl cerebrale Metastasen	52
<u>Abbildung 26:</u> Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Bestrahlungsdatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Primärtumor	53
<u>Abbildung 27:</u> Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab Diagnosedatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Primärtumor	54
<u>Abbildung 28:</u> Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab Bestrahlungsdatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Kombination der einzelnen Bestrahlungen	56
<u>Abbildung 29:</u> Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab Diagnosedatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Kombination der einzelnen Bestrahlungen	57
<u>Abbildung 30:</u> Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Bestrahlungsdatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Kombination der einzelnen Bestrahlungen	58
<u>Abbildung 31:</u> Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Diagnosedatumdatum bei Patienten mit cerebralen Metastasen; Parameter: Kombination der einzelnen Bestrahlungen	59

IX. Literaturverzeichnis

1. Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases
Adler, John R., M.D.; Cox, Richard S., PH.D.; Kaplan, Irving; Martin, David P., M.D.
03.1992; J Neurosurg
Volume 76; 444-449
2. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases
Aoyama H., Shirato H, Tago M et al.
JAMA 2006; 295:2483-91
3. Leitlinien in der Radioonkologie
AWMF
2007; AWMF=Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
4. Brain metastases after stereotactic radiosurgery using the Leksell gammaknife: can FDG PET help to differentiate radionecrosis from tumour progression?
Belohlávek, Otakar; Simonová, Gabriela; Kantorová, Iva; Novotný, Josef Jr.; Liscák, Roman;
2003; Eur J of Nucl Med
Volume 30; 96-100
5. Stereotactic radiosurgery in patients with multiple brain metastases
Chang, Steven D., M.D.; Lee, Elisabeth, R.N., N.P.; Sakamoto, Gordon T., B.S.; Brown, Nalani P., R.T.T.; Adler, John R. Jr., M.D.
2000; Neurosurg. Focus
Volume 9; 1-5
6. A simple method to verify in vivo the accuracy of target coordinates in linear accelerator radiosurgery
Colombo, Federico, M.D.; Francescon, Paolo, PH.D.; Cora, Stefania, PH.D.; Cavedon, Carlo, PH.D.; Terrin, Gino, R.T.
1998; Int J Radiation Oncology Biol Phys
Volume 41; 951-954
7. Treatment of cerebral metastases from breast cancer with stereotactic radiosurgery

- Combs,Stephanie E.; Schulz-Ertner,Daniela; Thilmann,Christoph; Edler,Lutz;
Debus,Jürgen
2004; Strahlenther Onkol
Volume 180; 590-596
8. Integration of gamma knife surgery in the management of cerebral metastases
from melanoma
Christopoulou,Athena; Retsas,Spyros; Kingsley,Derek; Paddick,Ian;
Lindquist,Christer
2006; Melanoma Research
Volume 16; 51-57
9. Stereotactic interstitial radiosurgery for cerebral metastases
Curry,William T.,M.D.; Cosgrove,Garth Rees,M.D.; Hochberg,Fred H.,M.D.;
Loeffler,Jan,M.D.; Zervas,Nicholas T.,M.D.
2005; J Neurosurg
Volume 103; 630-635
10. Stereotaktische Einzeitbestrahlung (Radiochirurgie)
Debus,Jürgen; Pirzkall,Andrea; Schlegel,Wolfgang; Wannemacher,Michael
1999; Strahlenther Onkol
Volume 175; 47-56
11. Verbessertes Tumorkontrast und -abgrenzung in der stereotaktischen
Strahlentherapieplanung zerebraler Gliome und Metastasen mit
kontrastmittelunterstützter FLAIR-Bildgebung
Debus,Jürgen; Schlemmer,Heinz-Peter; Hawighorst,Hans;
Wannemacher,Michael; von Kaick,Gerhard
2000; Strahlenther Onkol
Volume 176; 84-94
12. Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain
tumors: PET and neuropathologic studies
Di Chiro,Giovanni; Oldfield,Edward; Wright,Donald C.; De Michele,Domenic;
Katz,David A.; Patronas,Nicholas J.; Doppman,John L.; Larson,Steven M.;
Ito,Masanori; Kufra,Conrad V.
1988; AJR
Volume 150; 189-197
13. DKFZ = Deutsches Krebsforschungszentrum

14. DNG = Deutsche Gesellschaft für Neurologie
15. Stereotaktische Konvergenzbestrahlung: Aktuelle Perspektiven auf der Grundlage klinischer Ergebnisse
Engenhardt,R.; Wowra,B.; Kimmig,B.; Höver,K.H.; Kunze,St.; Wannemacher,M.
1992; Strahlenther Onkol
Volume 168; 245-259
16. Engenhardt-Cillic
2008
17. Estimation of complications for linear accelerator radiosurgery with the integrated logistic formular
Flickinger,John C.,M.D.; Schell,Michael C.,PH.D.; Larson,David A.,M.D.,PH.D.
1990; Int J Radiation Oncology Biol Phys
Volume 19; 143-148
18. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials
Gaspar,Laurie,M.D.; Scott,Charle,M.S.; Rotman,Marvin,M.D.; Asbell,Sucha,M.D.; Phillips,Theodore,M.D.; Wasserman,Todd,M.D.; Mc Kenna,W.Gillies,M.D.,PH.D.; Byhard,Roger,M.D.
1997; Int J Radiation Oncology Biol Phys
Volume 37; 745-751
19. Neurologie und Psychiatrie
Gleixner, Müller, Wirth
2006/2007
20. The role of whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery on brain metastases from renal cell carcinoma
Goyal,Lav K.,M.D.; Suh,John H.,M.D.; Reddy,Chandana A.,M.S.; Barnett,Gene H.,M.D.
2000; Int J Radiation Oncology Biol Phys
Volume 47; 1007-1012
21. Stereotaktische Konvergenzbestrahlung am Linearbeschleuniger Bildgebung, Technik und klinische Indikationen
Grosu,A.L.; Stärke,S.; Feldmann,J.; Kneschaurek,P.; Leonardi,M.; Lumenta,Ch.; Molls,M.
1998; Röntgenpraxis

Volume 51; 9-15

22. Radiochirurgie und stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie am Linearbeschleuniger (X Knife)
Grosu,A.L.; Molls,M.
2007; Strahlentherapie
23. Stereotaktische Strahlentherapie am adaptierten Linearbeschleuniger bei Patienten mit Hirnmetastasen
Grosu,A.L.; Feldmann,H.J.; Stärk,S.; Pinsker,M.; Nieder,C.; Kneschaurek,P.; Lumenta,C.; Molls,M.
2001; Nervenarzt
Volume 72; 770-781
24. Brain metastases treated with radiosurgery alone: an alternative to whole brain radiotherapy
Hasegawa,Toshinori,M.D.; Kondziolka,Douglas,M.D.; Flickinger,John C.,M.D.; Germanwala,Anand,M.D.; Lunsford,L.Dade,M.D.
2003; Neurosurgery
Volume 52; 1318-1326
25. Linac based radiosurgery of cerebral melanoma metastases
Herfarth,Klaus K.; Izwekowa,Oxana; Thilmann,Christoph; Pirzkall,Andrea; Delmore,Stefan; Hofmann,Udo; Schadendorf,Dirk; Zierhut,Dietmar; Wannemacher,Michael; Debus,Jürgen
2003; Strahlenther Onkol
Volume 179; 366-371
26. Management strategies for patients with brain metastases: has rdiosurgery made a difference?
Jawahar,Ajay,M.D.; Ampil,Federico,M.D.; Wielbaecher,Christina,B.S.; Hartman Golda H.,B.S.; Zhang,John H.,M.D.,PH.D.; Nanda,Anil,M.D.
2004; Southern Medical Association
27. Gamma knife surgery for cerebral metastases. Implication for survival based on 16 years experience
kihlström,L.; Karlsson,B.; Lindquist,C.
1993; Stereotact Funct Neurosurg
Volume 61; 45-50
28. Linac radiosurgery versus whole brain radiotherapy for brain metastases

- A survival comparison based on the RTOG Recursive Partitioning analysis
 Kocher,Martin; Maarouf,Mohammad; Bendel,Mark; Voges,Jürgen; Müller,Rolf-
 Peter; Sturm,Volker
 2004; Strahlenther Onkol
 Volume 180; 263-267
29. Prognosis of Non Small Cell Lung Cancer with synchronous brain metastases
 treated with gamma knife radiosurgery
 Kong,Doo-Sik; Lee,Jung-Il; Nam,Do Hyun; Park,Kwan; Kim,Jong Hyun; Kim,Jhin
 Gook; Park,Jun-O; Park,Keunchil
 2006; J Korean Med Sci
 Volume 21; 527-532
30. A comparison of arc-based and static mini-multileaf collimator-based radiosurgery
 treatment plans
 Kubo, Hideo Dale,
 1997; Radiotherapy and Oncology
 Volume 45; 89-93
31. The stereotactic method and radiosurgery of the brain
 Leksell,Lars
 1951; Acta Chir
32. A new fixation device for the Leksell stereotaxic system
 Leksell,Lars,M.D.,PH.D.; Lindquist,Christer,M.D.,PH.D.; Adler,John R.,M.D.;
 Leksell,Dan,M.D.; Jernberg,Bengt,M.E.; Steiner,Ladislau,M.D.,PH.D.
 1987; J Neurosurg
 Volume 66; 626-629
33. Hypofractionated conformal stereotactic radiotherapy alone or in combination with
 whole-brain radiotherapy in patients with cerebral metastases
 Lindvall,Peter,M.D.; Bergström,Per,M.D.; Löfroth,Per-Olov,PH.D.;
 Henriksson,Roger,M.D.PH.D.; Bergheim,Tommy,M.D.,PH.D.
 2005; Int J Radiation Oncology Biol Phys
 Volume 61; 1460-1466
34. Radiosurgery followed by planned observation in patients with one to three brain
 metastases
 Lutterbach,Johannes,M.D.; Cyron,Donatus,M.D.; Henne,Karl,M.D.;
 Ostertag,Christoph B.,M.D.

- 2003; Neurosurgery
Volume 52; 1066-1074
35. Phase II Trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma, and sarcoma: an eastern cooperative oncology group study
Manon,Rafael; O´Neil,Anne; Knisely,Jonathan; Werner-Wasik,María;
Lazarus,Hillard M.; Wagner,Henry; Gilbert,Mark; Mehta,Minesh
2005; J Clin Oncol
Volume 23; 8870-8876
36. Tumor recurrence and survival following gamma knife surgery for brain metastases
Mindermann,Thomas,M.D.
2005; J Neurosurg
Volume 102; 287-288
37. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival
Mori,Yoshimasa,M.D.; Kondziolka,Douglas,M.D.,F.R.C.S.(C); Flickinger,John C.,M.D.; Kirkwood,John M.,M.D.; Agarwala,Sanjiv,M.D.; Lunsford,L.Dade,M.D.
1998; Int J Radiation Oncology Biol Phys
Volume 42; 581-589
38. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter
Muacevic,Alexander,M.D.; Kreth,Friedrich W.,M.D.; Horstmann,Gerhard A.,M.D.; Schmid-Elsaesser,Robert,M.D.; Wowra,Berndt,M.D.; Steiger,Hans J.,M.D.; Reulen,Hans J.,M.D.
1999; J Neurosurg
Volume 91; 35-43
39. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of 1-3 cerebral metastases: Results of the EORTC 22952-26001 study
Mueller, Soffiatti, Abacioglu, Villa, Fauchon, Baumert, Fariselli, Tzuk-Shia Collette, Kocher
2009; J. Clin. Oncol
40. NOA (= Neuro-Onkologische Arbeitsgemeinschaft)

41. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases
O'Neil, Brian Patrick, M.D.; Iturruia, Nancy J., PH.D.; Link, Michael J., M.D.; Pollock, Bruce E., M.D.; Ballman, Karla V., PH.D.; O'Fallon, Judith R., PH.D.
2003; Int J Radiation Oncology Biol Phys
Volume 55; 1169-1176
42. A randomized trial of surgery in the treatment of single brain metastases to the brain
Patchell, Roy A., M.D.; Tibbs, Phillip A., M.D.; Walsh, John W., M.D.; Dempsey, Robert J., M.D.; Maruyama, Yosh, M.D.; Kryscio, Richard J., PH.D.; Markesberry, William R., M.D.; McDonald, John S., M.D.; Young, Byron, M.D.
1990; The New England Journal of medicine,
494-499
43. Stereotactically guided convergent beam irradiation with a linear accelerator: Localization-technique
Pastyr, O.; Hartman G.H.; Schlegel, W.; Schabbert, S.; Treuer, H.; Lorenz, W.J.; Sturm, V.
1989; Acta Neurochir
Volume 99; 61-64
44. MR imaging response of brain metastases after gamma knife stereotactic radiosurgery
Peterson, Arleen M., M.D.; Meltzer, Carolyn Cidis, M.D.; Evanson, E. Jane, FRCR; Flickinger, John C., M.D.; Kondziolka, Douglas, M.D.
1999; Radiology
Volume 211; 807-814
45. Radiosurgery Alone or in combination with whole brain radiotherapy for brain metastases
Pirzkall, Andrea; Debus, Jürgen; Lahr, Frank; Fuss, Martin; Rhein, Bernhard; Engenhardt-Cabillic, Rita; Wannemacher, Michael
1998; Journal of Clinical Oncology
Volume 16; 3563-3569
46. Serial O-(2- (F) fluoroethyl) – L – tyrosine PET for monitoring the effects of intracavitary radioimmunotherapy in patients with malignant glioma
Pöpperl et al., Claudia Götz

- 2006; Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging
Volume 33; 792-800
47. Stereotactic radiosurgery alone versus resection plus whole-brain radiotherapy for 1 or 2 brain metastases in recursive partitioning analysis class 1 and 2 patients.
Rades D, Bohlen G, Pluemer A, Veninga T, Hanssens P, Dunst J, Schild SE
48. Gamma knife treatment for multiple metastatic brain tumors compared with whole-brain radiation therapy
Serizawa,Toru,M.D.; Iuch,Toshihiko,M.D.; Ono,Junichi,M.D.;
Saeki,Naokatsu,M.D.; Osato,Katsunobu,M.D.; Odaki,Masaru,M.D.;
Ushikubo,Osamu,M.D.; Hirai,Shinji,M.D.; Sato,Motoki,M.D.; Matsuda,Shinji,M.D.
2000; J Neurosurg
Volume 93; 32-36
49. Solitary brain metastases treated with the Leksell gamma knife: prognostic factors for patients
Simonová,Gabriela; Liscák,Roman; Novotný,Josef Jr.; Novotný,Josef
2000; Radiotherapy and Oncology
Volume 57; 207-213
50. Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with linear accelerator
Sturm,Volker,M.D.; Kober,Bernd,M.D.; Höver,Karl-Heinz,PH.D.;
Schlegel,Wolfgang,PH.D.; Boesecke,Robert,PH.D.; Pastyr,Otto,Eng.;
Hartmann,günther H.,Ph.D.; Schabbert,Siegfried,M.D.; zum Winkel,Karl,M.D.;
Kunze,Stefan,M.D.; Lorenz,Walter J.,PH.D.
1987; Int J Radiation Oncology Biol Phys
Volume 13; 279-282
51. Radiosurgical treatment of cerebral metastases
Sturm,Volker,M.D.; Kimmig,B.; Engenhardt,R.; Schlegel,W.; Pastyr,O.; Treuer,H.;
Schabbert,S.; Voges,J.
1991; Stereotact Funct Neurosurg
Volume 57; 7-10
52. Stereotactic radiosurgery (SRS) for multiple metastatic brain tumors: effects of the number of target tumors on exposure dose in normal brain tissues

Takahashi,Masatsugu; Narabayashi,Isamu; Kuroiwa,Toshihiko; Uesugi,Yasuo;
Tatsumi,Toshiaki; Inomata,Taisuke
2003; Int J Radiation Oncology Biol Phys
Volume 8; 289-296

53. Predictive factors of radiation necrosis after radiosurgery for cerebral metastases
Valéry,Charles A.; Cornu,Philippe; Noel,Georges; Duyme,Michel;
Boisserie,Gilbert; Sakka,Laurent J.; Mazon,Jean-Jacques; van Effenterre,Rémy
2003; Stereotact Funct Neurosurg

Volume 81; 115-119

54. Safety and efficacy of outpatient gamma knife radiosurgery for multiple cerebral
metastases

Wowra,Berndt; Muacevic,Alexander; Jess-Hempfen,Anja; Tonn,Jörg-Christian
2004; Expert Rev Neurotherapeutics

Volume 4; 673-679

55. Profil der ambulanten Radiochirurgie mit dem Gamma Knife System

Wowra,Berndt; Horstmann,G.A.; Cibis,R.; Czempel,H.

1997; Radiologe

Volume 37; 1003-1015

56. Gamma knife radiosurgery for numerous brain metastases: is this a safe
treatment?

Yamamoto,,Masaaki,M.D.; Ide,Mitsunobu,M.D.; Nishio,Shin-Ichi,R.T.;

Urakawa,Yoichi,M.D.

2002; Int J Radiation Oncology Biol Phys

Volume 53; 1279-1283

X. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zum einen Herrn Prof. Dr. med. C. Belka, für die Promotionsmöglichkeit an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Ludwig-Maximilians-Universität München und zum anderen Herrn Dr. med. A. Siefert, für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung der Arbeit.

Dankbar bin ich auch dem leider inzwischen zu früh verstorbenen Herrn Dr. K. Krimmel für die fachmännische Beratung was die physikalischen Aspekte der Arbeit betrifft.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen beteiligten Mitarbeitern für die Hilfe und Unterstützung bedanken.

Ein herzliches Dankeschön all denen, die hier nicht erwähnt sind und die dennoch einen Teil zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Nicht zuletzt gilt meine ganze Dankbarkeit meiner Familie: insbesondere meinen Eltern für ihre Unterstützung in allen Bereichen.