

Aus der Klinik für Strahlentherapie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. Jürgen Dunst

Dosiseskalation bei der Ganzhirnbestrahlung von Hirnmetastasen wenig strahlensensibler Tumoren

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von
Christine Heisterkamp
aus Meppen

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dirk Rades

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Jan Gliemroth

Tag der mündlichen Prüfung: 28.02.2011

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 28.02.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Arbeitshypothese	5
2. Einleitung	6
2.1 Hirnmetastasen	6
2.2 Bekannte Prognosefaktoren	7
2.3 Das Nierenzellkarzinom	9
2.4 Das Kolorektale Karzinom	11
2.5 Das Maligne Melanom	14
3. Material und Methoden	17
3.1 Einschlusskriterien	17
3.2 Therapie	18
3.3 Endpunkte	19
3.4 Prognosefaktoren	19
3.5 Statistik	22
4. Ergebnisse	23
4.1 Gesamtkollektiv	23
4.1.1 Gesamtüberleben	23
4.1.2 Lokale Kontrolle	29
4.2 Subgruppenanalysen	35
4.2.1 Nierenzellkarzinom	35
4.2.1.1 Gesamtüberleben	35
4.2.1.2 Lokale Kontrolle	39

4.2.2 Kolorektales Karzinom	44
4.2.2.1 Gesamtüberleben	44
4.2.2.2 Lokale Kontrolle	49
4.2.3 Malignes Melanom	54
4.2.3.1 Gesamtüberleben	54
4.2.3.2 Lokale Kontrolle	59
5. Diskussion	63
6. Zusammenfassung	73
7. Literaturverzeichnis	75
8. Abkürzungslegende	87
9. Danksagung	88
10. Lebenslauf	89

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Die häufigste Therapie von Hirnmetastasen ist die alleinige Ganzhirnbestrahlung. Dies gilt auch für Hirnmetastasen wenig strahlensensibler Tumoren wie des Nierenzellkarzinoms, des Kolorektalen Karzinoms und des Malignen Melanoms.

Die Prognosen hinsichtlich des Gesamtüberlebens sind nach Auftreten von Hirnmetastasen bei den drei oben genannten Primärtumoren schlecht, wenn die Ganzhirnbestrahlung mit dem üblichen Therapieschema (10x3 Gy in 2 Wochen) erfolgt. Auch die Hypofraktionierung, also die Verabreichung der Bestrahlung mit höheren Dosen pro Fraktion, hat bisher enttäuschende Ergebnisse gezeigt (21, 33, 85, 101). Andere, aggressivere Therapieoptionen, wie beispielsweise eine chirurgische Resektion der Metastasen oder eine radiochirurgische Intervention, können zu höheren medianen Überlebenszeiten führen, kommen aufgrund der viel höheren Belastung für den Patienten jedoch häufig nicht in Frage. Zudem ist der Einsatz von Resektion und Radiochirurgie in der Regel auf das Vorliegen von 1-3 Metastasen beschränkt.

In dieser Arbeit wird untersucht, ob Patienten von einer Dosisescalation der Ganzhirnbestrahlung über das „Standardschema“ 10x3 Gy in 2 Wochen hinaus profitieren. Hierzu wird dieses Standardschema mit Therapieschemata mit höherer Dosis (40 Gy/20 Fraktionen oder 45 Gy/15 Fraktionen) verglichen. Die Endpunkte, die in dieser Arbeit untersucht wurden, waren das Gesamtüberleben und die lokale intrazerebrale Kontrolle.

Darüber hinaus wurden weitere mögliche Prognosefaktoren für die o.g. Endpunkte untersucht. Diese Prognosefaktoren können dem behandelnden Arzt helfen, das am besten geeignete Therapieregime für den jeweiligen Patienten auszuwählen. Zudem sind Prognosefaktoren wichtig für die Stratifikation in zukünftigen randomisierten Studien. Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen bezüglich des Gesamtüberlebens, der lokalen Kontrolle und von möglichen Prognosefaktoren bei jeder der untersuchten Tumorentitäten, dem Nierenzellkarzinom, dem Kolorektalen Karzinom und dem Malignen Melanom durchgeführt.

2. Einleitung

2.1 Hirnmetastasen

Hirnmetastasen sind Absiedlungen bösartiger Tumorzellen im Hirngewebe. Sie treten bei 10-30% aller Krebspatienten auf und sind etwa 10 mal so häufig wie hirneigene Tumoren (95). Am häufigsten stammen sie von Bronchial- und Mammakarzinomen, an dritter Stelle steht das Maligne Melanom (70). Nierenzellkarzinome metastasieren in etwa 10% der Fälle ins Hirngewebe (87). Nur 1,5-8% aller Hirnmetastasen stammen aus einem Kolorektalen Karzinom (3, 32, 94).

Die Primärtumore metastasieren meist hämatogen, seltener über den Liquor ins Gehirn. Tumorzellen sind in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Meist liegen Hirnmetastasen im Großhirn (80-85%), seltener im Kleinhirn (15%) oder Hirnstamm (5%) (93).

Wenn sich in der Bildgebung mittels kranialer Magnetresonanztomographie oder Computertomographie nur eine einzige Hirnmetastase findet, spricht man von einer singulären Metastase. Als solitäre Metastase bezeichnet man eine singuläre Hirnmetastase, wenn sie die einzige feststellbare metastatische Manifestation eines Karzinoms ist.

In bis zu 50% aller Fälle ist der Primärtumor bei der Erstdiagnose von Hirnmetastasen unbekannt. Nach einer chirurgischen Resektion oder einer Biopsie ist die histologische Untersuchung der Metastasen sinnvoll, um Rückschlüsse auf den Primärtumor ziehen und ein geeignetes therapeutisches Gesamtkonzept entwickeln zu können. Mit Hilfe einer immunhistochemischen Differenzierung können bestimmte Expressionsmuster von Proteinen gesichert werden, die für Zellen des Primärtumors typisch sind. Beim Kolorektalen Karzinom lässt sich beispielsweise das Zytokeratin CK7 nachweisen, beim Malignen Melanom das melanosomale Antigen (28).

Die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen ist meist schlecht. Abhängig vom Allgemeinzustand, der Therapie sowie Art und Aktivität der Grunderkrankung ist zumeist mit Überlebenszeiten von wenigen Wochen bis zu wenigen Monaten zu rechnen (1, 12, 23, 24, 26, 34). Häufig treten neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Paresen, Krampfanfälle oder Sprach-, Seh- und Gangstörungen bis hin zur Einklemmungssymptomatik auf.

Als Therapieoptionen bei Hirnmetastasen kommen prinzipiell eine Ganzhirnbestrahlung, eine Stereotaxie (Radiochirurgie) mittels Gamma-Knife oder Linearbeschleuniger, die operative Metastasenresektion sowie eine Chemo- oder Immuntherapie in Frage. Die Wahl der Therapie muss sehr individuell auf den Patienten abgestimmt werden (29, 34). Meist sind die Therapieoptionen aufgrund einer weit fortgeschrittenen Grunderkrankung, schlechter neurochirurgischer Erreichbarkeit der Läsionen sowie eingeschränkter Wirkung von Chemotherapien limitiert. Eine chirurgische Resektion kommt vor allem in Frage, wenn keine extrazerebralen Metastasen vorliegen, die systemische Erkrankung unter Kontrolle ist und es sich um ein bis drei chirurgisch gut erreichbare Metastasen handelt. Am häufigsten werden Hirnmetastasen mit einer Ganzhirnbestrahlung in Kombination mit einer Kortikoidtherapie palliativ-symptomatisch behandelt. Die Verabreichung von Kortikosteroiden ist sinnvoll, um das perifokale Ödem und damit die lokale Gewebekompression zu reduzieren. Neurologische Defizite können somit verringert werden (17, 82). Übliche Bestrahlungsschemata sind beim Kolorektalen Karzinom, beim Malignen Melanom und beim Nierenzellkarzinom 30 Gy in 10 Fraktionen (4, 47, 99).

Mögliche akute Nebenwirkungen einer Ganzhirnbestrahlung sind Haarausfall, Hautrötung und Müdigkeit. Als Spätfolgen können bleibende kognitive Defizite bis hin zu schweren dementiellen Symptomen mit Ataxie und Inkontinenz auftreten (25). Diese Spätfolgen kommen aufgrund des zumeist palliativen Ansatzes und der schlechten Überlebensprognose bei deutlich weniger als der Hälfte der Patienten zum Tragen. In Einzelfällen wird über eine subakute Hirnatrophie einige Monate nach Beendigung der Ganzhirnbestrahlung berichtet. Soweit erwähnt erfolgte in diesen Fällen die Verabreichung von höheren Gesamtdosen (40 bzw. 50 Gy) in kleinen Einzeldosen von 2 Gy (6).

2.2 Bekannte Prognosefaktoren

Prognosefaktoren sind wichtig, um die Therapie auf den jeweiligen Patienten besser zuschneiden zu können. So werden beispielsweise Patienten mit günstigen Prognosefaktoren aggressiveren Therapien unterzogen als solche mit ungünstigen. Letzteren können somit lange, belastende Therapien erspart bleiben. Prognosefaktoren werden zudem für die Auswahl von Studienpatienten und die richtige Interpretation von Studienergebnissen genutzt (24).

Der Allgemeinzustand ist ein etablierter Prognosefaktor und wird mit Hilfe des Karnofsky-Index gemessen. Dieser wurde in den 1940er Jahren von Karnofsky und Burchenal entwickelt, um die Behandlung von Patienten mit Kopfhaltstumoren zu evaluieren (51). So entsprechen z.B. Beschwerdefreiheit, normale Aktivität und ein fehlender Hinweis für ein Tumorleiden einem Karnofsky-Index von 100%, die Unfähigkeit zu normaler Aktivität bei bestehender Möglichkeit zur eigenständigen Versorgung einem Index von 70%. Ein moribunder Patient wird mit einem Wert von 10% eingeschätzt. Die Bestimmung des Karnofsky-Index ist vergleichsweise subjektiv und basiert auf einer momentanen Einschätzung des Allgemeinzustandes. So ist es denkbar, dass ein Patient, dessen Allgemeinzustand sich aufgrund einer neurologischen Komplikation akut verschlechtert hat, einen niedrigen Karnofsky-Index erhält. Wird diese Komplikation durch eine Bestrahlung oder die Gabe von Steroiden behandelt, steigt der Index möglicherweise deutlich an.

Mittels einer „Recursive Partitioning Analysis“, einer statistischen Methode, konnten Prognosefaktoren bei Hirnmetastasen verschiedener Primärtumoren in sogenannten RPA-Klassen zusammengefasst werden. Die RPA-Klasse basiert in erster Linie auf dem Karnofsky-Index und hat sich als zuverlässiger Indikator für den palliativen Erfolg einer Ganzhirnbestrahlung bei Metastasen beispielsweise eines Malignen Melanoms gezeigt (35, 62). Es gibt 3 RPA-Klassen: Die Klasse 1 umfasst Patienten mit einem Karnofsky-Index von ≥ 70 , einem Alter von unter 65 Jahren sowie mit einem kontrollierten Primärtumor ohne extrazerebrale Metastasen. Die Klasse 3 beschreibt alle Patienten mit einem Karnofsky-Index von unter 70. Die Klasse 2 beinhaltet alle Patienten, die nicht den Klassen 1 oder 3 zugeordnet werden können (35).

Weitere relevante Prognosefaktoren bei Patienten mit Hirnmetastasen sind die Aktivität der systemischen Erkrankung, das Alter und die Zahl der intrazerebralen Metastasen (35, 73, 75, 76).

2.3 Das Nierenzellkarzinom

Beim Nierenzellkarzinom handelt es sich um den häufigsten bösartigen Nierentumor. Es leitet sich von den Tubuli ab und tritt meist sporadisch auf. Häufig ist es an einem Nierenpol lokalisiert. Das Nierenparenchym bildet eine Pseudokapsel aus, durch die der Tumor erst in fortgeschrittenen Stadien bricht. Es gibt verschiedene Typen des Nierenzellkarzinoms, die unterschiedliche Wachstumsmuster aufweisen. Am häufigsten sind der klarzellige Typ (80%, solides Wachstum), der chromophile Typ (papilläres Wachstum) und der chromophobe Typ (solide, günstige Prognose), selten findet man die prognostisch schlechten Spindelzell- sowie Bellini-Gang-Typen (78).

Häufig ist das Nierenzellkarzinom bereits metastasiert, bevor der Primärtumor entdeckt worden ist. Es metastasiert vor allem hämatogen in Lunge, Knochen und Leber. Das TNM-System klassifiziert das Nierenzellkarzinom hinsichtlich der lokalen Infiltration, der Lymphknotenmetastasierung sowie der Fernmetastasierung.

Tabelle 1: Die TNM-Klassifikation der Nierenzellkarzinome

T1	Tumor kleiner als 2,5 cm, auf die Niere begrenzt
T2	Tumor größer als 2,5 cm, auf die Niere begrenzt
T3a	Tumorinfiltration innerhalb der Gerota-Faszie
T3b	makroskopischer Veneneinbruch
T3c	makroskopische Tumorausbreitung oberhalb des Zwerchfells
T4	Tumorinfiltration außerhalb der Gerota-Faszie
N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	solitäre Lymphknotenmetastase kleiner als 2 cm
N2	Lymphknotenmetastase größer als 2 cm oder multiple Metastasen unter 5 cm
N3	Lymphknotenmetastase größer als 5 cm
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Nierenzellkarzinome metastasieren hämatogen oder über den Liquor ins Gehirn. Symptome werden entweder durch den direkten Masseneffekt oder durch Hämorrhagien ausgelöst. Die meisten Patienten versterben nicht an den Hirnmetastasen selbst, sondern an der unkontrollierbaren, weit fortgeschrittenen systemischen Erkrankung (64).

Bei ca. 4-11% aller Patienten, die an einem Nierenzellkarzinom erkrankt sind, treten Hirnmetastasen auf, oft erst Jahre nach der Erstdiagnose (59, 87, 99). Die mediane Überlebenszeit liegt dann bei nur 3-8 Monaten (18, 24, 26, 36, 88, 98, 99).

Nierenzellkarzinome gelten als wenig strahlensensibel (27, 59). Durch eine Ganzhirnbestrahlung lassen sich dennoch bei 30-65% der Patienten neurologische Symptome mildern (69). Zudem hat die Ganzhirnbestrahlung nach einer chirurgischen Metastasenresektion das Ziel, nicht erfasste Tumorzellen sowie Mikrometastasen zu zerstören (64). Zwei retrospektive Studien gaben erste Hinweise darauf, dass Patienten von einer Dosisescalation im Rahmen einer Ganzhirnbestrahlung profitieren können. DiBiase et al. (27) zeigten in eine Studie, dass eine Gesamtdosis (BED) von 50 Gy oder mehr mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert war als eine Gesamtdosis von weniger als 50 Gy (entspricht einer EQD₂ von ca. 40 Gy). Diese Studie bezog sich jedoch auf verschiedene Metastasen eines Nierenzellkarzinoms und war nicht auf zerebrale Metastasen fokussiert. Cannady et al. (18) fanden ein längeres Überleben bei Bestrahlungsdosen über 30 Gy hinaus. Diese Studie schloss zwar nur Patienten mit Hirnmetastasen ein, die Autoren führten das bessere Abschneiden der Patienten, die mit höheren Dosen bestrahlt wurden, jedoch auf Ungleichverteilung von RPA-Klasse und Karnofsky-Index zurück.

Zerebrale Metastasen eines Nierenzellkarzinoms sind meist gut abgegrenzt und von relativ fester Konsistenz, so dass in einigen Fällen eine chirurgische Resektion in Frage kommt. Diese bringt dann in Kombination mit einer Ganzhirnbestrahlung bessere Ergebnisse hinsichtlich der Überlebenszeit und der Lebensqualität als die Strahlentherapie allein (63, 66, 98). Die Mehrzahl aller Patienten leidet jedoch an multiplen Hirnmetastasen, eine chirurgische Resektion kommt dann nicht in Betracht (69). Problematisch ist auch die Blutungsneigung von Hirnmetastasen eines Nierenzellkarzinoms (37, 99).

Die Radiochirurgie bringt hinsichtlich der Überlebensdauer vergleichbare Ergebnisse wie die chirurgische Resektion, ist jedoch für den Patienten weniger belastend, wiederholbar und mit einer niedrigeren perioperativen Mortalität behaftet (8, 34, 63, 68, 88). Eine ambulante Durchführung der Therapie ist möglich. Die Radiochirurgie kommt vor allem für Patienten mit einem kontrollierten Primärtumor, keinen extrazerebralen Metastasen und einer singulären oder mit wenigen Hirnmetastasen in Frage (64). In Einzelfällen wurde von tödlichen intrazerebralen Hämorrhagien während einer radiochirurgischen Behandlung einer zerebralen Metastase eines Nierenzellkarzinoms berichtet (4).

Chemotherapien sind wenig Erfolg versprechend, unter anderem, weil die meisten Substanzen die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können. Die Rolle von Temozolomid, welches die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, ist noch nicht ausreichend untersucht (64). Die Immunotherapie mit Interferonen oder Interleukinen, die erfolgreich bei extrakraniellen Metastasen eines Nierenzellkarzinoms angewandt wird, hat bisher enttäuschende Ergebnisse gebracht (30).

Als sich positiv auswirkende Prognosefaktoren für ein längeres Überleben gelten unter anderem eine frühe Nephrektomie, fehlender Gewichtsverlust sowie eine Zeitspanne von mehr als 18 Monaten zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und des Auftretens von Hirnmetastasen.

2.4 Das Kolorektale Karzinom

Das Kolorektale Karzinom ist der häufigste maligne gastrointestinale Tumor in den Industriestaaten. In den USA ist es mit ca. 10% nach dem Bronchialkarzinom die häufigste onkologisch bedingte Todesursache (48). Es gibt sporadisch oder familiär vorkommende Karzinome. Vorläuferläsionen sind häufig Adenome. Zu etwa 35-50% kommt der Tumor im Rektum vor, weitere 25% liegen im Sigma (42, 79).

Makroskopisch lassen sich der polypös-exophytisch gewachsene Typ, der schüsselförmig-exulzerierte Typ sowie der diffus-infiltrierende Typ unterscheiden. Histologisch sind Kolonkarzinome meist Adenokarzinome, sehr selten kommt das so genannte Siegelringkarzinom vor (79).

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Kolorektalen Karzinoms

T1	Tumor infiltriert in Submukosa
T2	Tumor infiltriert in Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert in Subserosa oder perikolisches Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe/durchsetzt Peritoneum
N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 perikolischen Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr perikolischen Lymphknoten
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Primär metastasiert des Kolorektale Karzinom meist in das perikolische Fettgewebe, die Lymphknoten, die Leber und Lunge. Sekundär metastasiert es selten (in ca. 0,3-10%) und spät ins Gehirn (5, 11, 13, 87, 89, 90, 96, 102). Noch immer ist nicht ganz geklärt, wie es ins Gehirn streut, am wahrscheinlichsten ist der Weg über das Pfortadersystem, dann über die Leber- und Lungenzirkulation (5, 20, 79). Zudem kommt noch eine hämatogene Metastasierung über das vertebrale System (Batson Plexus) und die Lungen sowie über den rektalen Venenplexus zur Vena cava inferior und die Leber in Frage (14, 94).

Die Inzidenz von Hirnmetastasen beim Kolorektalen Karzinom stieg in den letzten Jahren deutlich an -vermutlich, weil der Primärtumor besser behandelt werden kann und somit die Überlebenszeit steigt (5, 57, 89). Wenn die Diagnose von Hirnmetastasen gestellt wird, sind häufig schon extrazerebrale Metastasen gefunden worden, was bedeutet, dass die Prognose sowie die Therapieoptionen häufig limitiert sind (1, 3, 5, 11, 16, 20, 32, 42, 90, 102). Im Vergleich zu Hirnmetastasen, die von anderen Tumoren stammen, ist die Prognose bei Metastasen eines Kolorektalen Karzinoms besonders schlecht, unter anderem, da es häufig ins Kleinhirn metastasiert, wo die Gefahr einer Einklemmung besonders hoch ist (11, 16, 96). Die mediane Überlebenszeit beträgt je nach Studie, Therapie und Einschlusskriterien 11 Wochen bis 30 Monate (1, 3, 5, 8, 16, 32, 39, 42, 44, 57, 65, 84, 89, 90, 96, 102). In den letzten Jahren hat es einen leichten Anstieg der medianen Überlebenszeit gegeben, was unter anderem besser wirksamen

Chemotherapeutika, vor allem 5-Fluorouracil, Oxaliplatin und Irinotecan, zugeschrieben wird (38).

Welche Behandlungsform die beste ist, wird kontrovers diskutiert, da es bislang noch keine evidenzbasierten Therapierichtlinien gibt (5). Therapieoptionen sind erneut die Ganzhirnbestrahlung, die operative Resektion, Stereotaxie und eine Systemische Chemotherapie (29, 44, 49, 84, 90).

Obwohl das Kolorektale Karzinom als wenig strahlensensibel gilt (20), ist die häufigste Behandlungsform für Hirnmetastasen eines solchen Tumors die Ganzhirnbestrahlung. Die Bestrahlung mit Standarddosen (10x3 Gy) führt zu unbefriedigenden medianen Überlebenszeiten von nur wenigen Monaten. Etwa 70% der mit einer Ganzhirnbestrahlung behandelten Patienten profitieren jedoch im Sinne einer symptomatischen Besserung. Die Ganzhirnbestrahlung ist demnach eine effektive palliative Behandlungsmöglichkeit (3). Patienten, die nach einer chirurgischen Metastasenentfernung noch eine Ganzhirnbestrahlung erhielten, wiesen in einer Studie von Aprile et al. zudem signifikant höhere mediane Überlebenszeiten auf als die Patienten, die nur operativ behandelt worden waren (7,6 vs. 4,7 Monate, $p=0,014$) (5).

Ob Patienten von einer operativen Entfernung der Hirnmetastasen hinsichtlich der Überlebensdauer profitieren, wird kontrovers diskutiert. Relativ gut davon profitieren Patienten mit nur ein bis drei Metastasen und anderen günstigen Prognosefaktoren (1, 84, 90, 96).

In den meisten vorliegenden Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebensrate von Patienten mit nur einer und multiplen Metastasen. Dies wird darauf zurück geführt, dass die Patienten eher an multiplen extrazerebralen Metastasen versterben als an den Hirnmetastasen selbst (54, 90). Lediglich eine Studie bewertete die Anzahl an Hirnmetastasen als einen Prognosefaktor (11). Als wichtige Prognosefaktoren werden der Karnofsky-Index, das Alter der Patienten, das Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose des Tumorleidens und dem Auftreten von Hirnmetastasen, das Vorkommen extrazerebraler Metastasen, das Auftreten neurologischer Symptome sowie die Lokalisation der Metastasen diskutiert (11, 57).

2.5 Das Maligne Melanom

Zwischen den Jahren 1975 und 2000 hat sich die Inzidenz des Malignen Melanoms mehr als verdoppelt. Jedes Jahr versterben ca. 7000 Menschen an diesem Malignom (12). Das Maligne Melanom macht etwa 4% aller Krebserkrankungen in den USA aus (48). Am häufigsten tritt das Maligne Melanom primär kutan auf, selten gibt es Primärtumoren an den Schleimhäuten von Nase, Mund und Darmtrakt. Als Sonderform gibt es noch das Maligne Melanom des Auges.

Nach Autopsiebefunden entwickeln 46-75% aller Patienten, die an einem Melanom erkrankt sind, Hirnmetastasen (2, 61, 67). Diese treten etwa 1-4 Jahre nach der Erstdiagnose auf. Viele Patienten haben zu diesem Zeitpunkt bereits extrazerebrale Metastasen (31, 47, 61). Als begünstigende Prognosefaktoren für die Entwicklung von Hirnmetastasen werden ein männliches Geschlecht, Primärläsionen der Mukosa oder der Stamm-, Gesichts- und Halshaut, dicke oder ulzerierende Läsionen sowie histologisch akral lentiginös oder nodulär wachsende Formen diskutiert (83), zudem die Anzahl der extra- und intrazerebralen Metastasen (22, 40).

Tabelle 3: TNM-Klassifikation des Malignen Melanoms

T1	Tumordicke $\leq 1,0$ mm
T2	Tumordicke 1,01-2,0 mm
T3	Tumordicke 2,01-4,0 mm
T4	Tumordicke >4 mm
N1	Metastasen in 1 Lymphknoten
N2	Metastasen in 2-3 Lymphknoten
N3	Metastasen in ≥ 4 Lymphknoten
M1	Fernmetastasen in Haut, subkutanem Gewebe oder extrareg. Lymphknoten, LDH normal
M2	Fernmetastasen in der Lunge, LDH normal
M3	viszerale Fernmetastasen oder jede Fernmetastase in Verbindung mit einer erhöhten LDH

Die Prognose eines Malignen Melanoms hat sich in den letzten Jahren nicht wesentlich verbessert. Beim Auftreten von Hirnmetastasen ist mit einer medianen Überlebenszeit von ca. 1,5-7,5 Monaten zu rechnen (12, 23, 31, 40, 47, 58, 61, 62, 83). Ob Patienten mit Hirnmetastasen eines Malignen Melanoms an diesen selbst versterben, beispielsweise an intrazerebralen Hämorrhagien, oder an der systemischen Erkrankung, wird kontrovers diskutiert (31, 61, 77, 83, 100).

Hinsichtlich der lokalen Kontrolle von Hirnmetastasen sowie der medianen Überlebensdauer führt die Gamma-Knife-Chirurgie zu guten Ergebnissen, in Einzelfällen kann es jedoch zu intrazerebralen Blutungen an der Eingriffsstelle kommen (61). Es zeigten sich in drei Studien (61, 77, 100) mediane Überlebenszeiten von 6-7 Monaten. Die zusätzliche Durchführung einer Ganzhirnbestrahlung (Gesamtdosis 40 Gy) zu einer Gamma-Knife-Behandlung erbrachte in der Studie von Yu et al. (100) keinen signifikanten Vorteil bezüglich der Lebensdauer.

Nur wenige Patienten profitieren von einer chirurgischen Resektion der Metastasen. Es handelt sich dabei meist um Patienten, die nur eine oder wenige zerebrale Metastasen und keine extrazerebralen Metastasen aufweisen. Bei den meisten Patienten kommt eine aggressive Therapie wie die Radiochirurgie oder eine operative Resektion aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes oder einer ungünstigen Lage der Metastasen nicht in Frage (31, 43, 83).

Das radiobiologische Verhalten eines Malignen Melanoms ist durch ein niedriges α/β -Verhältnis, einen fehlenden Einfluss der Bestrahlungsdauer sowie die prognostische Wichtigkeit der Tumorgröße, um den Erfolg der Strahlentherapie vorherzusagen, gekennzeichnet (15). In vitro schwanken die Werte des α/β -Verhältnisses zwischen 0 und 60 Gy (80, 81).

Die Ganzhirnbestrahlung ist eine effektive palliative Therapie. Bei der Mehrzahl der Patienten lassen Kopfschmerzen, motorische Schwäche, Krampfanfälle und kognitive Störungen deutlich nach (19). In Kontrollbildgebungen, die allerdings nicht repräsentativ sind, da nur selektierte Patienten nachuntersucht wurden, lässt sich nachweisen, dass ein großer Teil der Metastasen nach der Bestrahlung verschwindet, kleiner wird oder wenigstens nicht an Größe zunimmt (31). Früher galt das Maligne Melanom als strahlenresistent (9, 31). Heute weiß man, dass eine hohe Anzahl maligner Zellen nur gegenüber niedrigeren biologisch effektiven Strahlendosen nicht ausreichend sensibel ist. Dies lässt vermuten, dass Tumorzellen erfolgreich bekämpft werden können, wenn man die Dosis pro

Fraktion im Rahmen einer Ganzhirnbestrahlung erhöht. Die biologische Wirkung einer Strahlentherapie ist sowohl positiv mit der Gesamtdosis als auch mit der Dosis pro Fraktion korreliert. Diese Annahme begründet eine große Anzahl an Studien, die den Erfolg einer Hypofraktionierung untersucht haben. Leider waren die Ergebnisse größtenteils enttäuschend. Es konnte nicht gezeigt werden, dass eine Einzeldosis von mehr als 3 Gy einen Vorteil gegenüber einer Einzeldosis von 2-3 Gy darstellt (21, 33, 85, 101). In einer aktuellen Studie (74) zeigte die Bestrahlung mit höheren Einzeldosen über eine kürzere Dauer (5x4 Gy) keinen Vorteil gegenüber der Bestrahlung mit 10x3 Gy oder 20x2 Gy. Die Autoren empfehlen bei Patienten mit einer besseren Prognose die Bestrahlung mit 10x3 Gy bzw. 20x2 Gy, da das Risiko für neurokognitive Defizite mit der Höhe der Dosis pro Fraktion steigt. Auch andere Autoren schlugen vor, eine Gesamtdosis von 40-50 Gy auf Einzeldosen von ca. 2 Gy (41, 47) zu verteilen, um die Nebenwirkungen der Bestrahlung möglichst gering zu halten.

In einigen Studien gab es jedoch Hinweise auf eine bessere Wirksamkeit der Strahlentherapie, wenn die Einzeldosen auf bis zu 5 Gy erhöht werden (22, 52, 54). Demgegenüber steht allerdings eine höhere Toxizität (101). Auch die Untersuchung anderer Therapieschemata ergab keine eindeutigen Ergebnisse. So zeigte eine Bestrahlung mit 30 Gy oder mehr sowie eine Erhöhung der Anzahl der Fraktionen keinen Vorteil gegenüber geringeren Dosen (23), ebenso wenig bei der Bestrahlung mit 4 mal 8 Gy gegenüber 20 mal 2,5 Gy (85). Eine Studie (47) konnte Überlebenszeiten von 9,6 Monaten nach Ganzhirnbestrahlung mit erhöhten Gesamtdosis von 40 Gy aufweisen.

Chemotherapien, beispielsweise mit Temozolomid und Thalidomid in Kombination mit einer Ganzhirnbestrahlung sind wenig erfolgreich hinsichtlich der medianen Überlebensrate oder der lokalen Tumorkontrolle, zudem nebenwirkungsreich (7, 23, 58).

Bisher bekannte Prognosefaktoren bei Hirnmetastasen eines Malignen Melanoms sind das intrazerebrale Tumolvolumen sowie der Status der systemischen Erkrankung. Diskutiert werden zudem der Karnofsky-Index, die RPA-Klasse und die Anzahl der zerebralen und extrazerebralen Metastasen (35, 44, 61, 77, 100).

3. Material und Methoden

3.1. Einschlusskriterien

Ausgewertet wurden in Form einer retrospektiven Analyse die Daten von insgesamt 220 Patienten aus Lübeck, Hamburg und Tilburg (NL), die in den Jahren 1988 bis 2008 aufgrund von Hirnmetastasen eine Ganzhirnbestrahlung erhalten hatten.

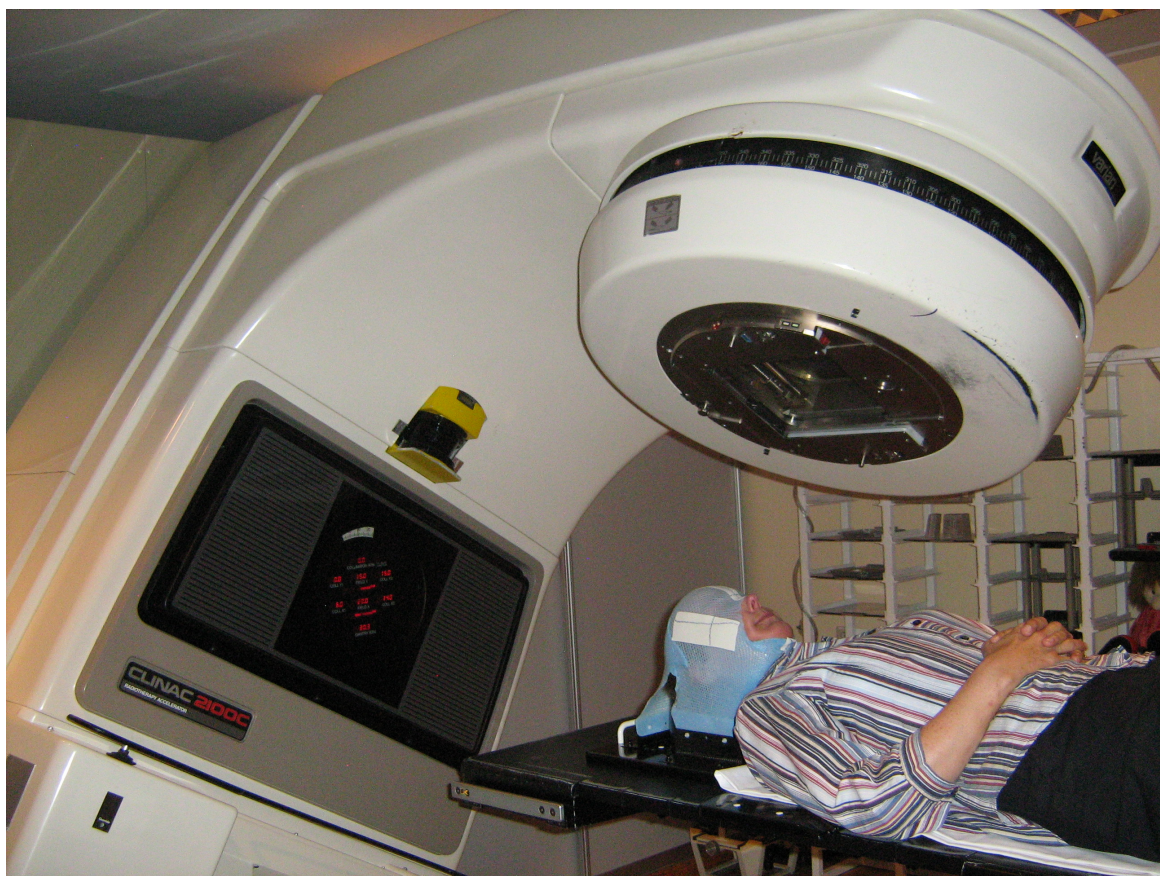
Die in Tilburg behandelten Patienten wurden mit 5x4 Gy in einer Woche bestrahlt, die in Lübeck behandelten mit 10x3 Gy in 2 Wochen und die in Hamburg behandelten Patienten mit 10x3 Gy in 2 Wochen, 15x3 Gy in 3 Wochen oder 20x2 Gy in 4 Wochen. Die Charakteristika aller 220 Patienten sind in der Tabelle 3a zusammengefasst.

Von besonderem Interesse bei dieser Arbeit war ein möglicher Vorteil einer Eskalation der Dosis der Ganzhirnbestrahlung über 10x3 Gy hinaus. Da die drei untersuchten Primärtumoren -obwohl alle relativ wenig strahlensensibel- in ihrer Biologie und ihren anderen Charakteristika unterschiedlich sind, wurden für jede Tumorentität Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen die Verabreichung von 10x3 Gy mit der von höheren Dosen (15x3 Gy, 20x2 Gy) hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der lokalen Kontrolle verglichen wurden. Bei 60 dieser Patienten war der Primärtumor ein Nierenzellkarzinom, bei 53 Patienten ein Kolorektales Karzinom (davon bei 34 ein Kolonkarzinom und bei 19 ein Rektumkarzinom) und bei 51 Patienten ein Malignes Melanom. Zuvor durfte weder eine Operation noch eine Strahlentherapie im Bereich des Hirnschädels erfolgt sein. Die Hirnmetastasen waren durch eine Bildgebung gesichert (Computertomographie, Magnetresonanztomographie). Die Bestrahlung erfolgte mit 6-10 MV-Photonen eines Linearbeschleunigers. Alle Patienten erhielten während der Radiotherapie 12-32 mg Dexamethason pro Tag. Die Daten wurden von den Patienten selbst, den Hausärzten, den behandelnden Onkologen und aus den Patientenakten gewonnen.

3.2 Therapie

Die Ganzhirnbestrahlung erfolgte über seitlich opponierende Gegenfelder mit 6-10 MV Photonen eines Linearbeschleunigers. Von den Patienten mit Hirnmetastasen eines Nierenzellkarzinoms wurden 31 mit der üblichen Dosis von 30 Gy (10x3 Gy) über eine Dauer von 2 Wochen bestrahlt. Insgesamt 29 erhielten dagegen eine höhere Dosis, davon 23 Patienten 40 Gy in 20 Fraktionen (20x2 Gy) über einen Zeitraum von 4 Wochen und 6 Patienten 45 Gy in 15 Fraktionen (15x3 Gy) in 3 Wochen. Von den Patienten mit Hirnmetastasen eines Kolorektalen Karzinoms wurden 35 mit 10x3 Gy behandelt und 18 mit einer höheren Dosis von 40 Gy (20x2 Gy, n=10) oder 45 Gy (15x3 Gy, n=8). Von den Patienten mit Hirnmetastasen eines Malignen Melanoms wurden 33 mit einer Dosis von 10x3 Gy bestrahlt, 18 Patienten erhielten die mit 40 Gy in 20 Fraktionen (n=11) oder 45 Gy in 15 Fraktionen (n=7) höhere Dosis. Die bei der Analyse des Gesamtkollektivs mit einbezogenen 56 Patienten aus Tilburg wurden über eine kurze Dauer von einer Woche, dafür mit höheren Einzeldosen von 4 Gy in 5 Fraktionen bestrahlt.

Abbildung 1: Der Linearbeschleuniger



3.3 Endpunkte

Untersucht wurden die Endpunkte Gesamtüberleben und lokale Kontrolle. Die lokale Kontrolle ist definiert als das Ausbleiben einer Progression oder einer neuen bzw. wiederauftretenden Hirnmetastasierung, jeweils durch eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie gesichert. Die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidiv bzw. bis zum Eintritt des Todes wurde ab der Beendigung der Strahlentherapie gemessen.

3.4 Prognosefaktoren

Folgende potentielle Prognosefaktoren wurden für die oben genannten Endpunkte berücksichtigt: Therapieschema (5x4 Gy versus 10x3 Gy versus 20x2 Gy versus 15x3 Gy), Alter (ältere versus jüngere Patienten*), Geschlecht, Karnofsky-Index als Messinstrument für den Allgemeinzustand (KI <70 versus KI ≥70), Zahl der Metastasen zu Beginn der Bestrahlung (1-3 versus ≥ 4), Vorhandensein von extrazerebralen Metastasen (nein versus ja) und die RPA-Klasse (Recursive Partitioning Analysis-Klasse, RPA 1 und RPA 2 versus RPA 3). Die Verteilungen der möglichen Prognosefaktoren wird in den Tabellen 4a und 4b dargestellt.

Tabelle 4a: Charakteristika der Patienten (Gesamtkollektiv)

	Gesamtkollektiv (N=220) N Pat./(%)
Tumorentität Malignes Melanom Nierenzellkarzinom Kolorektales Karzinom	 69 (31) 74 (34) 77 (35)
Therapieschema 5x4 Gy 10x3 Gy 15x3/20x2 Gy	 56 (25) 99 (45) 65 (30)
Alter ≤ 62 Jahre ≥ 63 Jahre	 109 (50) 111 (50)
Geschlecht Weiblich Männlich	 78 (35) 142 (65)
Karnofsky-Index < 70 ≥ 70	 89 (40) 131 (60)
Zahl der intrazerebralen Metastasen 1-3 ≥4	 89 (40) 131 (60)
Extrazerebrale Metastasen Nein Ja	 68 (31) 152 (69)
RPA Klasse 1+2 3	 130 (59) 90 (41)

Tabelle 4b: Charakteristika der Patienten der Subgruppenanalysen

	Subgruppe Nierenzell-CA (N=60) N Pat./(%)	Subgruppe Kolon-CA (N=53) N Pat./(%)	Subgruppe Melanom (N=51) N Pat./(%)
Therapieschema			
10x3 Gy	31 (52)	35 (66)	33 (65)
20x2 Gy/15x3Gy	29 (48)	18 (34)	18 (35)
5x4 Gy	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alter			
jüngere Patienten	31 (52)	29 (55)	29 (57)
ältere Patienten *	29 (48)	24 (45)	22 (43)
Geschlecht			
weiblich	17 (28)	28 (53)	13 (25)
männlich	43 (72)	25 (47)	38 (75)
Karnofsky-Index			
< 70	27 (45)	19 (36)	14 (27)
≥ 70	33 (55)	34 (64)	37 (73)
Zahl der intrazerebralen Metastasen			
1-3	30 (50)	23 (43)	24 (47)
≥4	30 (50)	30 (57)	27 (53)
Extrazerebrale Metastasen			
Nein	21 (35)	12 (23)	23 (45)
Ja	39 (65)	41 (77)	28 (55)
RPA-Klasse			
RPA 1 +2	33 (55)	34 (64)	37 (73)
RPA 3	27 (45)	19 (36)	14 (27)

*Das Grenze zwischen „älter“ und „jünger“ variierte bei den drei verschiedenen Tumorentitäten, da jeweils das mediane Alter der Patienten als Altersgrenze gewählt wurde.

3.5 Statistik

Die Zeit bis zu einem lokalen intrazerebralen Rezidiv und bis zum Tod wurde vom letzten Tag der Bestrahlung an gerechnet. Der Einfluss der Prognosefaktoren auf die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben wurde zunächst mit der Kaplan-Meier-Methode untersucht. Dabei handelt es sich um eine univariate Analyse (50). Die Unterschiede zwischen den Kaplan-Meier-Kurven beschreibt der P-Wert, welcher mit dem Log-Rank-Test ermittelt wurde. Diese Unterschiede waren signifikant bei einem P-Wert $\leq 0,05$. Die Prognosefaktoren, die in der univariaten Analyse signifikant waren, wurden anschließend mit einer multivariaten Analyse überprüft. In einer multivariaten Analyse werden Abhängigkeiten zwischen einzelnen Prognosefaktoren berücksichtigt. Diese Berechnung erfolgte mit dem Cox Proportional Hazards Model. Bei P-Werten $\leq 0,05$ gelten die Prognosefaktoren als unabhängig.

In dieser Arbeit wurden sowohl das Gesamtkollektiv als auch die Subgruppen in Form einer univariaten und einer multivariaten Analyse untersucht.

4. Ergebnisse

4.1 Gesamtkollektiv

4.1.1 Gesamtüberleben

Die mediane Überlebenszeit betrug für die 220 Patienten aus dem Gesamtkollektiv nach der Kaplan-Meier-Methode 3,5 Monate. Nach 6 Monaten lebten noch 32% der Patienten, nach 12 Monaten 19%.

Acht mögliche Prognosefaktoren wurden auf ihren Einfluss auf ein besseres Gesamtüberleben untersucht.

In der **univariaten Analyse** (Kaplan-Meier-Methode, Log-Rank-Test) wiesen als Prognosefaktoren auf ein besseres Gesamtüberleben hin:

1. eine Ganzhirnbestrahlung mit 15x3 Gy/20x2 Gy versus 10x3 Gy und 5x4 Gy;
p <0,001
2. ein Karnofsky-Index ≥ 70 versus KI <70; p <0,001
3. das Vorhandensein von nur 1-3 intrazerebralen Metastasen versus ≥ 4 Metastasen; p <0,001
4. das Fehlen von extrazerebralen Metastasen; p <0,001 sowie
5. die RPA-Klasse 1 und 2 versus RPA-Klasse 3; p <0,001.

Nicht mit dem Gesamtüberleben assoziiert waren die Art des Primärtumors (Kolorektales Karzinom versus Nierenzellkarzinom versus Malignes Melanom; p=0,08), das Alter (≤ 62 vs. ≥ 63 Jahre; p=0,1) sowie das Geschlecht (p=0,52) der Patienten.

Tabelle 5 sowie die Abbildungen 1.1-1.8 fassen die Ergebnisse der univariaten Analyse zusammen.

Tabelle 5: Univariate Analyse des Gesamtüberlebens (Gesamtkollektiv)

	Nach 6 Monaten (%)	Nach 12 Monaten (%)	P
Primärtumor			
Malignes Melanom	32	8	0,08
Nierenzellkarzinom	38	30	
Kolorektales Karzinom	26	18	
WBRT-Schema			
5x4 Gy	23	8	<0,001
10x3 Gy	24	14	
15x3/20x2 Gy	51	37	
Alter			
≤ 62 Jahre	38	22	0,10
≥ 63 Jahre	26	17	
Geschlecht			
Weiblich	26	24	0,52
Männlich	35	18	
Karnofsky-Index			
< 70	7	2	<0,001
≥ 70	49	32	
Zahl der intrazerebralen Metastasen			
1-3	54	38	<0,001
≥4	17	6	
Extrazerebrale Metastasen			
Nein	57	32	<0,001
Ja	20	13	
RPA-Klasse			
1+2	133	86	<0,001
3	8	2	

Abbildung 1.1: Primärtumor (Kaplan-Meier-Kurven)

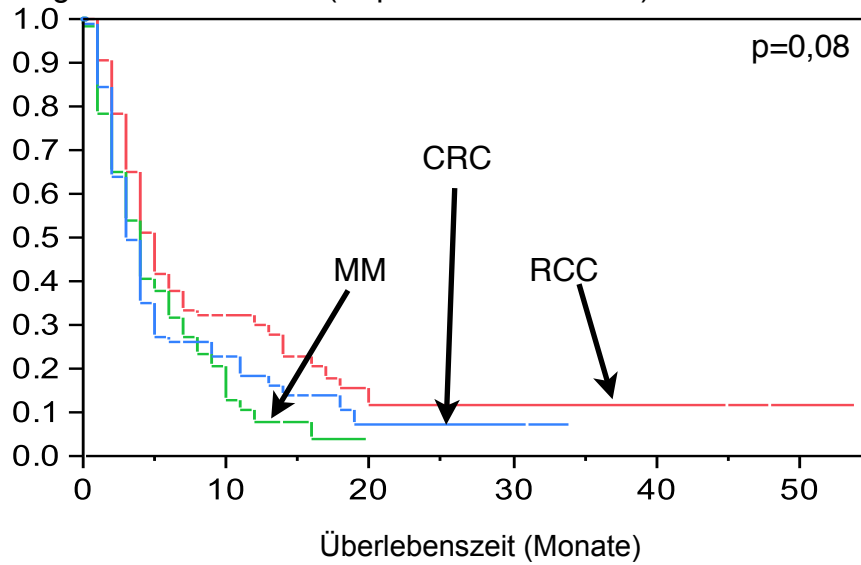


Abbildung 1.2: Therapieschema (Kaplan-Meier-Kurven)

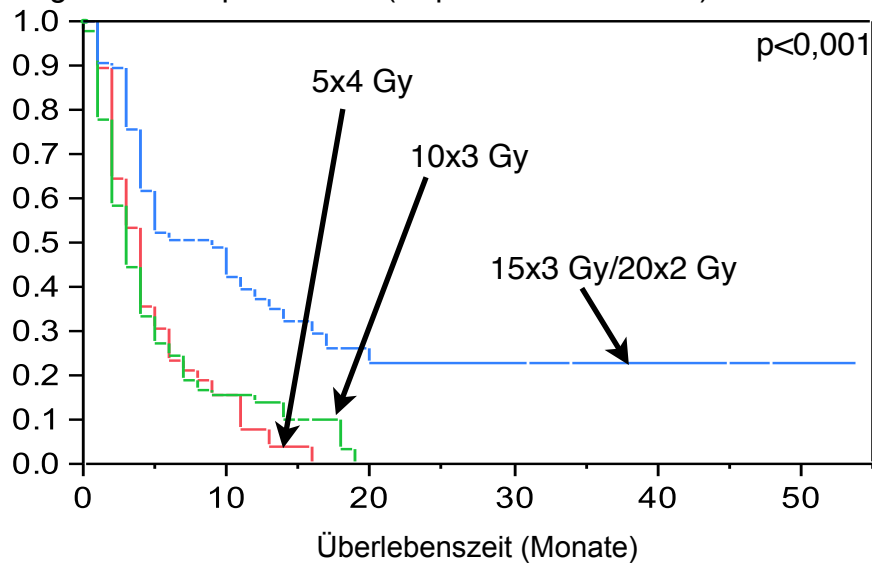


Abbildung 1.3: Alter (Kaplan-Meier-Kurven)

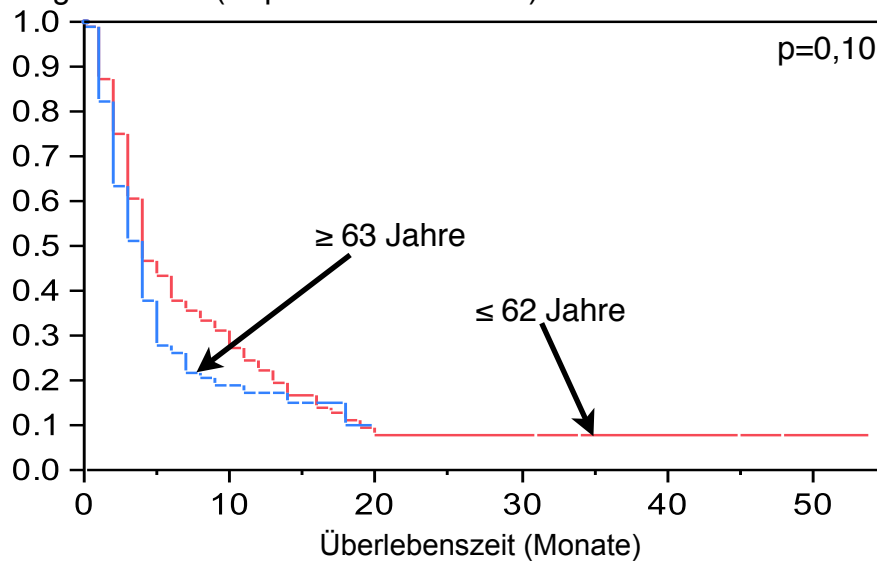


Abbildung 1.4: Geschlecht (Kaplan-Meier-Kurven)

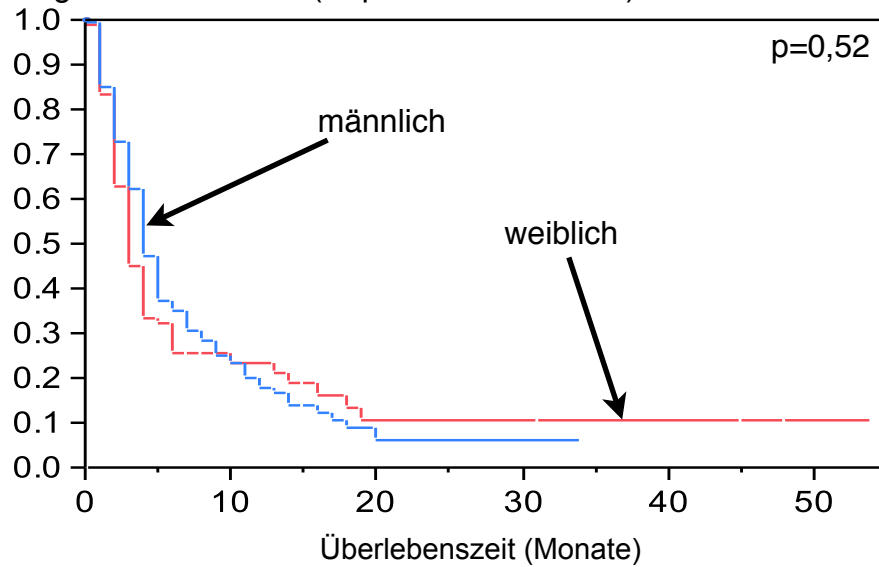


Abbildung 1.5: Karnofsky-Index (Kaplan-Meier-Kurven)

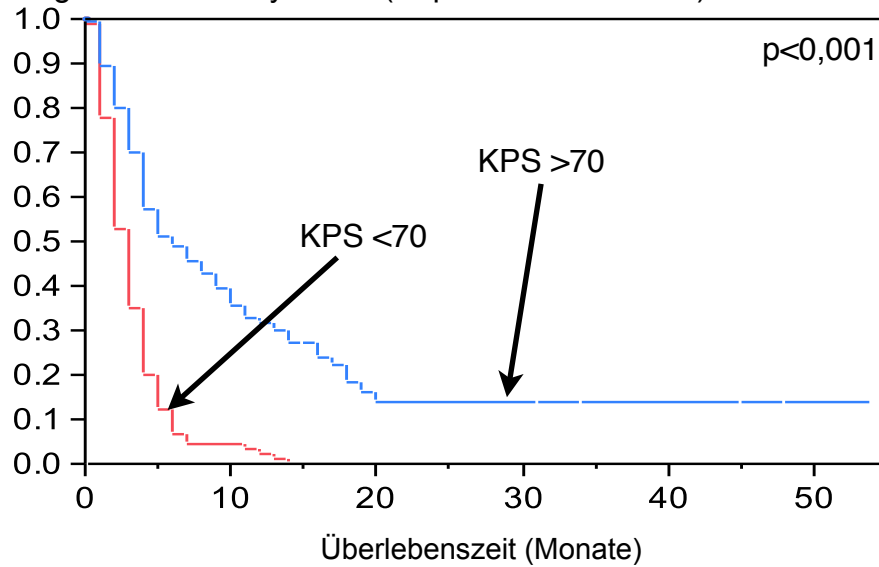


Abbildung 1.6: Zahl der intrazerebralen Metastasen (Kaplan-Meier-Kurven)

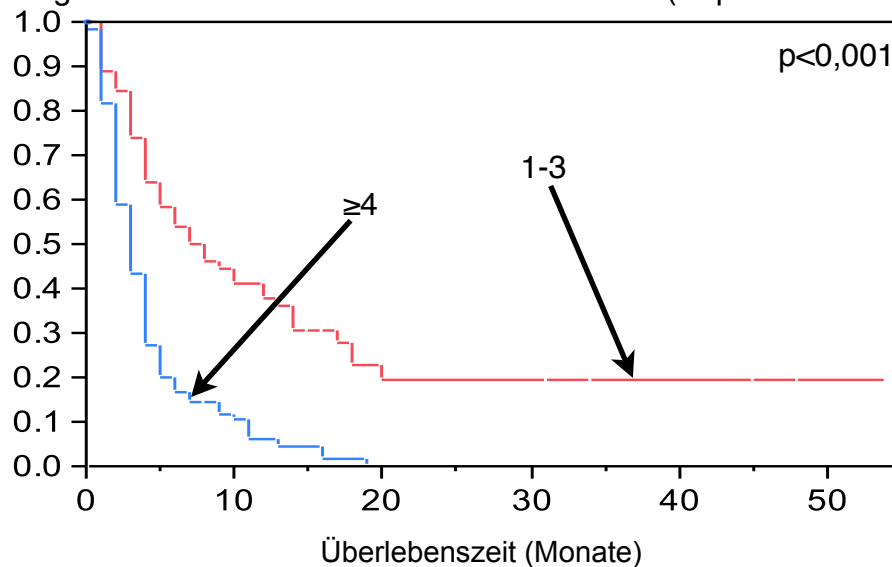


Abbildung 1.7: Extrazerebrale Metastasen (Kaplan-Meier-Kurven)

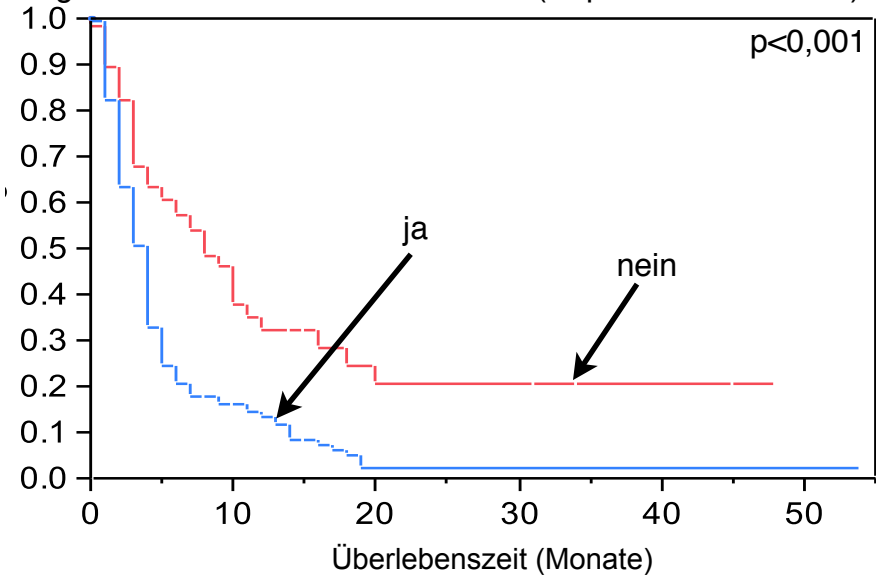
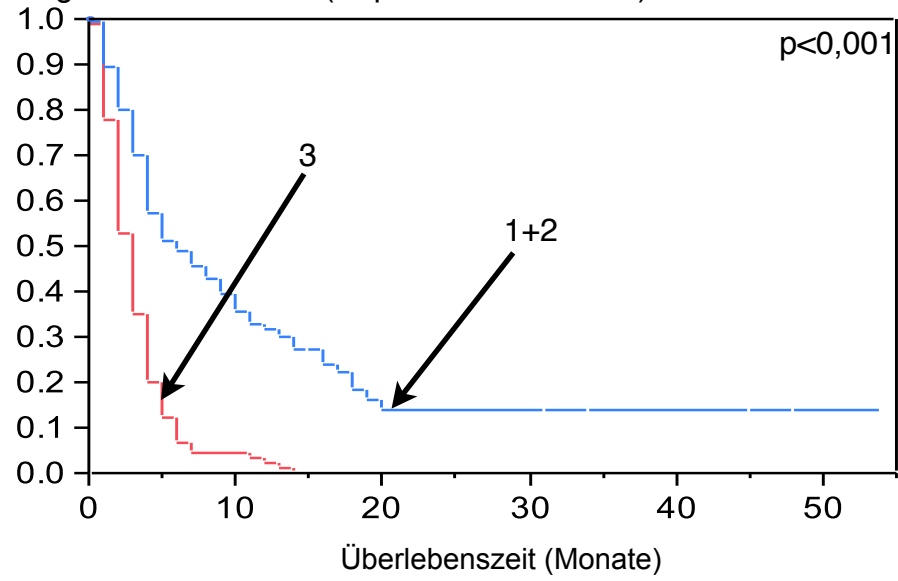


Abbildung 1.8: RPA-Klasse (Kaplan-Meier-Kurven)



In der **multivariaten Analyse** (Cox proportional hazard) wurden die 5 Prognosefaktoren, die in der univariaten Analyse auf ein besseres Gesamtüberleben hinwiesen, auf ihre Unabhängigkeit überprüft.

Alle Prognosefaktoren (Therapieschema, Karnofsky-Index, Zahl der intrazerebralen Metastasen, Vorhandensein von extrazerebralen Metastasen, RPA-Klasse) waren auch in der multivariaten Analyse signifikant. Die Tabelle 6 fasst die Ergebnisse der multivariaten Analyse zusammen.

Tabelle 6: Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben (Gesamtkollektiv)

Prognosefaktor	Relatives Risiko (RR)	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
WBRT-Schema	1,23	1.01-1.49	0,038
Karnofsky-Index	2,06	1,49-2,86	<0,001
Zahl der intrazerebralen Metastasen	1,18	1,05-1,34	0,007
Extrazerebrale Metastasen	1,57	1,10-2,28	<0,001
RPA-Klasse	1,57	1,10-2,28	<0,001

4.1.2 Lokale Kontrolle

Im Gesamtkollektiv waren 6 Monate nach Therapieende 37% der Patienten rezidivfrei, das heißt, dass es zu keiner neuen intrazerebralen Metastase gekommen war oder aber die behandelte Metastase keine Progredienz zeigte. Nach 12 Monaten waren noch 15% der Patienten ohne Rezidiv. Das mediane Intervall vom Ende der Bestrahlung bis zum Rezidiv betrug nach der Kaplan-Meier-Methode 4,5 Monate.

In der **univariaten Analyse** (Kaplan-Meier-Methode, Log-Rank-Test) war eine bessere lokale Kontrolle signifikant assoziiert mit:

1. eine Ganzhirnbestrahlung mit 15x3 Gy/20x2 Gy versus 10x3 Gy und 5x4 Gy;
p <0,001
2. ein Karnofsky-Index ≥ 70 versus KI <70; p <0,001
3. das Vorhandensein von nur 1-3 intrazerebralen Metastasen versus ≥ 4 Metastasen; p <0,001
4. die RPA-Klasse 1 und 2 versus RPA-Klasse 3; p <0,001.

Nicht assoziiert mit einer besseren lokalen Kontrolle waren der Primärtumor (p=0,36), das Alter (p=0,63), das Geschlecht (p=0,32) sowie das Vorhandensein von extrazerebralen Metastasen (p=0,10).

Die Tabelle 7 und die Abbildungen 2.1-2.8 fassen die Ergebnisse der univariaten Analyse zusammen.

Tabelle 7: Univariate Analyse der lokalen Kontrolle (Gesamtkollektiv)

	Nach 6 Monaten (%)	Nach 12 Monaten (%)	P
Primärtumor			
Malignes Melanom	37	5	0,36
Nierenzellkarzinom	41	22	
Kolorektales Karzinom	33	14	
WBRT-Schema			
5x4 Gy	42	0	<0,001
10x3 Gy	20	4	
15x3/20x2 Gy	53	30	
Alter			
≤ 62 Jahre	42	13	0,63
≥ 63 Jahre	31	18	
Geschlecht			
weiblich	33	16	0,32
männlich	39	14	
Karnofsky-Index			
< 70	12	0	<0,001
≥ 70	50	23	
Zahl der intrazerebralen Metastasen			
1-3	60	28	<0,001
≥4	18	0	
Extrazerebrale Metastasen			
Nein	45	21	0,10
Ja	32	10	
RPA-Klasse			
1+2	122	56	<0,001
3	12	0	

Abbildung 2.1: Primärtumor (Kaplan-Meier-Kurven)

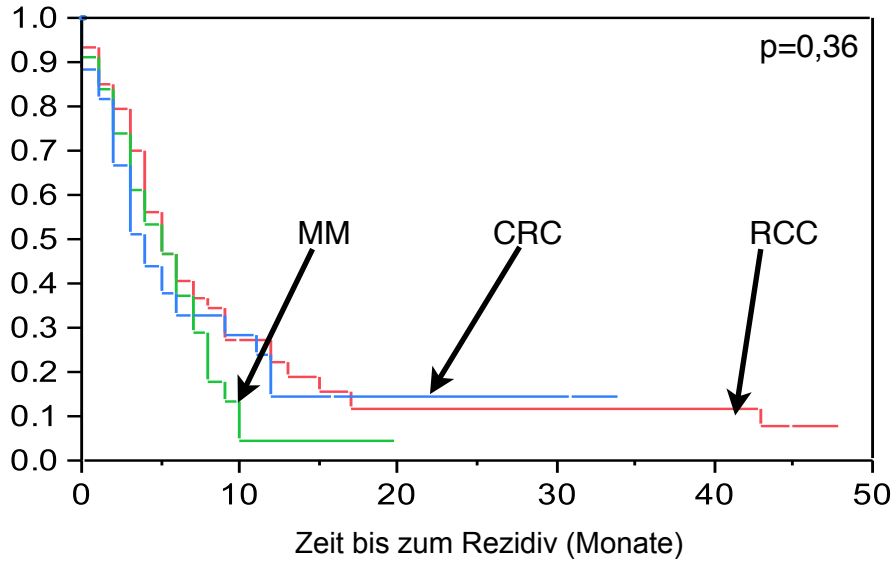


Abbildung 2.2: Therapieschema (Kaplan-Meier-Kurven)

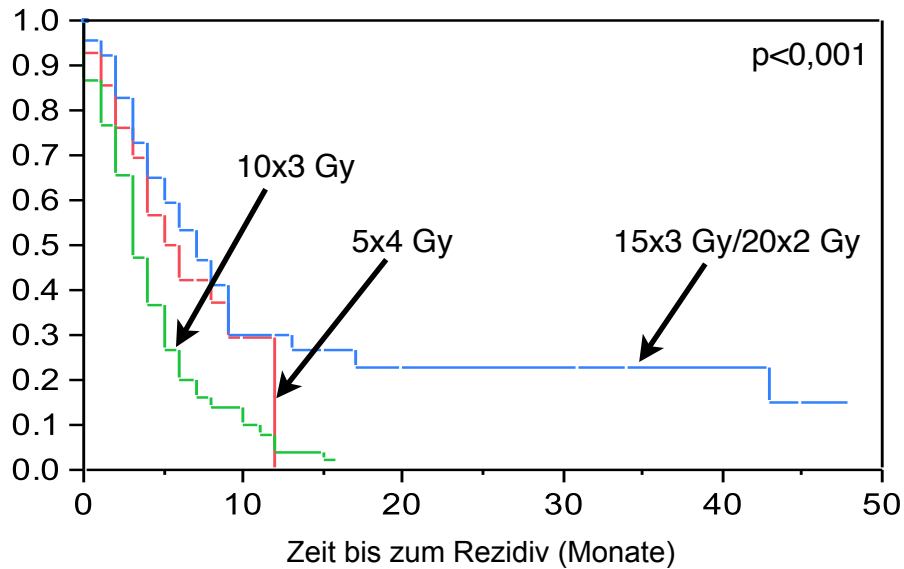


Abbildung 2.3: Alter (Kaplan-Meier-Kurven)

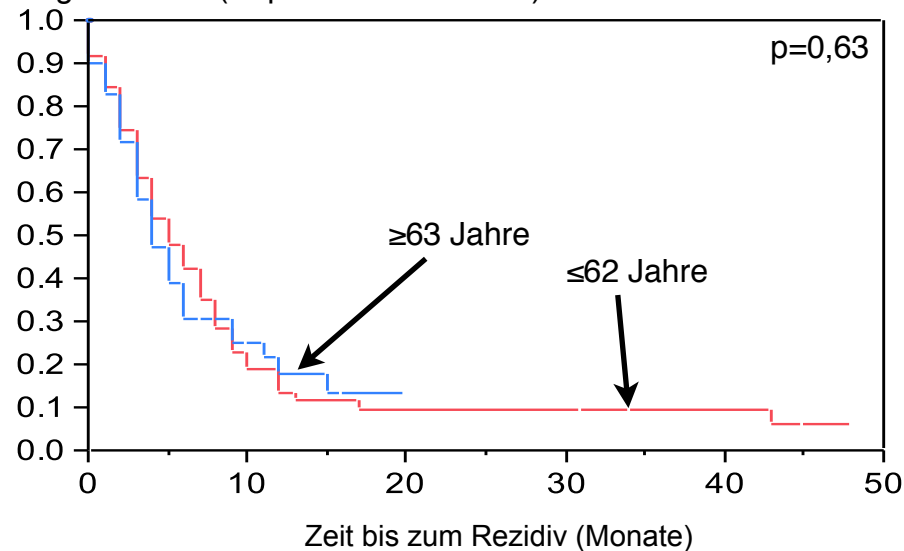


Abbildung 2.4: Geschlecht (Kaplan-Meier-Kurven)

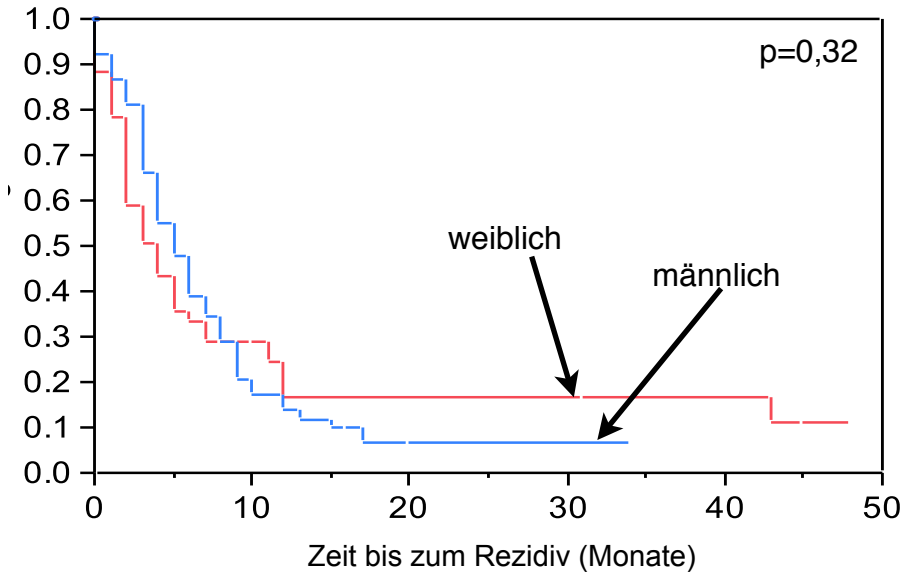


Abbildung 2.5: Karnofsky-Index (Kaplan-Meier-Kurven)

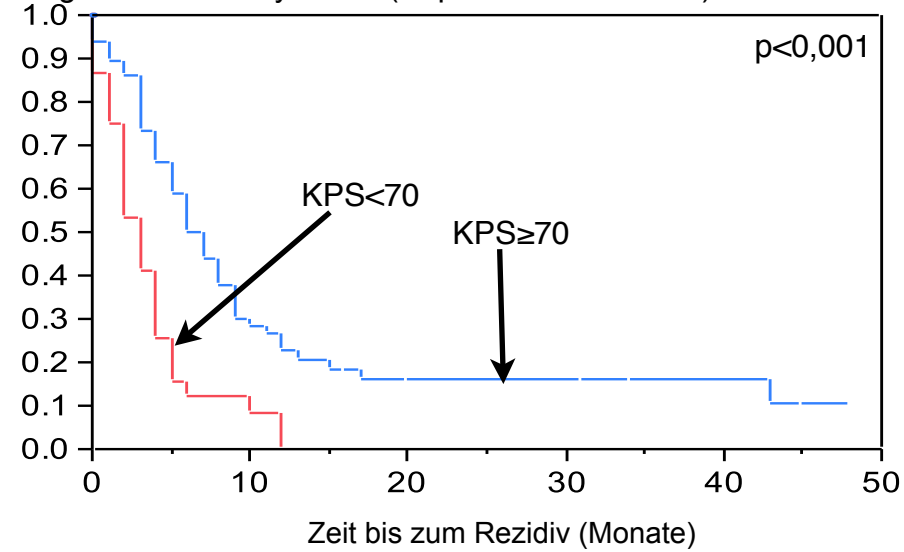


Abbildung 2.6: Zahl der intrazerebralen Metastasen (Kaplan-Meier-Kurven)

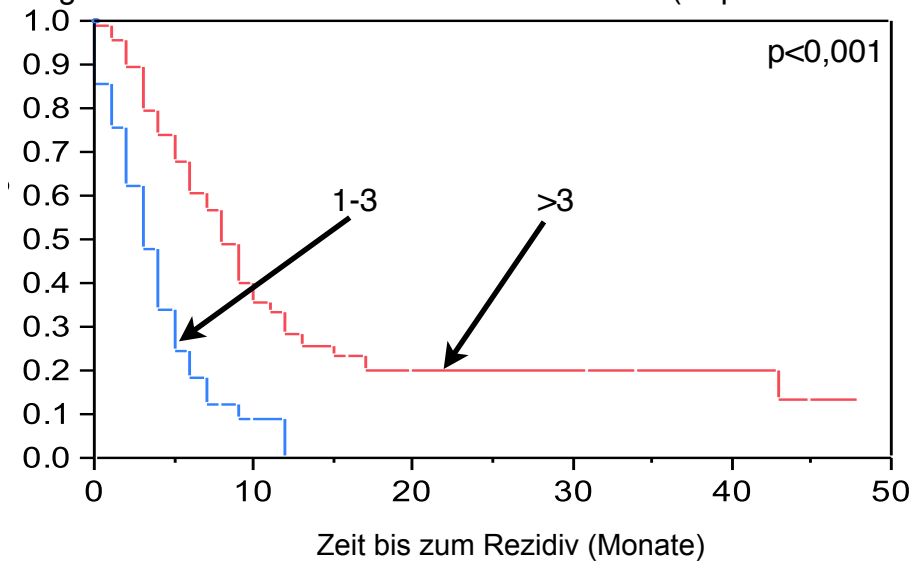


Abbildung 2.7: Extrazerebrale Metastasen (Kaplan-Meier-Kurven)

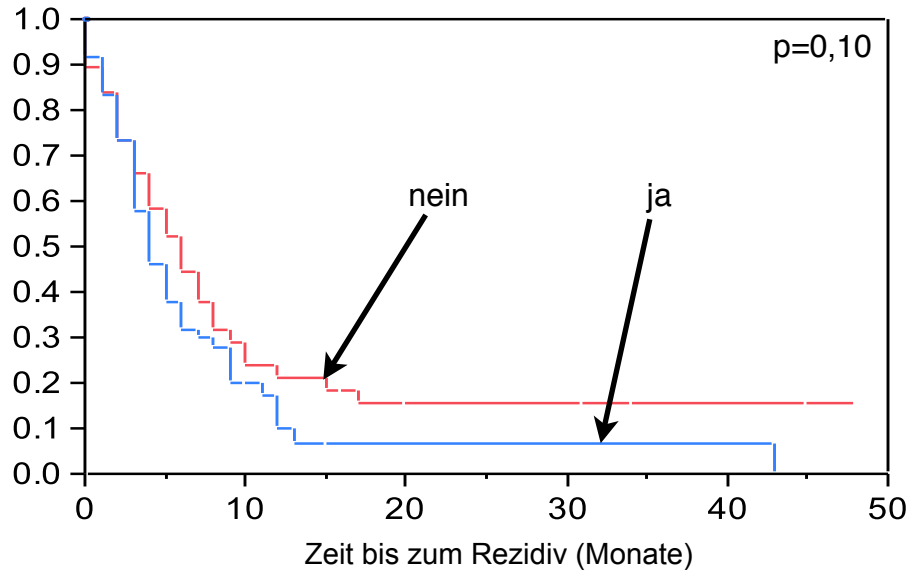
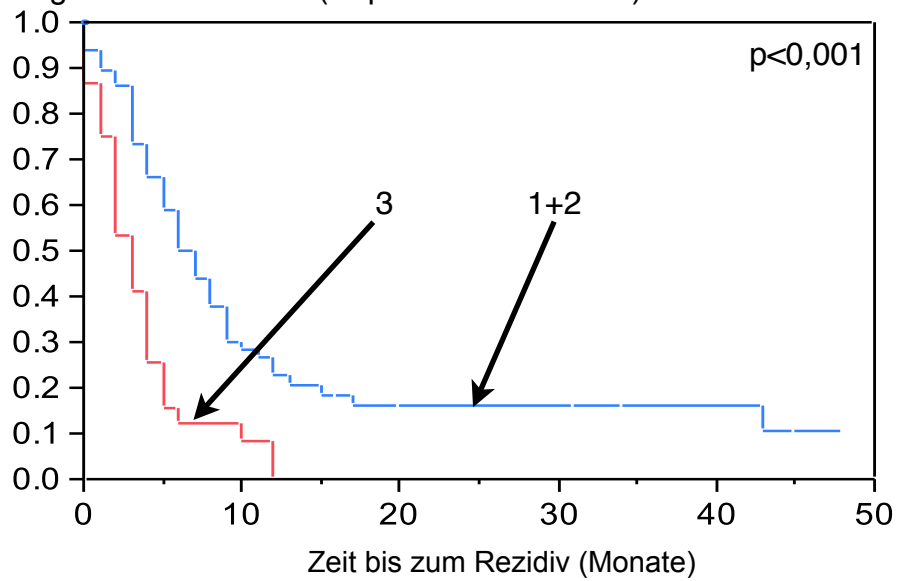


Abbildung 2.8: RPA-Klasse (Kaplan-Meier-Kurven)



In der **multivariaten Analyse** konnte gezeigt werden, dass der Karnofsky-Index, die Zahl der Hirnmetastasen und die RPA-Klasse unabhängig sind und ihre Signifikanz behielten. Das Bestrahlungsschema hingegen war in der multivariaten Analyse nicht signifikant.

Die Tabelle 8 fasst die Ergebnisse der multivariaten Analyse für die lokale Kontrolle beim Gesamtkollektiv zusammen.

Tabelle 8: Multivariate Analyse für die lokale Kontrolle (Gesamtkollektiv)

Prognosefaktor	Relatives Risiko (RR)	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
WBRT-Schema	1,08	0,87-1.34	0,46
Karnofsky-Index	1,97	1,35-2,86	<0,001
Zahl der intrazerebralen Metastasen	1,36	1,18-1,57	<0,001
RPA-Klasse	1,88	1,41-2,53	<0,001

4.2 Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen wurden die Prognosefaktoren bezüglich des Gesamtüberlebens und der lokalen Kontrolle für jede der drei Tumorentitäten Nierenzellkarzinom, Malignes Melanom und Kolorektales Karzinom untersucht. Wesentliches Ziel war es herauszufinden, ob die Patienten von einer Dosisescalation über 10x3 Gy hinaus hinsichtlich der beiden genannten Endpunkte profitieren. Die Patienten aus Tilburg wurden bei den Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt, da diese lediglich 20 Gy (5x4 Gy) erhalten hatten. Zunächst wurden wie bei der Analyse des Gesamtkollektives univariate Analysen durchgeführt, dann Multivarianzanalysen.

4.2.1 Nierenzellkarzinom

4.2.1.1 Gesamtüberleben

Die mediane Überlebenszeit der Patienten, die mit einer Dosis von 10x3 Gy bestrahlt wurden, betrug 4 Monate, die der Patienten, die mit 40 Gy in 20 Fraktionen oder 45 Gy in 15 Fraktionen bestrahlt wurden, 12 Monate. Nach 6 Monaten lebten noch 29% (30 Gy) bzw. 52% (40 oder 45 Gy) der Patienten. Nach 12 Monaten lebten von den Patienten, die mit 30 Gy bestrahlt wurden, noch 13%, in der anderen Gruppe (40 bzw. 45 Gy) lebten dagegen noch 47%.

In der **univariaten Analyse** waren folgende Prognosefaktoren signifikant mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert:

1. eine Ganzhirnbestrahlung mit 15x3 Gy/20x2 Gy versus 10x3 Gy; $p=0,003$
2. ein Karnofsky-Index ≥ 70 versus KI <70 ; $p <0,001$
3. das Vorhandensein von nur 1-3 intrazerebralen Metastasen versus ≥ 4 Metastasen; $p <0,001$
4. die RPA-Klasse 1 und 2 versus RPA-Klasse 3; $p <0,001$.

Nicht signifikant waren Alter, Geschlecht und das Vorhandensein von extrazerebralen Metastasen.

Die Tabelle 9 fasst die Ergebnisse der univariaten Analyse zusammen. In den Abbildungen 3.1-3.4 sind die in der univariaten Analyse signifikanten Prognosefaktoren graphisch in Form von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Tabelle 9: Univariate Analyse der Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben beim Nierenzellkarzinom (RCC)

	Nach 6 Monaten (%)	Nach 12 Monaten (%)	P
WBRT-Schema 30 Gy/10 Fraktionen Höhere Dosen	29 52	13 47	0,003
Alter ≤ 63 Jahre ≥ 64 Jahre	45 34	38 25	0,50
Geschlecht weiblich männlich	41 40	41 29	0,28
Karnofsky-Index < 70 ≥ 70	7 67	4 54	<0,001
Zahl der intrazerebralen Metastasen 1-3 ≥4	67 13	55 nicht verfügbar	<0,001
Extrazerebrale Metastasen Nein Ja	52 33	38 28	0,28
RPA-Klasse RPA 1+2 RPA 3	149 7	137 4	<0,001

Abbildung 3.1: Therapieschema (RCC; Kaplan-Meier-Kurven)

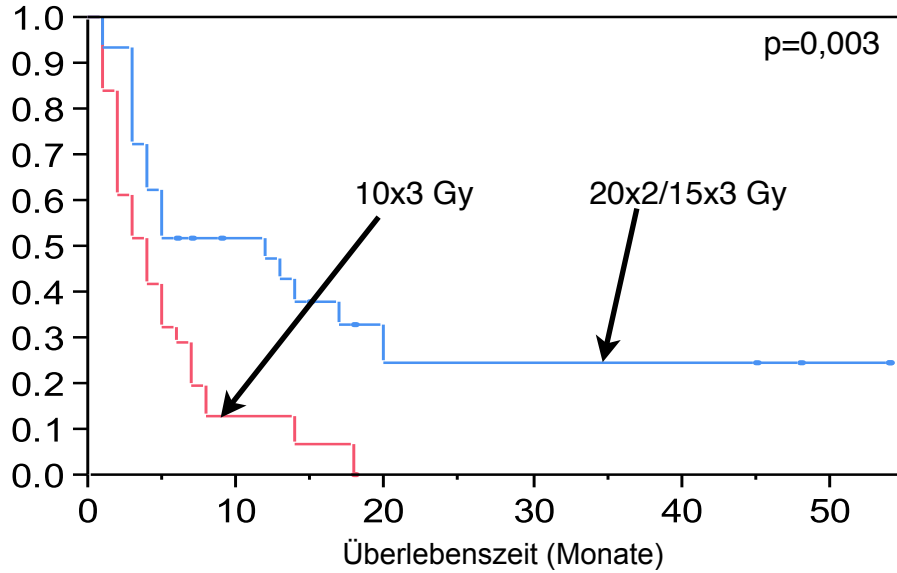


Abbildung 3.2: Karnofsky-Index (RCC; Kaplan-Meier-Kurven)

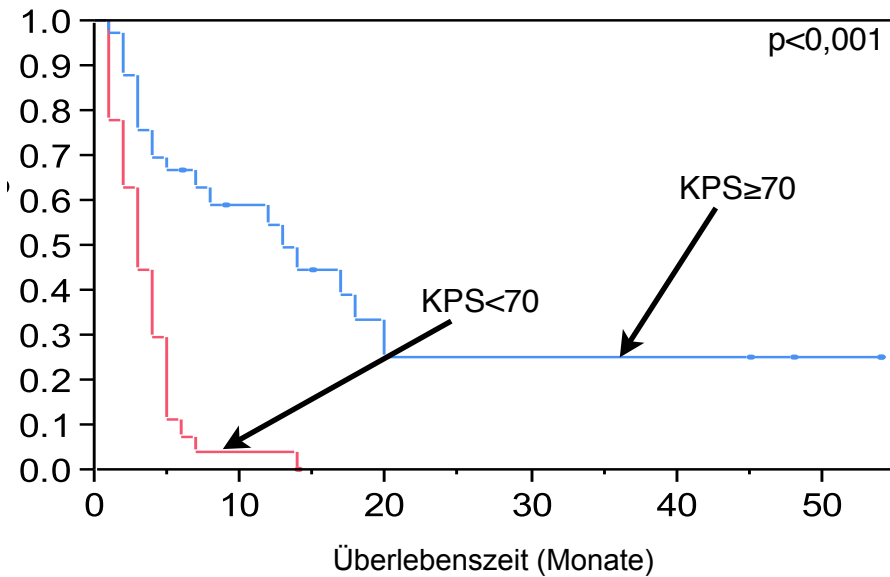


Abbildung 3.3: Zahl der intrazerebralen Metastasen (RCC; Kaplan-Meier-Kurven)

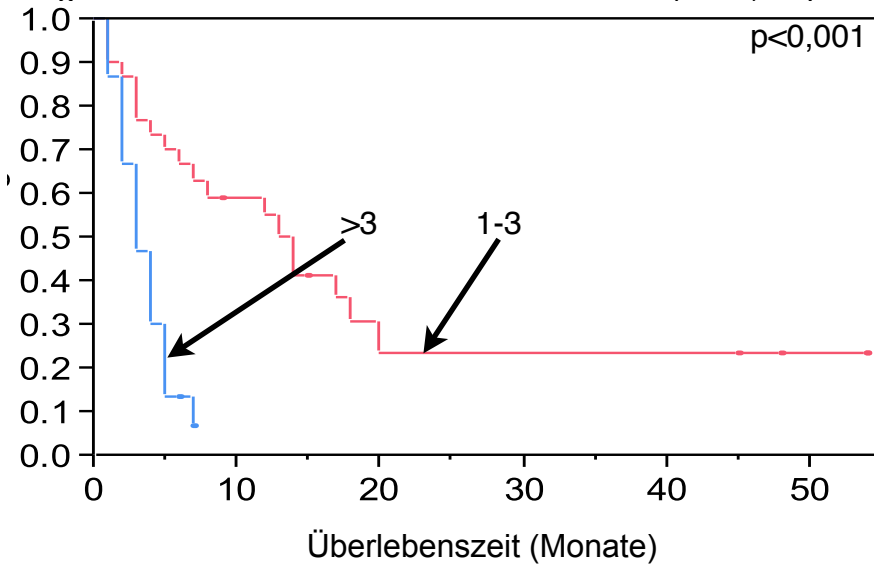
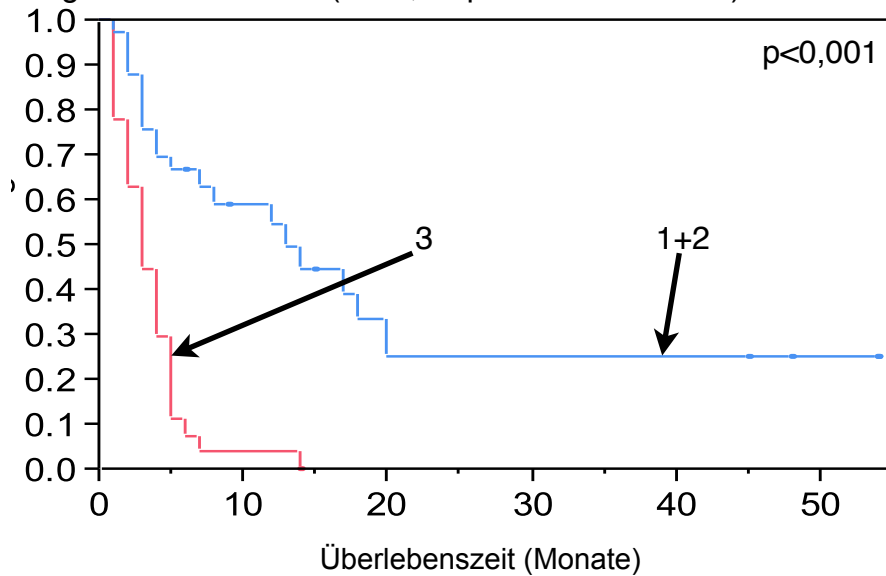


Abbildung 3.4: RPA-Klasse (RCC; Kaplan-Meier-Kurven)



In der **multivariaten Analyse** bestätigten sich alle 4 in der univariaten Analyse signifikanten Prognosefaktoren, also das Therapieschema, der Karnofsky-Index, die Zahl der Hirnmetastasen und die RPA-Klasse als unabhängig und signifikant. Die Tabelle 10 fasst die Ergebnisse der multivariaten Analyse der Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben beim Nierenzellkarzinom zusammen.

Tabelle 10: Multivariate Analyse (RCC)

Prognosefaktor	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Therapieschema	2,05	1,11-3,89	0,022
Karnofsky-Index	2,44	1,17-5,29	0,017
Zahl der intrazerebralen Metastasen	1,34	1,02-1,78	0,035
RPA-Klasse	2,38	1,31-4,66	0,003

4.2.1.2 Lokale Kontrolle

Nach 6 Monaten waren in der Gruppe, die mit 30 Gy bestrahlt wurde, 21% der Patienten ohne Rezidiv. Bei den Patienten, die mit höheren Dosen bestrahlt wurden, waren es hingegen 57%. Nach 12 Monaten waren noch 7% (30 Gy) bzw. 35% (höhere Dosen) der Patienten rezidivfrei.

Als signifikante Prognosefaktoren hinsichtlich der lokalen Kontrolle von Hirnmetastasen eines Nierenzellkarzinoms haben sich in der **univariaten Analyse** (Kaplan-Meier-Methode, Log-Rank-Test) erwiesen:

1. eine Ganzhirnbestrahlung mit 15x3 Gy/20x2 Gy versus 10x3 Gy; $p=0,013$
2. ein Karnofsky-Index ≥ 70 versus KI <70 ; $p <0,001$
3. das Vorhandensein von nur 1-3 intrazerebralen Metastasen versus ≥ 4 Metastasen; $p <0,001$
4. die RPA-Klassen 1 und 2 versus RPA-Klasse 3; $p <0,001$.

Nicht statistisch signifikant waren hingegen Alter ($p=0,67$), Geschlecht ($p=0,49$) sowie das Vorhandensein von extrazerebralen Metastasen ($p=0,58$).

Die Tabelle 11 fasst die Ergebnisse der univariaten Analyse zusammen. In den Abbildungen 4.1-4.4 sind die in der univariaten Analyse signifikanten Prognosefaktoren graphisch in Form von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Tabelle 11: Univariate Analyse für die lokale Kontrolle (RCC)

	Nach 6 Monaten (%)	Nach 12 Monaten (%)	P
WBRT-Schema 30 Gy/10 Fraktionen Höhere Dosen	21 57	7 35	0,013
Alter ≤ 63 Jahre ≥ 64 Jahre	48 33	22 26	0,67
Geschlecht weiblich männlich	35 43	35 18	0,49
Karnofsky-Index < 70 ≥ 70	19 56	0 34	<0,001
Zahl der intrazerebralen Metastasen 1-3 ≥4	72 6	40 nicht verfügbar	<0,001
Extrazerebrale Metastasen Nein Ja	29 49	24 20	0,58
RPA-Klasse RPA 1+2 RPA 3	128 19	85 0	<0,001

Abbildung 4.1: Therapieschema (RCC; Kaplan-Meier-Kurven)

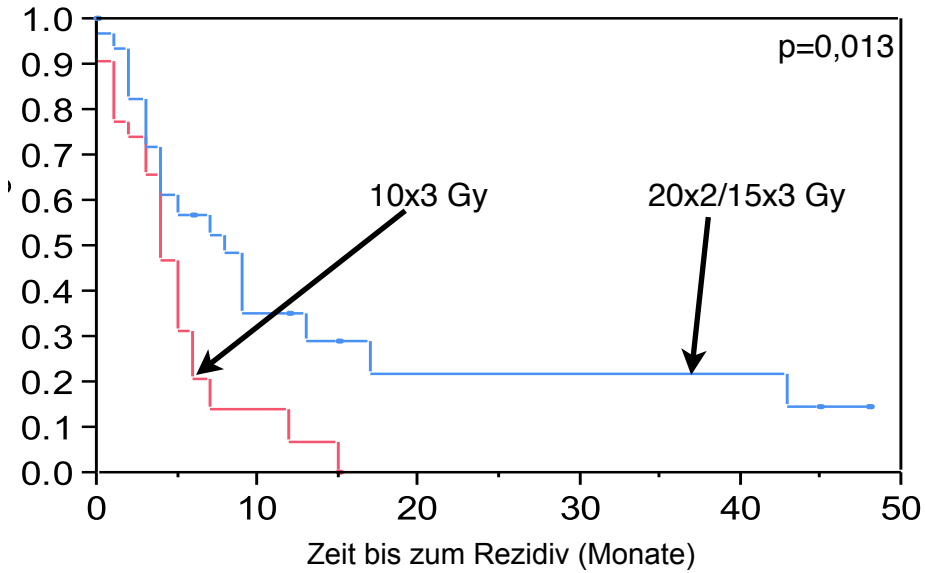


Abbildung 4.2: Karnofsky-Index (RCC; Kaplan-Meier-Kurven)

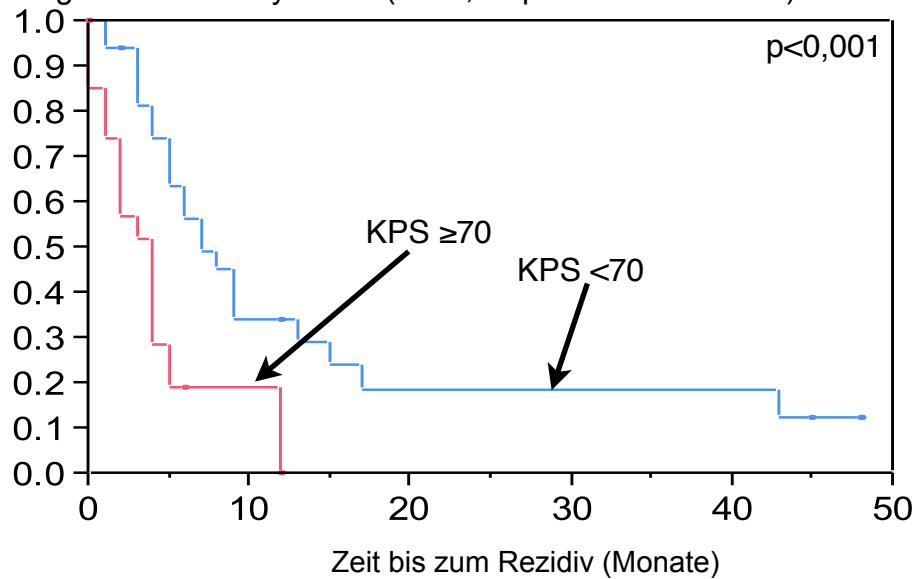


Abbildung 4.3 Zahl der intrazerebralen Metastasen (RCC; Kaplan-Meier-Kurven)

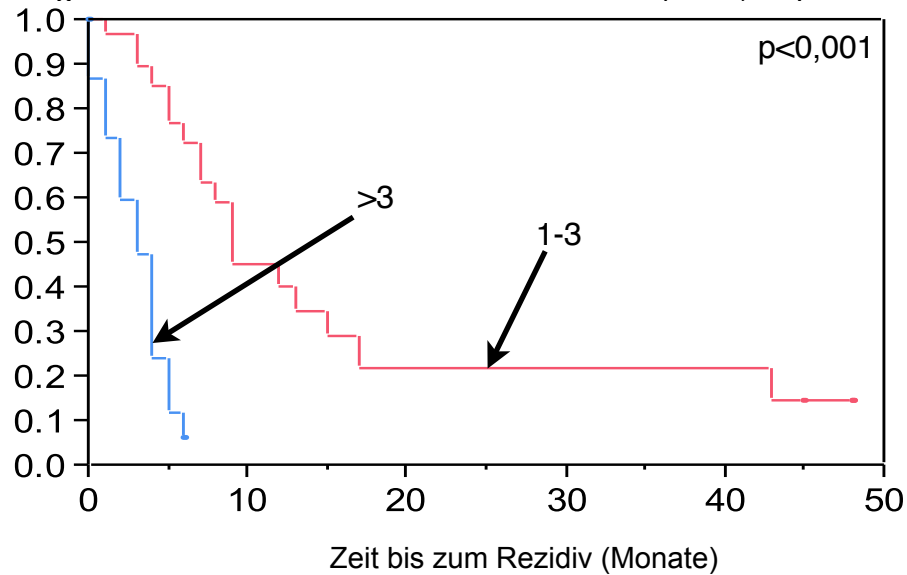
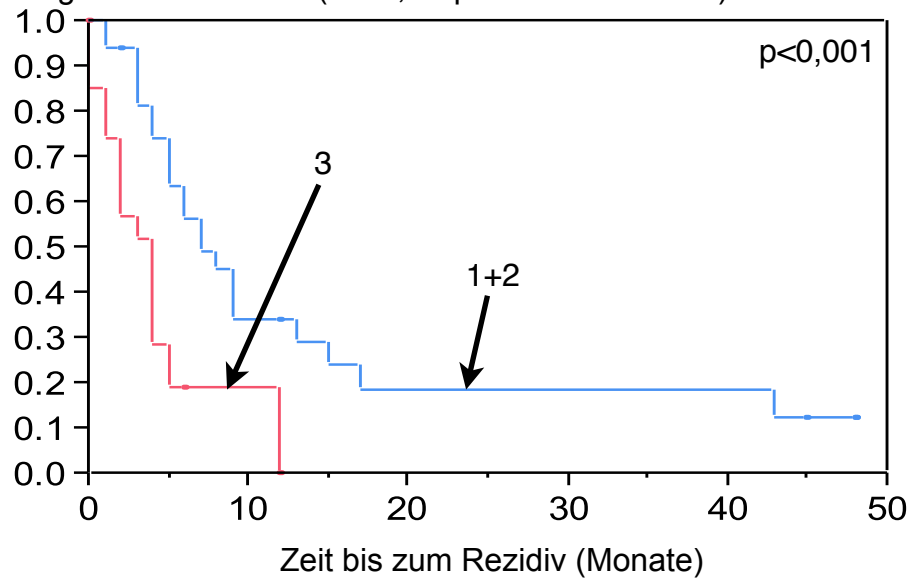


Abbildung 4.4 RPA-Klasse (RCC; Kaplan-Meier-Kurven)



In der **multivariaten Analyse** behielt nur die Zahl der Metastasen ihre Signifikanz. Für das Therapieschema und die RPA-Klasse zeigte sich jeweils ein deutlicher Trend. Der Karnofsky-Index hatte hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle mehr.

Die Tabelle 12 fasst die Ergebnisse der multivariaten Analyse für die lokale Kontrolle beim Nierenzellkarzinom zusammen.

Tabelle 12: Multivariate Analyse für die lokale Kontrolle beim RCC

Prognosefaktor	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
WBRT-Schema	1,84	0,96-3,60	0,06
Karnofsky-Index	1,45	0,69-3,12	0,33
Zahl der intrazerebralen Metastasen	1,79	1,33-2,50	<0,001
RPA-Klasse	1,68	0,98-3,05	0,06

Nach den Common Toxicity Criteria 2.0 (91) trat eine akute Toxizität Grad 2 oder höher bei 4 von den 31 Patienten auf, die mit 30 Gy in 10 Fraktionen bestrahlt wurden. Dies entspricht einer Rate von 13%. Bei den Patienten, die mit höheren Dosen bestrahlt wurden, trat eine solche Toxizität bei 10% (3 von 29) auf. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test: $p=0,96$). Neurokognitive Defizite, die am ehesten auf die Ganzhirnbestrahlung zurückzuführen waren, traten bei 3% (30 Gy) bzw. 7% (40/45 Gy) der Patienten auf. Auch hier ergab der Chi-Quadrat-Test keinen signifikanten Unterschied ($p=0,94$).

4.2.2 Kolorektales Karzinom

4.2.2.1 Gesamtüberleben

Die mediane Überlebenszeit betrug bei den Patienten, die mit der Standarddosis (10x3 Gy) bestrahlt wurden, 3 Monate und bei denen, die mit höheren Dosen (20x2 Gy oder 15x3 Gy) bestrahlt wurden, 5 Monate.

Die Überlebensraten der Patienten 6 Monate nach Beendigung der Strahlentherapie betragen 17% (Standarddosis, 10x3 Gy) bzw. 50% (höhere Dosen, 10x2 Gy oder 15x3 Gy). Nach 12 Monaten lebten noch 17% bzw. 31% der Patienten.

In der **univariaten Analyse** wiesen folgende Prognosefaktoren eine statistische Signifikanz auf:

1. eine Ganzhirnbestrahlung mit 15x3 Gy/20x2 Gy versus 10x3 Gy; $p=0,014$
2. ein Karnofsky-Index ≥ 70 versus KI <70 ; $p <0,001$
3. das Vorhandensein von nur 1-3 intrazerebralen Metastasen versus ≥ 4 Metastasen; $p=0,003$
4. das Fehlen von extrazerebralen Metastasen; $p=0,001$
5. die RPA-Klasse 1 und 2 versus RPA-Klasse 3; $p <0,001$.

Nicht signifikant waren hingegen Alter ($p=0,07$) und Geschlecht ($p=0,14$).

Die Tabelle 13 fasst die Ergebnisse der univariaten Analyse zusammen. In den Abbildungen 5.1-5.5 sind die in der univariaten Analyse signifikanten Prognosefaktoren graphisch in Form der Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse der univariaten Analyse für das Gesamtüberleben (CRC)

	Nach 6 Monaten (%)	Nach 12 Monaten (%)	P
Therapieschema 30 Gy/10 Fraktionen Höhere Dosen	17 50	17 31	0,014
Alter < 65 Jahre ≥ 65 Jahre	34 21	28 17	0,07
Geschlecht weiblich männlich	21 36	21 23	0,14
Karnofsky-Index < 70 ≥ 70	5 41	0 37	<0,001
Zahl der intrazerebralen Metastasen 1-3 ≥4	43 17	42 6	0,003
Extrazerebrale Metastasen Nein Ja	58 20	58 13	0,001
RPA-Klasse 1+2 3	41 5	37 0	<0,001

Abbildung 5.1: Therapieschema (CRC; Kaplan-Meier-Kurven)

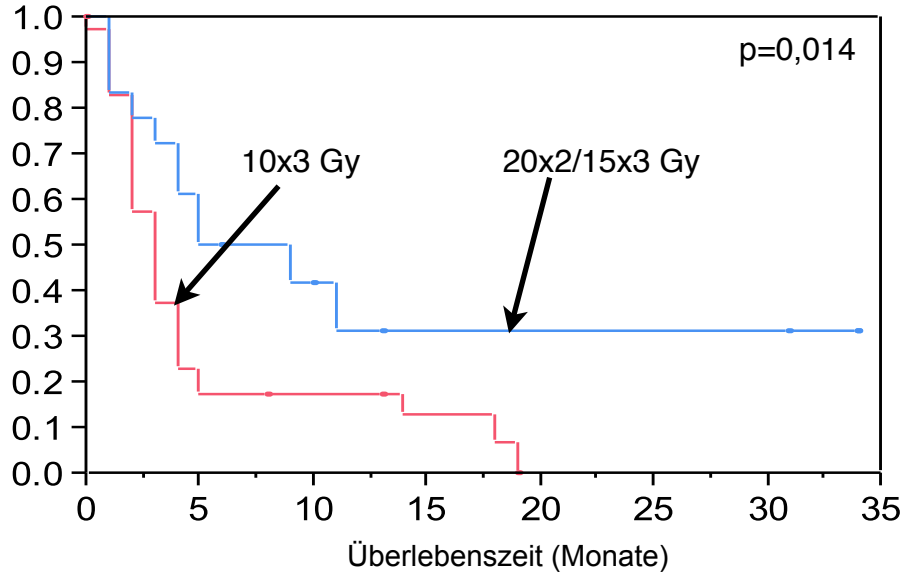


Abbildung 5.2: Karnofsky-Index (CRC; Kaplan-Meier-Kurven)

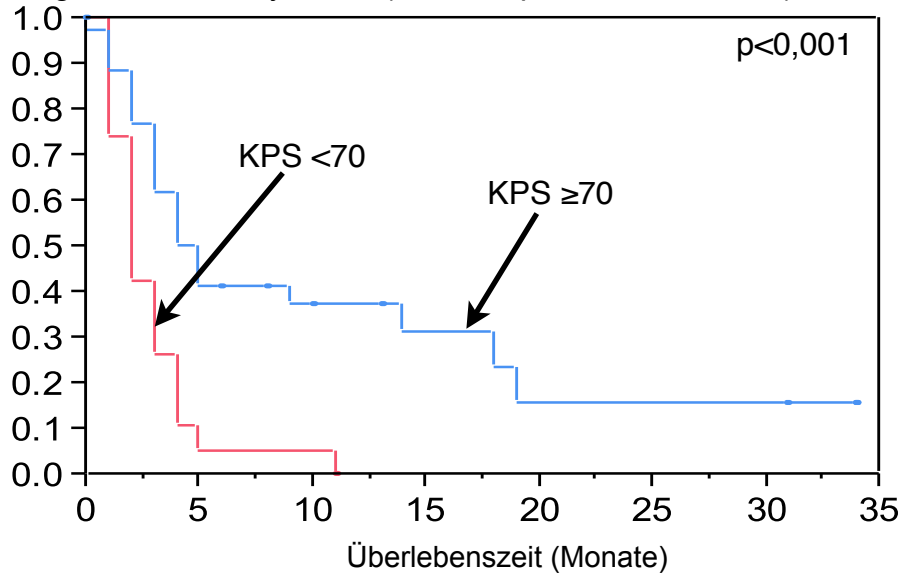


Abbildung 5.3: Zahl der intrazerebralen Metastasen (CRC; Kaplan-Meier-Kurven)

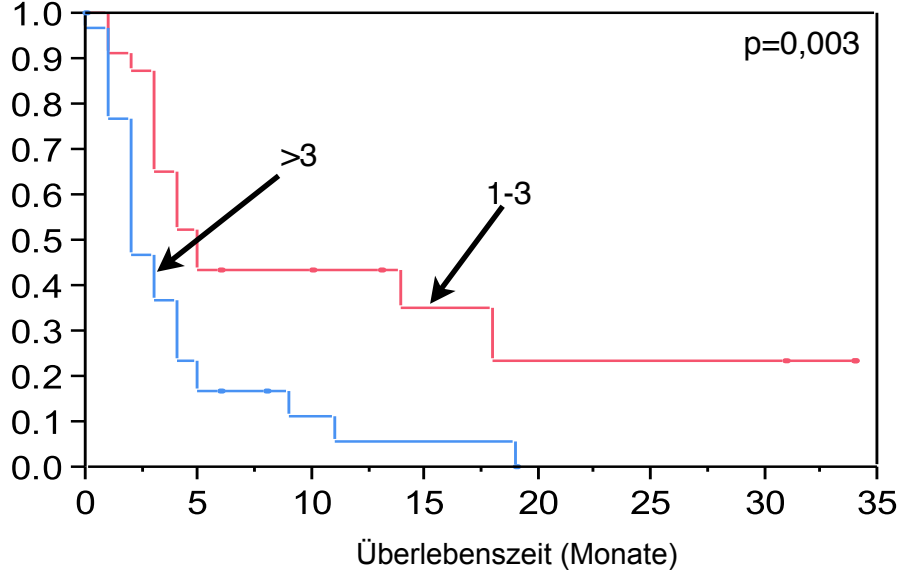


Abbildung 5.4: Extrazerebrale Metastasen (CRC; Kaplan-Meier-Kurven)

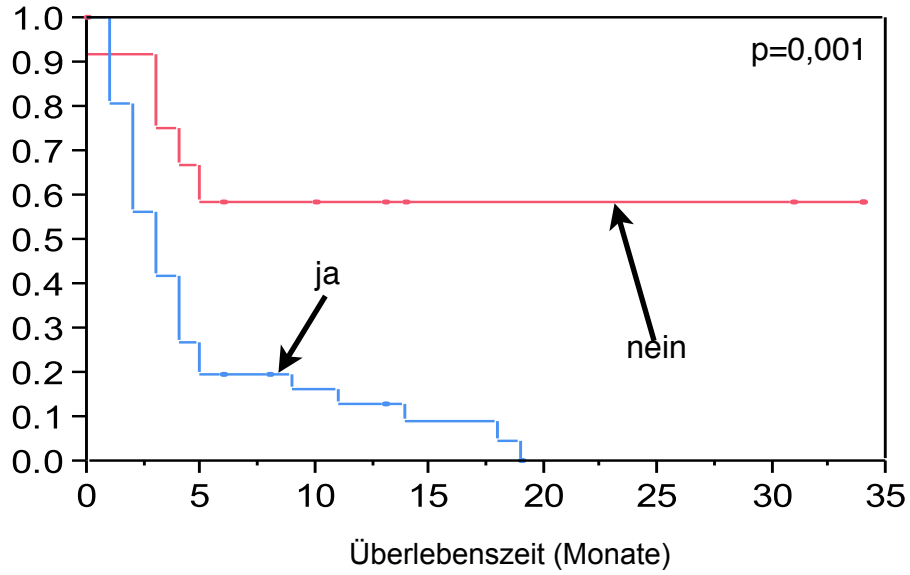
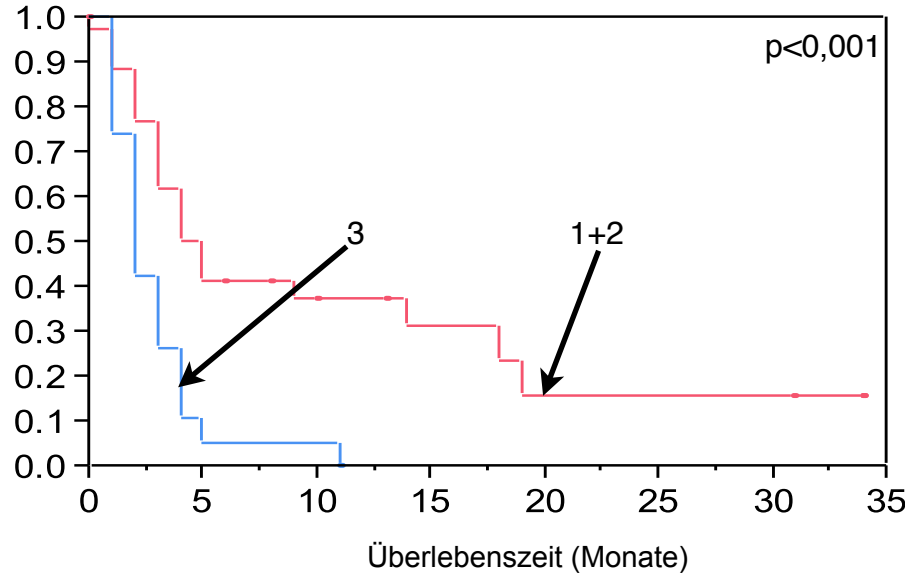


Abbildung 5.5: RPA-Klasse (CRC; Kaplan-Meier-Kurven)



In der **multivariaten Analyse** behielten alle fünf Prognosefaktoren, die sich in der univariaten Analyse als signifikant gezeigt hatten (Therapieschema, Karnofsky-Index, Zahl der Metastasen, Vorhandensein von extrazerebralen Metastasen und die RPA-Klasse) ihre statistische Signifikanz und erwiesen sich somit als unabhängige Prognosefaktoren.

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse der multivariaten Analyse zusammen.

Tabelle 14: Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens beim CRC

Prognosefaktor	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
WBRT-Schema	2,0	1,01-4,24	0,047
Karnofsky-Index	2,13	1,06-4,29	0,034
Zahl der intrazerebralen Metastasen	1,29	1,02-1,65	0,036
Extrazerebrale Metastasen	3,01	1,27-8,87	0,010
RPA-Klasse	2,13	1,06-4,29	0,034

4.2.2.2 Lokale Kontrolle

Nach 6 Monaten waren in der Gruppe, die mit 30 Gy bestrahlt wurde, 17 % der Patienten rezidivfrei. Bei den Patienten, die mit höheren Dosen bestrahlt wurden, waren es hingegen 50 %. Nach 12 Monaten waren noch 6% (30 Gy) bzw. 33% (40 oder 45 Gy) der Patienten ohne Rezidiv.

Signifikante Prognosefaktoren hinsichtlich der lokalen Kontrolle von Hirnmetastasen eines kolorektalen Karzinoms waren in der **univariaten Analyse** (Kaplan-Meier-Methode, Log-Rank-Test):

1. eine Ganzhirnbestrahlung mit 15x3 Gy/20x2 Gy versus 10x3 Gy; $p=0,018$
2. ein Karnofsky-Index ≥ 70 versus KI <70 ; $p <0,002$
3. das Vorhandensein von nur 1-3 intrazerebralen Metastasen versus ≥ 4 Metastasen; $p =0,007$
4. das Fehlen von extrazerebralen Metastasen; $p=0,018$
5. die RPA-Klassen 1 und 2 versus RPA-Klasse 3; $p=0,034$.

Als nicht statistisch signifikant erwiesen sich Alter ($p=0,94$) und Geschlecht ($p=0,17$).

Die Tabelle 15 fasst die Ergebnisse der univariaten Analyse zusammen. In den Abbildungen 6.1-6.5 sind die in der univariaten Analyse signifikanten Prognosefaktoren graphisch in Form der Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Tabelle 15: Univariate Analyse für die lokale Kontrolle (CRC)

	Nach 6 Monaten (%)	Nach 12 Monaten (%)	P
Therapieschema 30 Gy/10 Fraktionen Höhere Dosen	17 50	6 33	0,018
Alter < 65 Jahre ≥ 65 Jahre	30 30	20 10	0,94
Geschlecht weiblich männlich	34 30	11 20	0,17
Karnofsky-Index < 70 ≥ 70	0 43	0 21	0,002
Zahl der intrazerebralen Metastasen 1-3 ≥4	48 13	24 nicht verfügbar	0,007
Extrazerebrale Metastasen Nein Ja	58 15	35 0	0,018
RPA-Klasse 1-2 3	43 0	21 0	0,002

Abbildung 6.1: Therapieschema (CRC; Kaplan-Meier-Kurven)

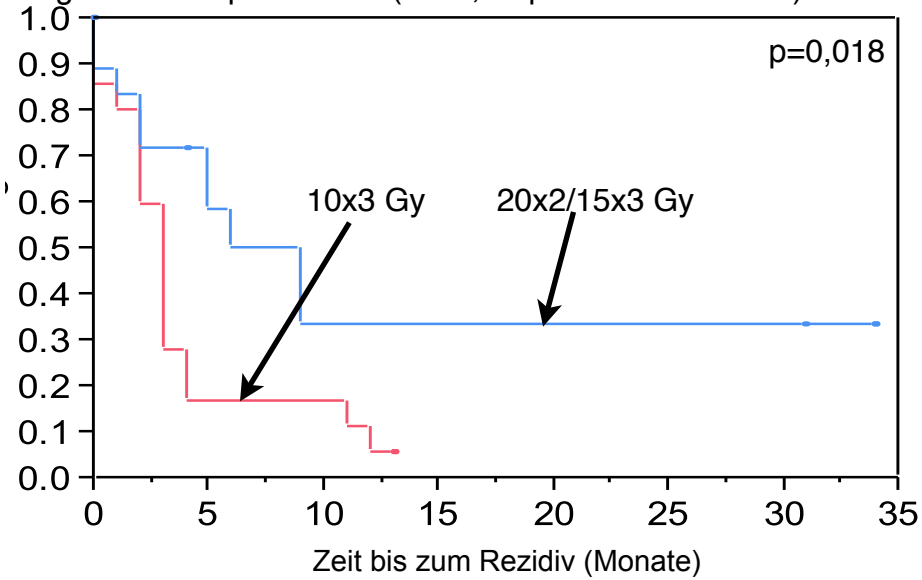


Abbildung 6.2: Karnofsky-Index (CRC; Kaplan-Meier-Kurven)

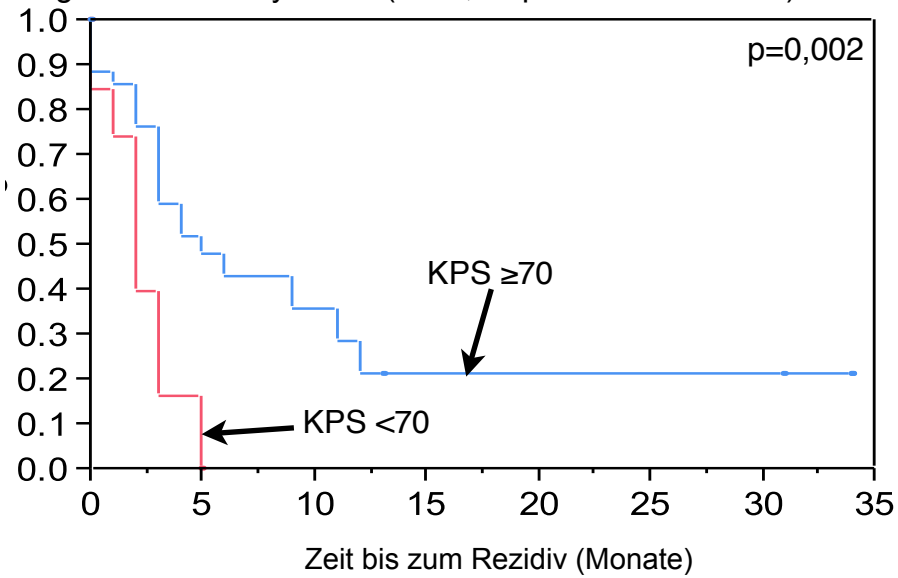


Abbildung 6.3: Zahl der intrazerebralen Metastasen (CRC; Kaplan-Meier-Kurven)

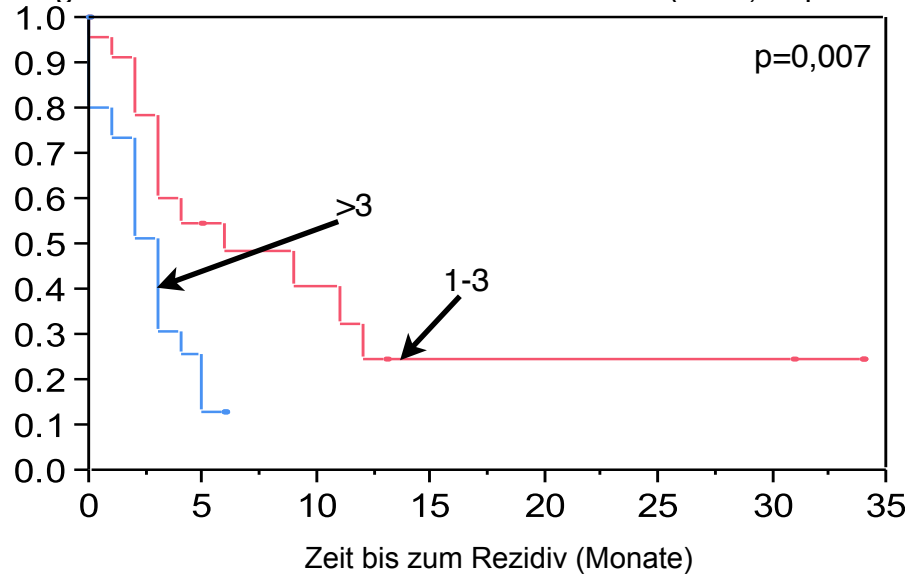


Abbildung 6.4: Extrazerebrale Metastasen (CRC; Kaplan-Meier-Kurven)

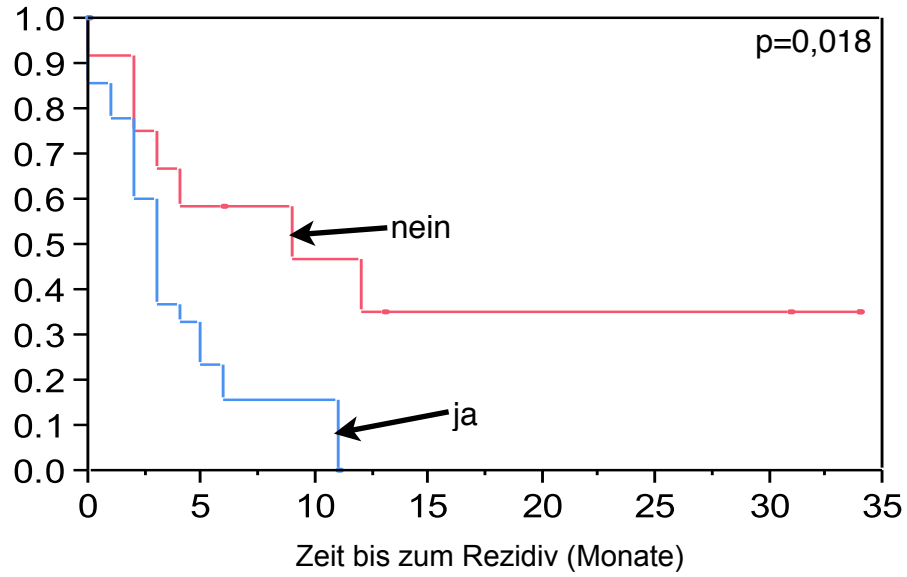
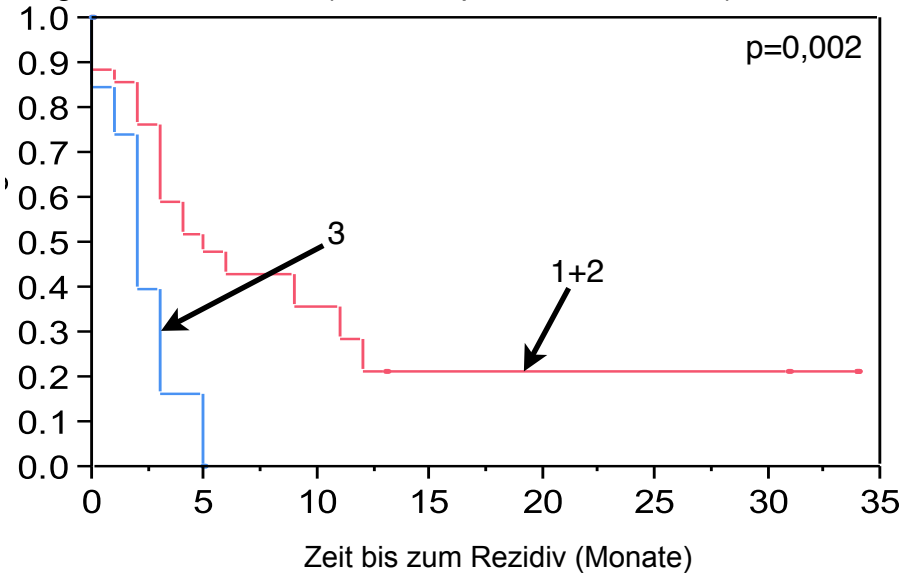


Abbildung 6.5: RPA-Klasse (CRC; Kaplan-Meier-Kurven)



In der **multivariaten Analyse** behielt nur das Therapieschema die Signifikanz. Für den Karnofsky-Index, die Zahl der Metastasen und die RPA-Klasse zeigte sich jeweils ein Trend. Das Vorhandensein von extrazerebralen Metastasen war nicht signifikant. Die Tabelle 16 fasst die Ergebnisse der multivariaten Analyse zusammen.

Tabelle 16: Multivariate Analyse für die lokale Kontrolle beim CRC

Prognosefaktor	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
WBRT-Schema	2,41	1,09-5,85	0,028
Karnofsky-Index	2,02	0,93-4,46	0,08
Zahl der intrazerebralen Metastasen	1,29	0,99-1,72	0,06
Extrazerebrale Metastasen	2,05	0,83-5,89	0,12
RPA-Klasse	2,02	0,93-4,46	0,08

4.2.3 Malignes Melanom

4.2.3.1 Gesamtüberleben

Die mediane Überlebenszeit betrug bei den Patienten, die mit der Standarddosis (10x3 Gy) bestrahlt wurden, 3 Monate und bei denen, die mit höheren Dosen (20x2 Gy oder 15x3 Gy) bestrahlt wurden, 10 Monate.

Die Überlebensraten der Patienten 6 Monate nach Beendigung der Strahlentherapie betragen 27% (Standarddosis, 10x3 Gy) bzw. 50% (höhere Dosen, 10x2 Gy oder 15x3 Gy). Nach 12 Monaten lebten noch 4% bzw. 20%.

In der **univariaten Analyse** waren folgende Prognosefaktoren signifikant:

1. eine Ganzhirnbestrahlung mit 15x3 Gy/20x2 Gy versus 10x3 Gy; $p=0,009$
2. ein Karnofsky-Index ≥ 70 versus KI <70 ; $p <0,007$
3. das Vorhandensein von nur 1-3 intrazerebralen Metastasen versus ≥ 4 Metastasen; $p=0,002$
4. das Fehlen von extrazerebralen Metastasen; $p <0,001$
5. die RPA-Klassen 1 und 2 versus RPA-Klasse 3; $p=0,002$

Als nicht signifikant zeigten sich Alter ($p=0,11$) und Geschlecht ($p=0,19$).

Die Tabelle 17 fasst die Ergebnisse der univariaten Analyse zusammen. In den Abbildungen 7.1-7.5 sind die in der univariaten Analyse signifikanten Prognosefaktoren graphisch in Form der Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Tabelle 17: Univariate Analyse des Gesamtüberlebens beim MM

	Nach 6 Monaten (%)	Nach 12 Monaten (%)	P
Therapieschema 30 Gy/10 Fraktionen Höhere Dosen	27 50	4 20	0,009
Alter ≤ 60 Jahre > 60 Jahre	45 23	12 6	0,11
Geschlecht weiblich männlich	15 42	8 9	0,19
Karnofsky-Index < 70 ≥ 70	7 46	0 13	0,007
Zahl der intrazerebralen Metastasen 1-3 ≥4	54 19	14 5	0,002
Extrazerebrale Metastasen Nein Ja	61 14	18 0	<0,001
RPA-Klasse RPA 1+2 RPA 3	111 7	32 0	0,002

Abbildung 7.1: Therapieschema (MM; Kaplan-Meier-Kurven)

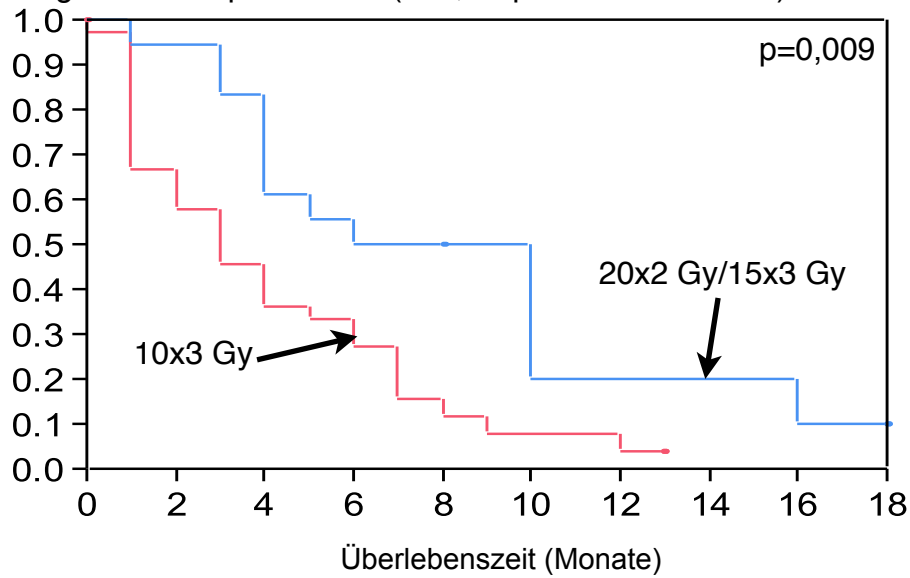


Abbildung 7.2: Karnofsky-Index (MM; Kaplan-Meier-Kurven)

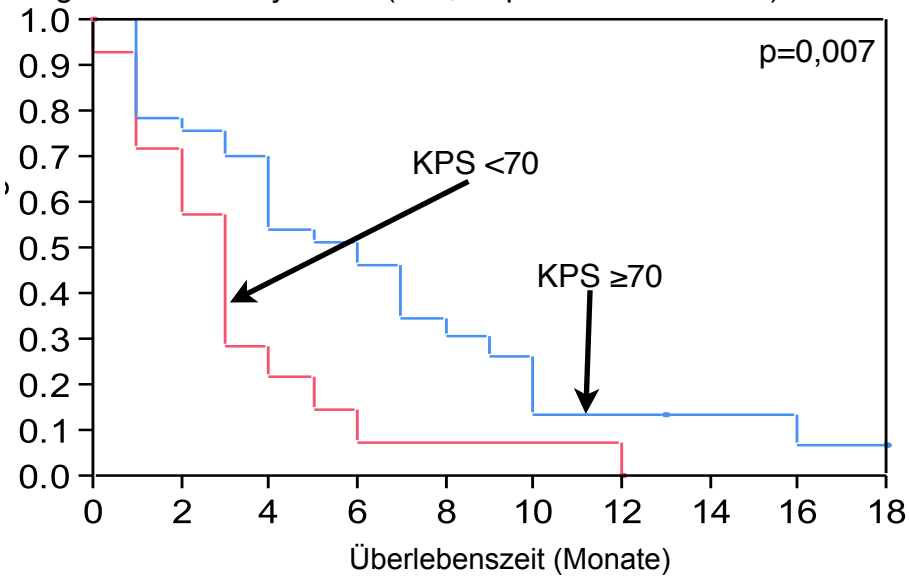


Abbildung 7.3: Zahl der intrazerebralen Metastasen (MM; Kaplan-Meier-Kurven)

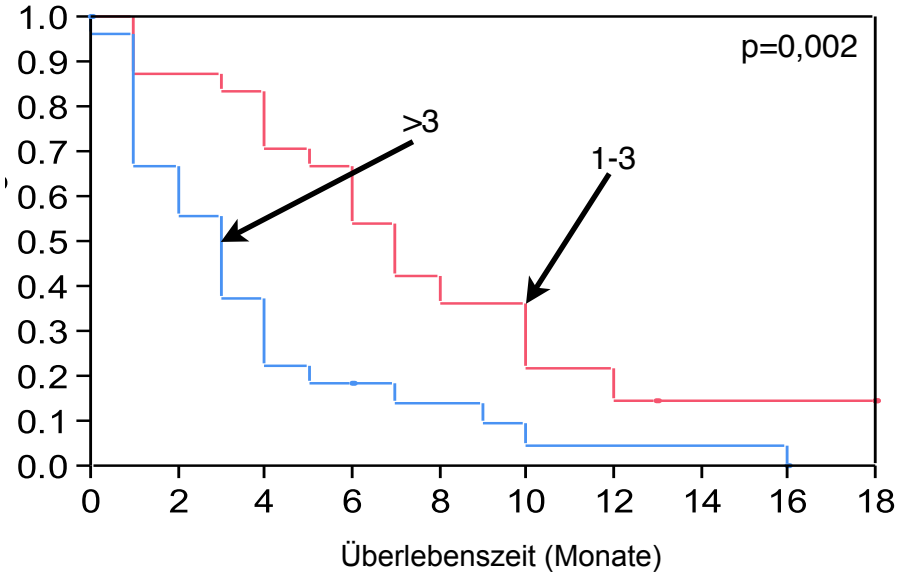


Abbildung 7.4: Extrazerebrale Metastasen (MM; Kaplan-Meier-Kurven)

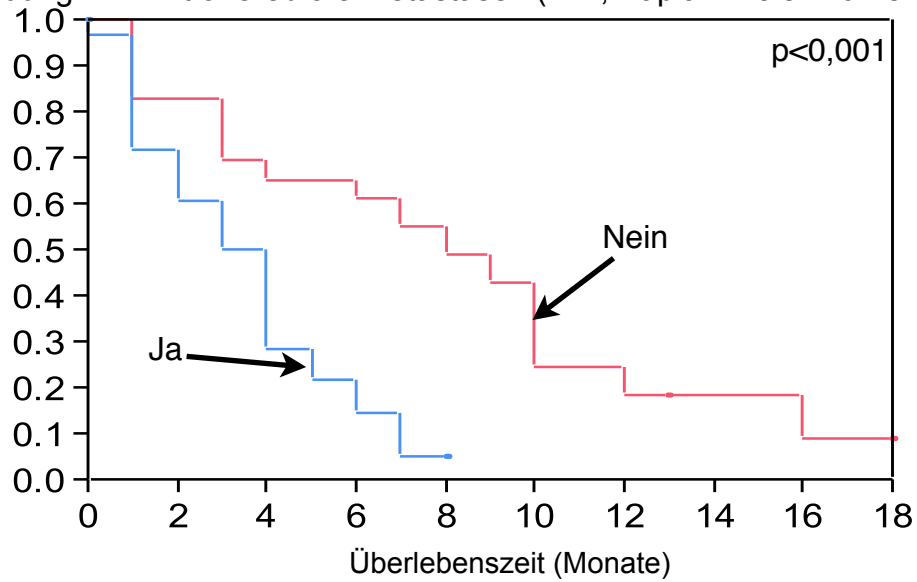
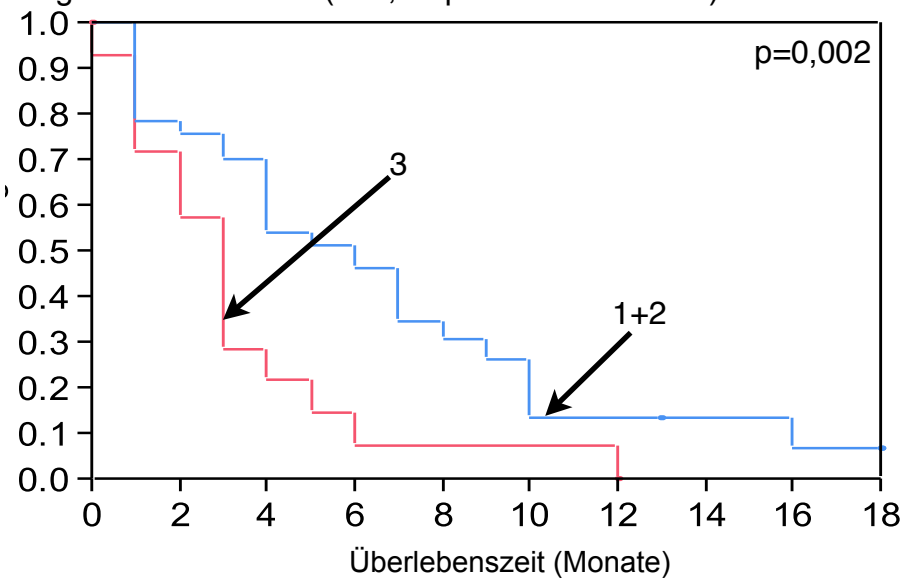


Abbildung 7.5: RPA-Klasse (MM; Kaplan-Meier-Kurven)



In der **multivariaten Analyse** waren das WBRT-Schema, die Zahl der intrazerebralen Metastasen, das Vorhandensein von extrazerebralen Metastasen und die RPA-Klasse signifikant. Der Karnofsky-Index hingegen war nicht signifikant.

Die Tabelle 18 fasst die Ergebnisse der Multivarianzanalyse für das Gesamtüberleben beim Malignen Melanom zusammen.

Tabelle 18: Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens (MM)

Prognosefaktor	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
WBRT-Schema	2,39	1,22-5,00	0,01
Karnofsky-Index	1,89	0,91-3,67	0,09
Zahl der intrazerebralen Metastasen	1,33	1,07-1,68	0,012
Extrazerebrale Metastasen	2,74	1,33-6,06	0,006
RPA-Klasse	1,85	1,20-2,86	0,005

4.2.3.2 Lokale Kontrolle

Nach 6 Monaten waren von den Melanompatienten, die mit einer Dosis von 30 Gy bestrahlt wurden, 23% rezidivfrei. Bei den Patienten, die mit Dosen von 40 oder 45 Gy bestrahlt wurden, waren es 50%. Nach 12 Monaten waren noch 0% (30 Gy) bzw. 13% (40 oder 45 Gy) der Patienten ohne Rezidiv.

In der **univariaten Analyse** (Kaplan-Meier-Methode, Log-rank-Test) erwiesen sich als signifikante Prognosefaktoren für die lokale Kontrolle beim Malignen Melanom:

1. eine Ganzhirnbestrahlung mit 15x3 Gy/20x2 Gy versus 10x3 Gy; $p=0,05$
2. das Vorhandensein von nur 1-3 intrazerebralen Metastasen versus ≥ 4 Metastasen; $p < 0,001$

Nicht signifikant waren Alter ($p=0,57$), Geschlecht ($p=0,06$), der Karnofsky-Index ($p=0,1$), das Vorhandensein von extrazerebralen Metastasen ($p=0,11$) und die RPA-Klasse ($p=0,16$).

Die Tabelle 19 fasst die Ergebnisse der univariaten Analyse zusammen. In den Abbildungen 8.1-8.2 sind die in der univariaten Analyse signifikanten Prognosefaktoren graphisch in Form der Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Tabelle 19: Univariate Analyse der lokalen Kontrolle (MM)

	Nach 6 Monaten (%)	Nach 12 Monaten (%)	P
WBRT-Schema 30 Gy/10 Fraktionen Höhere Dosen	23 50	0 13	0,05
Alter ≤ 60 Jahre > 60 Jahre	42 21	0 10	0,57
Geschlecht weiblich männlich	19 38	0 6	0,06
Karnofsky-Index < 70 ≥ 70	21 38	0 5	0,1
Zahl der intrazerebralen Metastasen 1-3 ≥4	50 18	10 0	<0,001
Extrazerebrale Metastasen Nein Ja	46 16	6 nicht verfügbar	0,11
RPA-Klasse RPA 1+2 RPA 3	83 21	13 0	0,16

Abbildung 8.1: Therapieschema (MM; Kaplan-Meier-Kurven)

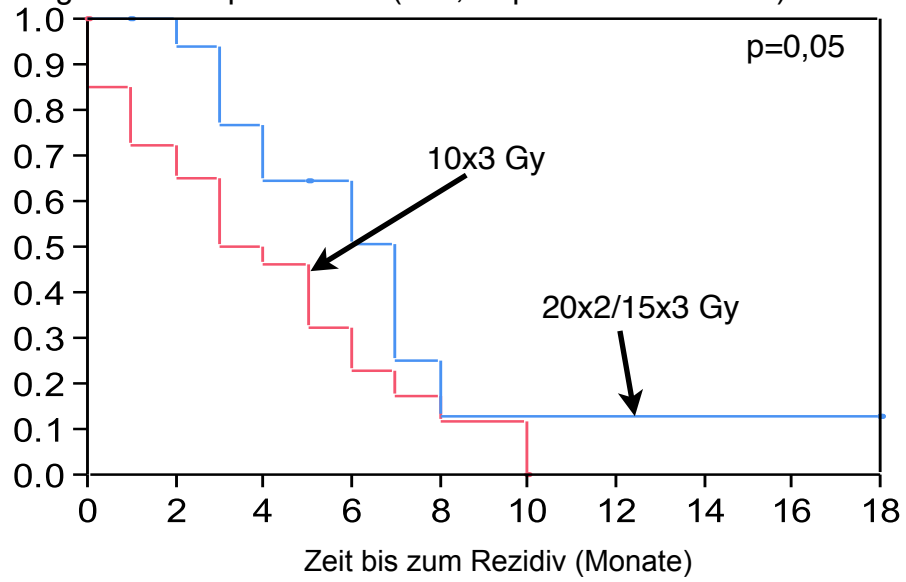
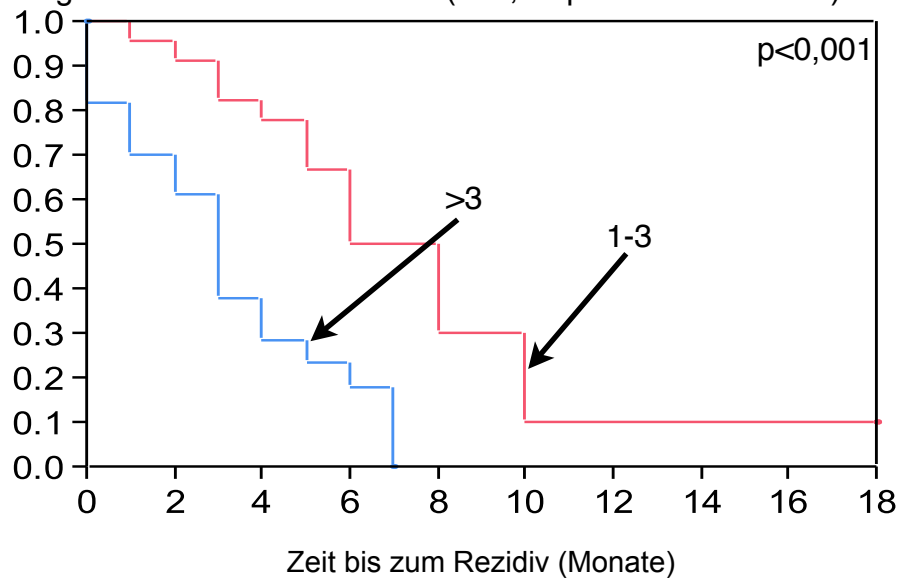


Abbildung 8.2: Zahl der Metastasen (MM; Kaplan-Meier-Kurven)



In der **multivariaten Analyse** erwiesen sich sowohl das WBRT-Schema als auch die Zahl der Metastasen als unabhängige, signifikante Prognosefaktoren für die lokale Kontrolle.

Die Tabelle 20 fasst die Ergebnisse der multivariaten Analyse zusammen.

Tabelle 20: Multivariate Analyse für die lokale Kontrolle beim Malignen Melanom

Prognosefaktor	Relatives Risiko	95%- Konfidenzintervall	P-Wert
WBRT-Schema	2,43	1,14-5,52	0,02
Zahl der intrazerebralen Metastasen	1,51	1,16-1,99	0,002

5. Diskussion

Hirnmetastasen treten beim Kolorektalen Karzinom bei etwa 0,3-10% und beim Nierenzellkarzinom bei ca. 10% der Patienten auf. Es handelt sich dabei um eine Situation mit sehr schlechter Prognose. In den letzten Jahren stieg die Inzidenz von Hirnmetastasen beim Kolorektalen Karzinom aufgrund der besseren Therapiemöglichkeiten für den Primärtumor. Beim Malignen Melanom sind Hirnmetastasen mit bei 46-75% aller Patienten deutlich häufiger, zudem erkranken Patienten oft bereits wenige Jahre nach der Erstdiagnose an Hirnmetastasen.

Wenn nur eine bis drei Hirnmetastasen vorliegen, wird abhängig von der Prognose eine operative Resektion oder Stereotaxie empfohlen. Dies führt im Vergleich zu einer alleinigen WBRT mit herkömmlichen Dosen oft zu längeren medianen Überlebenszeiten (1, 31, 41, 46, 63, 66, 96, 97). Häufig wird mit einer WBRT nachbehandelt, um potentielle Mikrometastasen zu behandeln.

Bezüglich der stereotaktischen oder chirurgischen Behandlung von Hirnmetastasen eines Nierenzellkarzinoms gibt es mehrere Studien. Ikushima et al. berichten in einer retrospektiven Studie mit 35 Patienten von medianen Überlebenszeiten von 26 Monaten nach stereotaktischer Intervention, 19 Monaten nach chirurgischer Resektion + WBRT und von nur 4 Monaten nach alleiniger WBRT (46). Die in dieser Studie untersuchten Patienten wiesen jedoch einen vergleichsweise guten Allgemeinzustand auf und repräsentierten daher nicht den Großteil von Patienten mit Hirnmetastasen eines Nierenzellkarzinoms. Sheehan et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie 69 Patienten, die radiochirurgisch behandelt wurden (88). Die Verteilung der berücksichtigten Prognosefaktoren war vergleichbar mit der Verteilung in der Subgruppenanalyse zum Nierenzellkarzinom in der vorliegenden Arbeit. In der Arbeit von Sheehan et al. waren die medianen Überlebenszeiten 13 Monate bei Patienten ohne extrazerebrale Metastasen und 5 Monate bei Patienten mit extrazerebralen Metastasen. Diese Überlebenszeiten waren nicht länger als die unserer Patienten, die mit 40 oder 45 Gy bestrahlt wurden. Daraus lässt sich schließen, dass eine Dosisescalation der WBRT auf mehr als 30 Gy ähnlich erfolgsversprechend ist wie eine radiochirurgische Intervention.

Auch Patienten mit Hirnmetastasen eines Kolorektalen Karzinoms, die sich in einem guten Allgemeinzustand befinden, kommen für aggressivere Therapien wie

eine chirurgische Metastasenresektion oder eine stereotaktische Intervention in Frage (1, 32, 42, 43, 53, 75, 86, 95). Hammoud et al. (42) zeigten in einer retrospektiven Studie mit 100 Patienten, dass die Patienten, die nur mit einer WBRT behandelt wurden, im Median nur drei Monate überlebten, Patienten, deren Metastasen chirurgisch reseziert wurden oder die eine Kombination aus Operation und WBRT erhielten, überlebten dagegen im Median 9 Monate. Die Patienten, die nur Kortikosteroide erhielten, überlebten nur einen Monat ($p < 0,001$). Die Überlebensraten nach einem Jahr waren 31% in der Gruppe der resezierten Patienten gegenüber 3% in der Gruppe mit alleiniger WBRT. Farnell et al. (32) zeigten in ihrer Studie mit 146 Patienten vergleichbare Ergebnisse. So lagen die medianen Überlebenszeiten von Patienten, die mit einer Strahlentherapie und einer Operation behandelt wurden, bei 42 Wochen, bei den Patienten, die nur operativ behandelt wurden, bei 45 Wochen, bei den Patienten, die mit einer alleinigen Strahlentherapie behandelt wurden, bei 16 Wochen und bei Patienten, die nur symptomatisch behandelt wurden, bei 8 Wochen. Alden et al. kamen auf mediane Überlebenszeiten von 4,1 Monaten nach Kraniotomie gegenüber 2,8 Monaten nach WBRT (1). Wronski und Arbit untersuchten in einer ihrer Studien (96) 73 Patienten, die zum Teil mit einer Metastasenresektion in Kombination mit einer WBRT, zum Teil mit einer alleinigen Resektion behandelt wurden. Die 1-Jahres-Überlebensrate für die Patienten lag bei 32%. Diese Ergebnisse scheinen zunächst einmal besser als die in der vorliegenden Arbeit. Allerdings muss ein direkter Vergleich der Ergebnisse kritisch gesehen werden, da im allgemeinen Patienten mit günstigeren Prognosefaktoren eher einer Operation zugeführt werden als Patienten mit ungünstigeren Faktoren. Über die Patientencharakteristika geben Wronski et al. nur unzureichend Auskunft. In unserer Studie hatten beispielsweise 77% der Patienten, die an Hirnmetastasen eines kolorektalen Karzinoms erkrankt waren, extrazerebrale Metastasen. Dies deckt sich mit Angaben aus der Literatur, nach denen bei diesem Patientenkontingent in 77-97% extrazerebrale Metastasen zu finden sind (20, 32, 57).

Die Radiochirurgie erhält auch bei der Behandlung von Hirnmetastasen eines malignen Melanoms aufgrund vergleichsweise guter Erfolge einen immer höheren Stellenwert (61, 72, 77, 103).

Trotz der teilweise vielversprechenden Ergebnisse der chirurgischen Resektion oder der Radiochirurgie werden die meisten Patienten, die an Hirnmetastasen erkrankt sind, mit einer alleinigen WBRT behandelt, da die Technologie, die für die

Radiochirurgie oder eine neurochirurgische Intervention benötigt wird, nur in wenigen Zentren zur Verfügung steht. Zudem birgt die Radiochirurgie die Gefahr einer intrazerebralen Blutung und ist nur bei einer Zahl von 1-3 intrazerebralen Metastasen indiziert (61). Viele Patienten leiden an einer weit fortgeschrittenen Grunderkrankung, so dass eine Operation oder eine Stereotaxie auch beim Vorliegen von nur wenigen Metastasen nicht in Frage kommt. Die Beschränkung auf die für die Patienten deutlich weniger belastende Ganzhirnbestrahlung in diesen Fällen gerechtfertigt. Die Patientendaten in der vorliegenden Arbeit stammen zum Teil aus den späten 80er Jahren, wo die auf Linearbeschleunigern oder Gamma-Knife-Geräten basierte stereotaktische Bestrahlung kaum verfügbar waren, zum andern die Empfehlungen zur Therapie von Hirnmetastasen anders lauteten als heutzutage. So lässt sich erklären, dass einige Patienten in unserer Studie trotz günstiger Prognosefaktoren „nur“ mit einer Ganzhirnbestrahlung behandelt wurden.

Multiple Hirnmetastasen, auch von wenig strahlensensiblen Tumoren, werden im Allgemeinen mit einer Ganzhirnbestrahlung palliativ behandelt. Das am häufigsten verwendete Regime ist dabei 30 Gy in 10 Fraktionen. Dieses Schema kann somit als Standardschema betrachtet werden. Mit diesem Therapieregime werden mediane Überlebenszeiten von nur 3 bis 8 Monaten beim Nierenzellkarzinom (98, 99), von etwa 3 Monaten beim Kolorektalen Karzinom (3) und von 1,5 bis 7 Monaten beim Malignen Melanom (23, 31, 40, 61) erreicht. Der palliative Effekt besteht in einer Linderung von neurologischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Paresen (19). Andererseits sind neurotoxische Nebenwirkungen der Strahlentherapie wie kognitive Defizite bis hin zu subakuten Hirnatrophien (6) nicht ganz außer Acht zu lassen. Diese Nebenwirkungen sind jedoch von primären Effekten der Hirnmetastasen schwer zu trennen und fallen aufgrund der oft palliativen Situation selten ins Gewicht, da neurokognitive Defizite in den meisten Fällen erst Monate nach der Bestrahlung auftreten und viele Patienten mit Hirnmetastasen versterben, bevor sich neurokognitive Defizite manifestieren.

Die Wirkung einer Bestrahlung hängt zum einen von der verabreichten Gesamtdosis, zum anderen von der Einzeldosis pro Fraktion ab. Mittels der auf dem linear-quadratischen Modell basierenden Formel

$$EQD_2 = D \times \frac{(d + \alpha/\beta)}{(2 \text{ Gy} + \alpha/\beta)}$$

kann man die biologische Wirkung verschiedener Fraktionierungsschemata miteinander vergleichen (10). EQD_2 steht für die „Equivalent Dose in 2 Gy Fractions“, D für die Gesamtdosis, d für die Dosis pro Fraktion. α und β repräsentieren die lineare bzw. die quadratische Komponente des radiogenen Zelltodes. Die α/β -Ratio entspricht der Dosis, bei der α und β gleich sind, hierfür wird bezüglich der radiogenen Zellschädigung ein Wert von 10 Gy angenommen. Somit ergeben sich für das Bestrahlungsschema 10x3 Gy eine EQD_2 von 32,5 Gy, für das Schema 20x2 Gy eine EQD_2 von 40 Gy, für das Schema 15x3 Gy eine EQD_2 von 48,75 Gy und für das Schema von 5x4 Gy eine EQD_2 von 23,3 Gy. Daraus ist ersichtlich, dass die beiden Therapieregime 20x2 Gy und 15x3 Gy eine höhere biologische Effektivität hinsichtlich der Tumorzellschädigung zeigen als das Schema 10x3 Gy.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich im Gesamtkollektiv signifikant längere mediane Überlebenszeiten, wenn statt mit 30 Gy mit höheren Dosen bestrahlt wurde. Bezüglich der lokalen Kontrolle zeigte sich nur in der univariaten Analyse ein Vorteil der Bestrahlung mit höheren Dosen, in der Multivarianzanalyse bestätigte sich die Signifikanz nicht. Allerdings wurden in den Analysen für das Gesamtkollektiv auch Patienten berücksichtigt, die mit 5x4 Gy bestrahlt wurden. Schwerpunkt der Analyse im Gesamtkollektiv war die Detektion relevanter Prognosefaktoren.

Die Frage, ob die Patienten von einer Dosisescalation über 10x3 Gy hinaus profitieren würden, wurde in den Subgruppenanalysen untersucht. In den Subgruppenanalysen zeigte sich, dass fast alle Patienten sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch der lokalen Kontrolle von der Bestrahlung mit 40 oder 45 Gy gegenüber der Standarddosis von 30 Gy profitierten. Nur beim Nierenzellkarzinom erreichte das Therapieschema in der Multivarianzanalyse

keine statistische Signifikanz für eine bessere lokale Kontrolle. Es zeigte sich allerdings ein deutlicher Trend ($p=0,06$) zugunsten der höheren Dosen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen darauf hin, dass Hirnmetastasen wenig strahlensensibler Tumoren abweichend vom üblichen Therapieschema (30 Gy in 10 Fraktionen) mit höheren Gesamtdosen bestrahlt werden sollten. Sowohl hinsichtlich der zu erwartenden Überlebensdauer nach Beendigung der Bestrahlung als auch der lokalen intrazerebralen Kontrolle ergeben sich nach unseren Daten Vorteile für die Patienten, und zwar unabhängig von sonstigen Prognosefaktoren. Schwere neurotoxische Nebenwirkungen der Bestrahlung treten meist zeitverzögert auf und sind aufgrund der limitierten Prognose bei den meisten hier untersuchten Patienten von untergeordneter Bedeutung. Subakute Hirnatrophien sind bislang äußerst selten beobachtet worden und traten in erster Linie nach Verabreichung hoher Gesamtdosen von etwa 50 Gy auf (6).

In der Literatur finden sich sowohl hinsichtlich der empfohlenen Therapieschemata als auch des Nutzens einer Bestrahlung wenig strahlensensibler Tumoren und deren Hirnmetastasen mit höheren Dosen -wenn überhaupt- sehr heterogene Angaben.

Bezüglich der Bestrahlung von Hirnmetastasen eines Nierenzellkarzinoms befürworten die bislang vorliegenden Studien (18, 27) eine Dosisescalation über 30 Gy hinaus, und zwar angesichts der längeren Überlebenszeit der Patienten. Sie kommen somit zu dem selben Schluss wie die vorliegende Arbeit. DiBiase et al. (27) fanden in einer retrospektiven Studie mit 106 Patienten, die an intra- und extrazerebralen Metastasen eines Nierenzellkarzinoms erkrankt waren, dass eine Bestrahlung mit höheren Dosen ($BED \geq 50\text{Gy}$) mit einer besseren Symptomkontrolle assoziiert war. So lag die Rate des Therapieansprechens bei Patienten, die mit weniger als 50 Gy bestrahlt wurden, bei 39%, bei den Patienten, die mit 50 Gy oder mehr bestrahlt wurden, bei 59% ($p=0,001$). Die Dosis von 50 Gy erscheint auf den ersten Blick sehr hoch, relativiert sich jedoch, da die Autoren zur Berechnung der Effektivdosis eine andere Formel benutzt haben ($BED=TD \times (1+(ED/\alpha/\beta))$). Eine Bestrahlung mit 10×3 Gy entspricht in der zitierten Studie einer biologisch effektiven Dosis von 39 Gy (statt der EQD_2 von 32,5 Gy), von 20×2 Gy 48 Gy (statt der EQD_2 von 40 Gy) und von 15×3 Gy 58,5 Gy (statt der EQD_2 von 48,75 Gy). In einer weiteren retrospektiven Studie mit 46 Patienten mit Hirnmetastasen eines Nierenzellkarzinoms von Cannady et al. (18) wurde das

Therapieschema 10x3 Gy mit höheren und niedrigeren Dosen verglichen. Es zeigten sich mediane Überlebenszeiten von 2,7 Monaten bei Dosen von 30 Gy, von 0,4 Monaten bei Bestrahlung mit geringeren Dosen und von 8,5 Monaten bei Bestrahlung mit höheren Dosen ($p=0,029$). Diese Ergebnisse wiesen einen ähnlichen Trend auf wie unsere Ergebnisse, sind jedoch nur eingeschränkt interpretierbar, da die relevanten Prognosefaktoren RPA-Klasse und Karnofsky-Index ungleichmäßig verteilt waren.

Das am besten geeignete Therapieschema zur Behandlung von Hirnmetastasen eines Nierenzellkarzinoms ist noch immer nicht hinreichend geklärt. 79% der Patienten in der vorliegenden Arbeit aus der Gruppe „höhere Dosis“ erhielten 20x2 Gy. Demzufolge basieren die Ergebnisse dieser Gruppe überwiegend auf einer Behandlung mit 20x2 Gy. Es könnte sich also hierbei um das derzeit zu empfehlende Therapieschema handeln. Dafür spricht auch, dass bei Einzeldosen von 2 Gy von weniger neurokognitiven Störungen berichtet wurde als nach einer Bestrahlung mit Dosen pro Fraktion von 3 Gy oder mehr (25).

Die Patienten in unserer Studie, die an Hirnmetastasen eines Kolorektalen Karzinoms erkrankt waren und mit höheren Dosen (40 Gy oder 45 Gy) bestrahlt wurden, erreichten mit 1-Jahres-Überlebensraten von 31% ähnliche Ergebnisse wie die Patienten von Hammoud et al. (31% beim Gesamtkollektiv, wovon 36% operativ, 57% mit alleiniger Strahlentherapie und 7% nur symptomatisch mit Steroiden behandelt wurden; 42) und Wronsky und Arbit (31% nach einer operativen Metastasenresektion mit oder ohne WBRT (Standardregime); 96). Eine höhere akute oder verzögerte strahlenbedingte Toxizität im Vergleich zu normalen Dosen (30 Gy) ließ sich in unserer Studie nicht feststellen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass bei Patienten mit Hirnmetastasen eines Kolorektalen Karzinoms, die nicht für eine operative Resektion oder eine Stereotaxie in Frage kommen, eine WBRT mit höheren Dosen erwogen werden sollte. Patienten mit günstigeren Prognosefaktoren sollten jedoch nicht mit Einzeldosen über 3 Gy hinaus bestrahlt werden, da wie bereits erwähnt für höhere Einzeldosen vermehrte kognitive Defizite beschrieben wurden (25).

Die Überlebenszeiten nach einer alleinigen WBRT beim Malignen Melanom sind enttäuschend und liegen bei ca. 1,5-7 Monaten (12, 31, 40, 47, 58, 62, 75). Auch eine Hypofraktionierung brachte laut Studienlage keine befriedigenden Ergebnisse (85, 104). So untersuchte Ziegler (104) 72 Patienten mit Hirnmetastasen eines Malignen Melanoms. Dosen von 5-6 Gy zeigten keinen Vorteil gegenüber einer

Einzeldosis von 3 Gy, weswegen die Anwendung von höheren Dosen von den Autoren nicht empfohlen wurde. Chang et al. (21) verglichen in einer Studie mit 56 Patienten mit kutanem Melanom die Verabreichung von 5x6 Gy in 2,5 Wochen mit der Bestrahlung mit 50-70 Gy in 2-Gy-Fraktionen. Sowohl hinsichtlich der Überlebensrate ($p=0,42$) als auch der lokalen Kontrolle nach 5 Jahren bei überlebenden Patienten ($p=0,967$) ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Fenig et al. (33) führte eine Studie mit 69 Patienten mit kutanem Malignen Melanom durch, die palliativ mit mehr oder weniger als 3 Gy pro Fraktion bestrahlt wurden. Auch hier gab es keine signifikanten Unterschiede in den Vergleichsgruppen bezüglich des Therapieansprechens (Gesamtüberleben: 52% bei niedrigeren Dosen versus 35 % bei höheren Dosen, $p>0,05$; Lokale Kontrolle: bei niedrigeren Dosen 87% versus 82% bei höheren Dosen, $p>0,05$). Im RTOG 83-05 Trial mit 126 Melanompatienten zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Bestrahlung mit 4 x 8 Gy in 21 Tagen (1 mal wöchentlich, komplette Remission bei 24,2%) und mit 20 x 2,5 Gy in 4 Wochen (komplette Remission bei 23,4%) (85). In anderen Studien (22, 52, 54) gab es hingegen Hinweise für eine bessere Symptomreduktion und der medianen Überlebenszeit, wenn die Einzeldosen auf bis zu 5 Gy erhöht werden. Harrison et al. (43) zeigten in ihrer Studie mit 65 Patienten, dass eine Bestrahlung mit mehr als 30 Gy im Vergleich zu weniger als 30 Gy sich nicht signifikant auf das Überleben der Patienten auswirkt ($p=0,57$), das selbe galt für die Anzahl der Fraktionen (verglichen wurden weniger als 5 Fraktionen mit bis zu 36 Fraktionen; $p=0,73$). In einer weiteren Studie mit 21 Patienten mit Hirnmetastasen eines Malignen Melanoms verglichen Conill et al. (23) eine Gesamtdosis von 30 Gy/10 Fraktionen mit einer Dosis von 20 Gy/5 Fraktionen und fanden dabei keinen signifikanten Unterschied. So lag die mediane Überlebenszeit in beiden Patientengruppen bei etwa 4 Monaten ($p=0,74$). In unserer Studie lagen dagegen in dieser Patientengruppe die Überlebensraten nach 6 Monaten nach einer Bestrahlung mit 10x3 Gy bei 27 %, nach Bestrahlung mit höheren Dosen bei 50%, nach 12 Monaten bei 4% bzw. 20%, was einem signifikant besseren Ergebnis im Vergleich zur Standardtherapie entspricht. Daraus lässt sich schließen, dass auch Hirnmetastasen eines Malignen Melanoms mit höheren Gesamtdosen als allgemein üblich bestrahlt werden sollten. Isokangas et al. präsentierten ähnliche Ergebnisse, die denen der vorliegenden Arbeit ähneln. In ihrer Studie (47) variierten die Gesamtdosen jedoch erheblich (zwischen 9 und 60 Gy), ebenso die Dosen pro Fraktion (2 bis 4 Gy).

Chemotherapien sind bei der Behandlung von Hirnmetastasen der drei in unserer Studie betrachteten Tumorarten trotz neuer Entwicklungen der Studienlage nach wenig erfolgsversprechend. Ob eine Kombination einer WBRT mit systemischen Therapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom eine Verbesserung der Resultate gegenüber einer alleinigen Ganzhirnbestrahlung bedeutet, wurde bislang nicht untersucht. Die Verabreichung von Interferonen oder Interleukinen allein hatte keinen positiven Effekt auf die Prognose bei Hirnmetastasen eines Nierenzellkarzinoms (30). Der Erfolg von Tyrosinkinaseinhibitoren wie Sunitinib wird bislang kontrovers diskutiert, zudem ist die Datenlage unzureichend (45, 55, 71, 92). Koutras et. al. (55) berichten von einem Einzelfall, wo Sunitinib zu einer Verkleinerung einer Hirnmetastase eines Nierenzellkarzinoms geführt hat, während Helgason et al. (45) aus einer Studie mit 91 Patienten schließen, dass Sunitinib keinen positiven Effekt auf Hirnmetastasen eines Nierenzellkarzinoms hat. Ein weiteres Problem an Tyrosinkinaseinhibitoren ist, dass diese am Endothelial Growth Factor-Rezeptor binden, was zu intrazerebralen Hämorrhagien führen kann (71). Bezüglich von Hirnmetastasen eines Kolorektalen Karzinoms gibt es nur sehr wenige Daten, die auf einen Erfolg der Kombination einer Bestrahlung und einer systemischen Therapie (Gemcitabine, Temozolomid, Bevacizumab) hinweisen (13, 56, 60). Die WBRT beim Malignen Melanom wird teilweise mit einer systemischen Therapie kombiniert (Temozolomid oder Thalidomid). Diese Kombination brachte in einer aktuellen Studie nur unbefriedigende Ergebnisse hervor (7).

Unsere Studie untersuchte insgesamt acht mögliche Prognosefaktoren auf ihre statistische Signifikanz. Sie bestätigte die Daten vorangegangener Studien (11, 18, 35, 61, 62, 74, 88, 103). So fanden beispielsweise Bartelt et al. (11) in ihrer Studie mit 916 Patienten, dass bei Hirnmetastasen eines gastrointestinalen Tumors der Karnofsky-Index und die Zahl der Hirnmetastasen wichtige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben sind. Cannady et al. (18) zeigten in ihrer Studie mit 46 Patienten, die an Hirnmetastasen eines Nierenzellkarzinoms erkrankt waren, dass sich Therapieschema, Karnofsky-Index und RPA-Klasse auf das Gesamtüberleben auswirkten. Morris et al. (62) untersuchten in ihrer Studie 102 Patienten mit Hirnmetastasen eines Malignen Melanoms und zeigten, dass die RPA-Klasse, ein Befall der leptomenigealen Strukturen, das Vorhandensein und die Zahl von extrazerebralen Metastasen und eine weit fortgeschrittene intrazerebrale

Ausdehnung der Metastasen wichtige Prognosefaktoren für die zu erwartende Überlebenszeit sind.

In der vorliegenden Studie waren im Gesamtkollektiv für ein längeres Überleben und eine bessere lokale Kontrolle ein guter Allgemeinzustand (gemessen mit Hilfe des Karnofsky-Index) und das Vorliegen von nur wenigen intrazerebralen Metastasen signifikante Prognosefaktoren. Das Fehlen von extrazerebralen Metastasen war mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert, nicht aber mit einer besseren lokalen Kontrolle. Dieses Ergebnis lässt sich mit der in vielen Studien belegten Annahme vereinbaren, dass das Vorliegen extrazerebraler Metastasen die Überlebenszeit entscheidend limitiert. Ein Zusammenhang mit dem lokalen Erfolg der Ganzhirnbestrahlung besteht nicht.

In den Subgruppenanalysen variiert die Signifikanz der anderen von uns untersuchten Prognosefaktoren bei den verschiedenen Tumorentitäten.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens waren beim Nierenzellkarzinom nur der Karnofsky-Index und die RPA-Klasse signifikant. Ein längeres Gesamtüberleben war mit einem KPS ≥ 70 und den RPA-Klassen 1 und 2 assoziiert.

Ein besseres Gesamtüberleben bei Hirnmetastasen eines Kolorektalen Karzinoms war mit einem Karnofsky-Index von 70 oder höher, dem Vorliegen von 4 oder weniger Hirnmetastasen, der RPA-Klasse und dem Fehlen von extrazerebralen Metastasen assoziiert. Eine bessere lokale Kontrolle war ebenfalls mit einem Karnofsky-Index von ≥ 70 und dem Vorliegen von 4 oder weniger Metastasen verbunden. In der Literatur werden Prognosefaktoren für Patienten mit Hirnmetastasen eines Kolorektalen Karzinoms kontrovers diskutiert. Farnell et al. (32) und Alden et al. (1) fanden entsprechend der Daten der vorliegenden Arbeit eine längere Überlebenszeit bei Fehlen von extrazerebralen Metastasen und Vorliegen von nur wenigen Hirnmetastasen, im Gegensatz dazu sahen Tan et al. (91) die letztere Korrelation nicht. Hammoud et al. konnten keinen Zusammenhang von einem längeren Gesamtüberleben und dem Fehlen von extrazerebralen Metastasen zeigen (42). Kruser et al. zeigten in ihrer Studie gar ein längeres Überleben beim Vorliegen vieler ($N > 3$) zerebraler Metastasen (57), was keinen Sinn ergibt und eher auf Fehler im Studiendesign hinweisen dürfte. Schoeggel et al. wiesen in ihrer Studie (86) ein längeres Gesamtüberleben bei einem Karnofsky-Index von 70 oder höher nach, dieses Ergebnis stimmt mit dem der vorliegenden Arbeit überein.

Beim Malignen Melanom waren die Zahl der intrazerebralen Metastasen, die RPA-Klasse und das Fehlen von extrazerebralen Metastasen signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert, ein Ergebnis, welches sich mit diversen Beschreibungen aus der Literatur deckt (31, 40, 43, 62). Harrison et al. (43) fand darüber hinaus einen Zusammenhang mit dem Karnofsky-Index, welcher sich in der vorliegenden Arbeit nur in der univariaten Analyse zeigte.

Hinsichtlich der lokalen Kontrolle war bei allen drei Tumorarten nur die Zahl der intrazerebralen Metastasen ein signifikanter Prognosefaktor. Der Karnofsky-Index und die RPA-Klasse waren darüber hinaus beim Kolorektalen Karzinom signifikant.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse, weswegen das Risiko eines versteckten Selektionsbias besteht. Außerdem ist zu beachten, dass in den Subgruppenanalysen relativ kleine Fallzahlen vorlagen. Die Ergebnisse sollten in Form einer prospektiven, randomisierten Studie überprüft werden.

6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden zwei strahlentherapeutische Fraktionierungsschemata zur Ganzhirnbestrahlung von Patienten mit Hirnmetastasen wenig strahlensensibler Tumoren miteinander verglichen. Bei diesen Schemata handelt es sich um die Bestrahlung mit der allgemein üblichen Dosis von 30 Gy in 10 Fraktionen (N=99) und die Bestrahlung mit höheren Dosen von 40 Gy in 20 Fraktionen oder 45 Gy in 15 Fraktionen (N=65). Zusätzlich wurden 56 Patienten eingeschlossen, die mit 5x4 Gy bestrahlt wurden. Endpunkte waren das Gesamtüberleben und die lokale (intrazerebrale) Kontrolle. Untersucht wurden Patienten mit Hirnmetastasen eines Nierenzellkarzinoms, eines Kolorektalen Karzinoms und eines Malignen Melanoms. Über das Therapieschema hinaus wurden 7 weitere mögliche Prognosefaktoren für beide Endpunkte untersucht.

Die besten Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergab im Gesamtkollektiv die Bestrahlung mit 40 oder 45 Gy. Hinsichtlich der lokalen Kontrolle zeigte sich in der univariaten Analyse im Gesamtkollektiv ein Vorteil der Bestrahlung mit Dosen von 40 oder 45 Gy gegenüber der Standardbehandlung mit 30 Gy, in der multivariaten Analyse blieb die Signifikanz jedoch nicht bestehen. Der Therapieerfolg im Gesamtkollektiv sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch der lokalen Kontrolle war auch vom Karnofsky-Index, der Zahl der intrazerebralen Metastasen und der RPA-Klasse abhängig. Das Fehlen von extrazerebralen Metastasen war mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert, nicht aber mit einer besseren lokalen Kontrolle. Diese Prognosefaktoren müssen bei zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

In den Subgruppenanalysen für die drei Tumorentitäten wurden die Patienten, die mit 5x4 Gy bestrahlt wurden, nicht berücksichtigt. Vordringliches Ziel der Subgruppenanalysen war der Vergleich der Bestrahlung mit 30 Gy in 10 Fraktionen mit der Verabreichung höherer Dosen (40 oder 45 Gy).

In den Subgruppenanalysen bestätigte sich, dass Patienten von einer Therapie mit höheren Dosen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der lokalen Kontrolle profitieren. Lediglich beim Nierenzellkarzinom konnte das Therapieschema in der Multivarianzanalyse keine hinreichende Signifikanz für eine bessere lokale Kontrolle aufweisen, es zeigte sich aber ein starker Trend ($p=0,06$). Signifikante Prognosefaktoren waren darüber hinaus für das Gesamtüberleben der Karnofsky-

Index (Nierenzellkarzinom und Kolorektales Karzinom), die Zahl der intrazerebralen Metastasen (Malignes Melanom), die RPA-Klasse (Nierenzellkarzinom, Malignes Melanom, Kolorektales Karzinom) und das Fehlen von extrazerebralen Metastasen (Malignes Melanom, Kolorektales Karzinom). Für die lokale Kontrolle war bei allen drei Tumorarten die Zahl der intrazerebralen Metastasen ein signifikanter Prognosefaktor, der Karnofsky-Index und die RPA-Klasse waren zudem beim Kolorektalen Karzinom signifikant.

7. Literaturverzeichnis

1. Alden TD, Gianino JW, Saclarides TJ: Brain metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 39 (5), 541-5 (1996)
2. Amer MH, Al-Sarraf M, Baker LH, Vaitkevicius VK: Malignant melanoma and central nervous system metastases; incidence, diagnosis, treatment and survival. *Cancer* 42, 660-8 (1978)
3. Amichetti M, Lay G, Dessi M et al.: Results of whole brain radiotherapy in patients with brain metastases from colorectal carcinoma. *Tumori* 91 (2), 163-7 (2005)
4. Anderson WS, Moore LE, Ford E, Rigamonti D: Fatal Case of intracerebral hemorrhage during gamma knife treatment for metastases. *Clin Neurol Neurosurg* 110, 838-842 (2008)
5. Aprile G, Zanon E, Tuniz F et al.: Neurosurgical management and postoperative whole-brain radiotherapy for colorectal cancer patients with symptomatic brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 135, 451-7 (2009)
6. Asai A, Matsutani M et al.: Subacute Brain Atrophy after Radiation Therapy for Malignant Brain Tumor. *Cancer* 63, 1962-74 (1989)
7. Atkins MB, Sosman JA, Agarwala S, Logan T, Clark JI, Ernstoff MS, Lawson D, Dutcher JP, Weiss G, Curti B, Margolin KA: Temozolomide, thalidomide, and whole brain radiation therapy for patients with brain metastases from metastatic melanoma: a phase II Cytokine Working Group study. *Cancer* 113 (8), 2139-45 (2008)
8. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E et al: A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35 (1), 27-35 (1996)

9. Ballo MT, Ang KK. Malignant melanoma. In: Gunderson LL, Tepper JE. Clinical radiation Oncology (2nd edition). Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 865-877 (2007)
10. Barendsen GW: Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Phys* 8, 1981-97 (1982)
11. Bartelt S, Momm F, Weissenberger C, Lutterbach J: Patients with brain metastases from gastrointestinal tract cancer treated with whole brain radiation therapy: Prognostic factors and survival. *World J Gastroenterol* 10 (22), 3345-8 (2004)
12. Barth A, Wanek LA, Morton DL: Prognostic factors in 1521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 181 (3), 193-201 (1995)
13. Bhaskara A, Eng C. Bevacicunab in the treatment of a patient with metastatic colorectal carcinoma with brain metastases. *Clin Colorectal Cancer* 7, 65-8 (2008)
14. Batson O: The role of the vertebral veins in metastatic processes. *Ann Intern Med* 16, 38-45 (1942)
15. Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD et al.: Clinical radiobiology of malignant melanoma. *Radiother. Oncol.* 16: 169-82, 1989
16. Breneman JC, Warnick RE, Albright RE Jr et al: Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. Results of a single institution series. *Cancer* 79 (3), 551-7 (1997)
17. Bruce JN, Criscuolo GR, Merrill MJ et al.: Vascular permeability induced by protein product of malignant brain tumors: inhibition of dexamethasone. *J Neurosurg* 67, 880-4 (1987)

18. Cannady SB, Cavanaugh KA, Lee SY et al.: Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 58(1), 253-8 (2004)
19. Carella RJ, Gelber R, Hendrickson F et al.: Value of radiation therapy in the management of patients with cerebral metastases from malignant melanoma: Radiation Therapy Oncology Group Brain Metastases Study I and II. *Cancer* 45 (4), 679-83 (1980)
20. Cascino T, Leavegood J, Kemeny N, Posner J: Brain metastases from colon cancer. *J Neurooncol* 1, 203-209 (1983)
21. Chang DT, Amdur RJ, Morris CG, et al. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66, 1051-1055 (2006)
22. Choi KN, Withers HR, Rotman M: Metastatic melanoma in Brain. Rapid treatment or large dose fractions. *Cancer* 56(1), 10-5 (1985)
23. Conill C, Jorcano S, Domingo-Domenech J et al.: Whole brain irradiation and temozolomide based chemotherapy in melanoma brain metastases. *Clin Transl Oncol* 8 (4), 266-70 (2006)
24. Culine S, Bekradda M, Kramar A et al.: Prognostic factors for survival in patients with brain metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 83 (12), 2548-53 (1998)
25. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB: Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 29 (6), 789-96 (1989)
26. Decker DA, Decker VL, Kerskovic A, Cummings GD: Brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *Cancer Res* 48, 7310-3 (1988)

27. DiBiase SJ, Valicenti RK, Schultz D et al.: Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: support for dose escalation based on a biological model. *J Urol* 158, 746-9 (1997)
28. Drlicek M, Bodenteich A, Urbanitz S, Grisold W.: Immunohistochemical panel of antibodies in the diagnosis of brain metastases of the unknown primary. *Pathol Res Pract* 200 (10), 727-34 (2004)
29. Eichler AF, Loeffler JS: Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 12, 884-898 (2007)
30. Elhilali MM, Gleave M, Fradet Y et al.: Placebo-associated remissions in a multicentre, randomized, double-blind trial of interferon gamma-1b for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. The Canadian Urologic Oncology Group. *BJU Int* 86, 613-8 (2000)
31. Ellerhorst J, Strom E, Nardone E, McCutcheon I: Whole brain irradiation for patients with metastatic melanoma: a review of 87 cases. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 49 (1), 93-7 (2001)
32. Farnell GF, Buckner JC, Cascino TL et al.: Brain Metastases from colorectal carcinoma. The long term survivors. *Cancer* 78 (4), 711-6 (1996)
33. Fenig E, Eidelevich E, Njuguna E et al.: Role of radiation therapy in the management of cutaneous malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 22 (2), 184-6 (1999)
34. Flickenger JC, Kondziolka D, Lunsford LD et al: A multiinstitutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28, 797-802 (1994)
35. Gaspar L, Scott C, Rotman M et al.: Recursive Partitioning Analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys* 37 (4), 745-51 (1997)

36. Gay PC, Litchy WJ, Cascino TL: Brain metastasis in hypernephroma. *J Neurooncol* 5, 51-6 (1987)
37. Goyal LK, Suh JH, Reddy CA, Barnett GH: The role of whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery on brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47, 1007-12 (2000)
38. Grothey A, Sargent D: Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used in first line. *J Clin Oncol* 22, 1209-1214 (2004)
39. Grothey A, Sugrue M, Hedrick E et al: Association between exposure to bevacizumab (BV) beyond first progression (BBP) and overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (cCRC): results from a large observational study (BRiTE). *ASCO Annual meeting proceedings part I. J Clin Oncol* 25, 4036 (2007)
40. Gupta G, Robertson AG, MacKie RM: Cerebral metastases of cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 76 (2), 256-9 (1997)
41. Hagen NA, Cirrincione C, Thaler HT, DeAngelis LM: The role of radiation therapy following resection of single brain metastases from melanoma. *Neurology* 40, 158-60 (1990)
42. Hammoud MA, McCutcheon IE, Elsouki R et al: Colorectal carcinoma and brain metastasis: distribution, treatment and survival *Ann Surg Oncol* 3 (5), 453-63 (1996)
43. Harrison BE, Johnson JL, Clough RW, Halperin EC: Selection of patients with melanoma brain metastases for aggressive treatment. *Am J Clin Oncol* 26 (4), 354-7 (2003)

44. Hasegawa T, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from gastrointestinal tract cancer. *Surg Neurol* 60, 506-14 (2003)
45. Helgason HH, Mallo HA, Droogendijk H, et al. Brain metastases in patients with renal cell cancer receiving new targeted treatment. *J Clin Oncol* 36, 152-4 (2008)
46. Ikushima H, Tokuuye K, Sumi M, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48, 1389-93 (2000)
47. Isokangas OP, Muhonen T, Kajanti M, Pyrhönen S. Radiation therapy of intracranial malignant melanoma. *Radiotherapy and Oncology* 38, 139-44 (1996)
48. Jemal A, Siegel R, Ward E et al.: *Cancer Statistics 2007*. *CA Cancer J Clin* 57, 30-42 (2007)
49. Kaal ECA, Niel CGJH, Vech CJ: Therapeutic management of brain metastases. *Lancet Neurol* 4, 289-298 (2005)
50. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53, 457-481 (1958)
51. Karnowsky DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, editor. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia university press, 191-205 (1949)
52. Katz HR: The relative effectiveness of radiation therapy, corticosteroids, and surgery in the management of melanoma metastatic to the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7, 897-906 (1981)
53. Ko FC, Liu JM, Chen WS, et al. Risk and patterns of brain metastases in colorectal cancer: 27-year experience. *Dis Colon Rectum* 42, 1467-71 (1999)

- 54.Konefal JB, Emami B, Pilepich MV: Analysis of dose fractionation in the palliation of metastases from malignant melanoma. *Cancer* 61, 243-6 (1988)
- 55.Koutras AK, Krikelis D, Alexandrou N et al.: Brain metastasis in renal cell cancer responding to sunitinib. *Anticancer Res* 27, 4255-7 (2007)
- 56.Kouvaris JR, Miliadou A, Kouloulis VE, et al. Phase II study of temozolomide and concomitant whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases from solid tumors. *Onkologie* 30, 361-6 (2007)
57. Kruser TJ, Chao ST, Elson P et al.: Multidisciplinary Management of Colorectal Brain Metastases. A retrospective Study. *Cancer* 113 (1), 158-65 (2008)
- 58.Madajewicz S, Karakousis C, West CR, et al. Malignant melanoma brain metastases. Review of Roswell Park Memorial Institute experience. *Cancer* 53, 2550-2 (1984)
- 59.Maor MH, Frias AE, Oswald MJ: Palliative radiotherapy for brain metastases in renal carcinoma. *Cancer* 62, 1912-7 (1988)
- 60.Maraveyas S, Sgouros J, Upadhyay S, et al. Gemcitabine twice weekly as a radiosensitizer for the treatment of brain metastases in patients with carcinoma: a phase I study. *Br J Cancer* 92, 815-9 (2005)
- 61.Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, Kirkwood JM, Agarwala S, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int J. Radiation Oncology Biol Phys* 42 (3) 581-9 (1998)
- 62.Morris SL, Low SH, A'Hern RP et al.: A prognostic index that predicts outcome following palliative whole brain radiotherapy for patients with metastatic malignant melanoma. *British Journal of Cancer* 991, 829-33 (2004)

63. Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA et al.: Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *J Neurosurg* 91, 35-43 (1999)
64. Muacevic A, Siebels M, Tonn JC, Wowra B: Treatment of brain metastases in renal cell carcinoma: radiotherapy, radiosurgery, or surgery? *World J Urol* 23, 180-4 (2005)
65. Obrand DI, Gordon PH,: Incidence and patterns of recurrence following curative resection of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 40 (1), 15-24 (1997)
66. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al.: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322, 494-500 (1990)
67. Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, Moore RH: Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. *Am J Surg* 135, 807-10 (1978)
68. Payne BR, Pradsad D, Szeifert G et al.: Gamma surgery for intracranial metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg* 92, 760-5 (2000)
69. Posner JB: Management of brain metastases. *Rev Neurol (Paris)* 148, 477-87 (1999)
70. Posner J, Chernik N: Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol* 19, 579-92 (1978)
71. Pouessel D, Culine S. High frequency of intracerebral hemorrhage in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases treated with tyrosine kinase inhibitors targeting the vascular endothelial growth factor receptor. *Eur Urol* 53, 376-81 (2008)
72. Powell JW, Chung CT, Shah HR et al: Gamma knife surgery in the management of radioresistant brain metastases in high-risk patients with melanoma, renal cell carcinoma, and sarcoma. *J Neurosurg* 109, 122-8 (2008)

73. Rades D, Bohlen G, Dunst J, et al. Comparison of short-course versus long-course whole-brain radiotherapy in the treatment of brain metastases. *Strahlenther Onkol* 184, 30-5 (2008)
74. Rades D, Dunst J, Schild SE: A new scoring system to predicting the survival of patients treated with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *Strahlenther Onkol* 184 (5), 251-5 (2008)
75. Rades D, Kueter JD, Hornung D, et al. Comparison of stereotactic radiosurgery (SRS) alone and whole brain radiotherapy (WBRT) plus a stereotactic boost (WBRT+SRS) for one to three brain metastases. *Strahlenther Onkol* 184, 655-62 (2008)
76. Rades D, Pluemer A, Veninga T, Schild SE. Comparison of different treatment approaches for one to two brain metastases in elderly patients. *Strahlenther Onkol* 184, 565-71 (2008)
77. Redmond AJ, DiLuna ML, Hebert R et al.: Gamma Knife Surgery of the treatment of melanoma metastases: the effect of intratumoral hemorrhage on survival. *J Neurosurg* 109, 99-105, (2008)
78. Riede, U.-N: Uropoetisches System; Niere; Neoplastische Läsionen. In: Riede, U.-N., Schäfer, H.-E.: *Allgemeine und spezielle Pathologie*, 4. Auflage, 828-830, Thieme, Stuttgart (1999/2001)
79. Riede, U.-N., von Herbay, A., Schäfer, H.-E.: Digestorisches System; Dickdarm. In: Riede, U.-N., Schäfer, H.-E.: *Allgemeine und spezielle Pathologie*, 4. Auflage, 732-734, Thieme, Stuttgart (1999/2001)
80. Rofstad EK: Fractionation sensitivity (α/β ratio) of human melanoma xenografts. *Radiother Oncol* 33, 133-8 (1994)
81. Rofstad EK: Radiation biology of malignant melanoma. *Acta Radiol* 25, 1-10 (1986)

82. Rudermann NB, Hall TC: Use of glucocorticoides in the palliative treatment of metastatic brain tumors. *Cancer* 18, 298-306 (1965)
83. Sampson JH, Carter JH Jr, Friedmann AH, Seigler HF: Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 88 (1), 11-20 (1998)
84. Sato H, Tsuchiya A, Nomizu T et al: The neurosurgical management of brain metastases from colorectal cancer: a report of three cases. *Surg Today* 23 (7), 639-43 (1993)
85. Sause WT, Cooper JS, Rush S et al.: Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20 (3), 429-32 (1991)
86. Schoeggel A, Kitz K, Reddy M, Zauner C. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 17, 150-5 (2002)
87. Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HA et al: Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney and lung and melanoma. *Cancer* 94 (10), 2698-705 (2002)
88. Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD: Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and tumor control. *J Neurosurg* 98, 342-9 (2003)
89. Sundermeyer ML, Meropol NJ, Rogatko A et al: Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 5 (2), 108-13 (2005)
90. Tan WS, Ho KS, Eu HW. Brain metastases in colorectal cancers. *World J Surg* 33 (4), 817-21 (2009)

91. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47, 13-47 (2000)
92. Thibault F, Billemonet B, Rixe O. Regression of brain metastases of renal cell carcinoma with antiangiogenic therapy. *J Neurooncol* 86, 243-4 (2008)
93. Vogelbaum MA, Suh JH: Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 24, 1289-94 (2006)
94. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, Hartveit F, Moberg I, Eder M et al: Hematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necroscopies. *J Pathol* 150, 195-203 (1986)
95. Wen PY, Black PM, Loeffler JS: Metastatic brain cancer. In: DeVita V, Hellmann S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams and Wilkins, 2655-70 (2001)
96. Wronski M, Arbit E: Resection of brain metastases from colorectal carcinoma in 73 patients. *Cancer* 85 (8), 1677-85 (1999)
97. Wronski M, Arbit E, Coit D, Galicich JH: Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 82 patients (abstract). *Proceedings of the Society of Surgical Oncology*, Boston (1995)
98. Wronski M, Arbit E, Russo P, Galicich JH: Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients. *Urology* 47, 187-93 (1996)
99. Wronski M, Maor MH, Davis BJ et al.: External radiation of brain metastases from renal cell carcinoma: a retrospective study of 119 patients from the M.D. Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37(4), 753-9 (1997)
100. Yu C, Chen J, Apuzzo M et al.: Metastatic Melanoma To The Brain: Prognostic Factors After Gamma Knife Radiosurgery. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 52 (5), 1277-87 (2002)

- 101.Ziegler JC, Cooper JS: Brain metastases from malignant melanoma: convention vs. high-dose-per-fraction radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12 (10), 1839-42 (1986)
- 102.Zorilla M, Alonso V, Herrero A et al.: Brain metastases from colorectal carcinoma. *Tumori* 87 (5), 332-4 (2001)

8. Abkürzungslegende

WBRT-Ganzhirnbestrahlung (Whole Brain Radiotherapy)

RCC-Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma)

CRC-Kolorektales Karzinom (Colorectal Carcinoma)

MM-Malignes Melanom

BED-Biologisch-aktive Dosis (biologically effective dose)

9. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Dirk Rades ganz herzlich für die Überlassung dieses Promotionsthemas und die immer sehr freundliche und ausgesprochen gute Betreuung und Unterstützung.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Jürgen Dunst als Chefarzt der Klinik für Strahlentherapie und allen Mitarbeitern der Klinik, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Professor Steven E. Schild, MD, der mich bei den statistischen Analysen sehr unterstützt hat.

Ich möchte auch meiner Familie danken -ganz besonders meinem Mann, ohne den ich diese Arbeit nie begonnen hätte.

10. Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name	Christine Heisterkamp
Geboren	am 10.5.1981 in Meppen
Familienstand	verheiratet
Wohnhaft	Am Park 41, 23942 Dassow

SCHULLAUFBAHN

1987-2000	Grundschule und Orientierungsstufe Twist dann Windthorst-Gymnasium Meppen Abschluss: Abitur mit der Gesamtnote 1,6
-----------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

STUDIUM

10/2000-10/2006	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena Abschluss: Ärztliche Prüfung mit der Gesamtnote 2,5
23.11.2006	Approbation als Ärztin

BERUFSERFAHRUNG

1/2007-heute	Assistenzärztin in Weiterbildung in den AMEOS Klinika für Psychiatrie und Psychotherapie/ Forensische Psychiatrie und Psychotherapie Neustadt/Holstein
--------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

DISSERTATION

Datenerhebung und Abfassung von September 2008 bis Juli 2010

VERÖFFENTLICHUNGEN

1. Heisterkamp C, Haatanen T, Schild SE, Rades D: Dose Escalation in Patients Receiving Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastasis from Colorectal Cancer. *Strahlenther Onkol* 186 70-5 (2010)
 2. Rades D, Heisterkamp C, Huttenlocher S, Bohlen G, Dunst J, Haatanen T, Schild SE: Dose Escalation of Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases from Melanoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 77 (2) 537-41 (2010)
 3. Rades D, Heisterkamp C, Schild SE: Do Patients Receiving Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases from Renal Cell Carcinoma benefit from Escalation of the Radiation Dose? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* in press
-