

Diplomarbeit

**Therapieergebnisse nach postoperativer
Hochpräzisionsbestrahlung (Stereotaxie) bei
isolierten Hirnmetastasen**

eingereicht von

Magdalena Sophie Würzl

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie Graz

unter der Anleitung von

Assoz. Prof.ⁱⁿ PDⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Langsenlehner

Univ. FA Priv.-Doz. Dr. Partl

Graz, 29.01.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 29.01.2025

Magdalena Würzl eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Assoz. Prof.ⁱⁿ PDⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Langsenlehner bedanken, welche mich während des gesamten Prozesses der Erstellung dieser Arbeit unterstützt hat und deren bedeutenden Ratschläge mir immer gut weitergeholfen haben. Vielen Dank auch an meinen Zweitbetreuer Univ. FA Priv.-Doz. Dr. Partl für seine Unterstützung.

Zudem möchte ich mich bei meinen Eltern und bei meiner Schwester bedanken, die mich während meiner Studienzeit immer unterstützt haben und mir weitergeholfen haben. Danke dafür, dass ihr mir immer zur Seite gestanden seid.

Zuletzt möchte ich meinem Freund Thomas danken, für seine Geduld, seine Hilfsbereitschaft und seine wertvollen Anregungen während der Erstellung dieser Arbeit. Du hast mir zudem den nötigen Ausgleich und Zeit zum Entspannen gegeben, vielen Dank, dass du immer an meiner Seite bist.

Zusammenfassung

Einführung: Eine geeignete Therapiemethode zur raschen Druckentlastung und Histologiegewinnung bei isolierten Hirnmetastasen stellt die operative Resektion dar. Ein wesentlicher Nachteil der operativen Therapie besteht jedoch in der niedrigen Lokalkontrollrate, welche bei ca. 54% liegt. Eine Verbesserung der Lokalkontrolle ist durch eine hochpräzise Bestrahlung der Resektionshöhle möglich. In der vorliegenden Studie wurden Therapieergebnisse und prognostische Faktoren nach postoperativer stereotaktischer Bestrahlung von isolierten Hirnmetastasen untersucht. (1)

Methodik: In diese retrospektive Studie wurden insgesamt 107 PatientInnen, welche von 01/2010 bis 12/2021 eine postoperative stereotaktische Radiotherapie (SRT) der Resektionshöhle von isolierten Hirnmetastasen an der Univ. Klinik für Strahlentherapie-Radioonkologie Graz erhielten, eingeschlossen. Das Auftreten von cerebralen Rezidiven innerhalb und außerhalb des Bestrahlungsfeldes sowie das krebsspezifische Überleben wurden als klinische Endpunkte definiert. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von Cox-Regressionsanalysen. (1)

Ergebnisse: Während eines medianen Follow-up von 16 Monaten traten 24 cerebrale Rezidive innerhalb (22.4%) und 19 Rezidive außerhalb (17.8%) des Bestrahlungsfeldes auf, 19 PatientInnen (17.8%) waren verstorben. (1) Bezogen auf die Entstehung eines cerebralen Rezidivs erwiesen sich die Laborwerte AST (HR 1.008, 95% KI 1.001-1.015; p=0.025) und ALT (HR 1.006, 95% KI 1.006-1.010; p=0.021) sowie die Primärtumorart Lungentumor (HR 2.062, 95% KI 1.023-4.152; p=0.043) als statistisch signifikant. Hinsichtlich eines cerebralen Rezidivs außerhalb des Bestrahlungsfeldes zeigte sich ein geringeres Risiko bei primär metachroner cerebraler Metastasierung (HR 0.350, 95% KI 0.138-0.888; p=0.027) und ein höheres Risiko bei Vorliegen von Lungentumoren (HR 2.363, 95% KI 0.915-6.105; p=0.076) als Primärtumorentität. Hinsichtlich des krebsspezifischen Überlebens konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit prätherapeutischer Neutrophilenzahl (HR 1.082, 95% KI 1.036-1.130; p<0.001), Lymphozytenzahl (HR 0.437, 95% KI 0.197-0.967; p=0.041) sowie NLR (HR 1.095, 95% KI 1.040-1.152;

p=0.001) festgestellt werden. Zudem zeigten gynäkologische Tumore (HR 2.847, 95% KI 0.943-8.680; p=0.066) und der Laborwert PLR (HR 1.004, 95% KI 1.000-1.008; p=0.051) bezogen auf das krebsspezifische Überleben eine statistische Relevanz. (1)

Schlussfolgerung: Lungentumore sowie die Laborwerte AST und ALT zeigten sich in dieser Studie als statistisch signifikant bezogen auf die Entstehung eines cerebralen Rezidivs. Zudem scheinen das synchrone Auftreten von cerebralen Metastasen aber auch Lungentumore als Primärtumorentität einen prognostischen Faktor bezogen auf die Entstehung eines cerebralen Rezidivs außerhalb des Bestrahlungsfeldes nach postoperativer stereotaktischer Bestrahlung der Resektionshöhle darzustellen. Darüber hinaus erwiesen sich prätherapeutische inflammatorische Parameter, bezogen auf das krebsspezifische Überleben, als statistisch signifikant, was bei der Durchführung zukünftiger Studien in Betracht gezogen werden kann. (1)

Schlüsselwörter: Hirnmetastasen, postoperative stereotaktische Bestrahlung, prognostische Faktoren, cerebrales Rezidiv, krebsspezifisches Überleben

Abstract

Introduction: Surgical resection is a suitable treatment method for rapid pressure relief and histological acquisition of isolated brain metastases. However, a major disadvantage of the surgical variant is the low local control rate, which is approximately 54%. High-precision irradiation of the resection cavity improves local control. In the present study, treatment results and prognostic factors after postoperative stereotactic radiotherapy of isolated brain metastases were investigated. (1)

Methods: This retrospective study included a total of 107 patients, who received postoperative stereotactic radiotherapy of the resection cavity of isolated brain metastases at the Department of Therapeutic Radiology and Oncology Graz from 01/2010 to 12/2021. The occurrence of cerebral recurrences inside and outside the radiation field and cancer-specific survival were defined as clinical endpoints. The statistical evaluation included Cox-regression-analyses. (1)

Results: During a median follow-up of 16 months, 24 cerebral recurrences occurred inside (22.4%) and 19 recurrences outside (17.8%) the radiation field, 19 patients (17.8%) had died. (1) Regarding the development of cerebral recurrence, we detected a statistically significant correlation with the laboratory values AST (HR 1.008, 95% CI 1.001-1.015; p=0.025) and ALT (HR 1.006, 95% CI 1.006-1.010; p=0.021) as well as with the primary tumour type lung tumour (HR 2.062, 95% CI 1.023-4.152; p=0.043). Furthermore, there was a lower risk of cerebral recurrence outside the radiation field with primary metachronous cerebral metastasis (HR 0.350, 95% CI 0.138-0.888; p=0.027) and an increased risk with lung tumours (HR 2.363, 95% CI 0.915-6.105; p=0.076) as primary tumour type. Regarding cancer-specific survival, there was a statistically significant association with pre-therapeutic neutrophil count (HR 1.082, 95% CI 1.036-1.130; p<0.001), lymphocyte count (HR 0.437, 95% CI 0.197-0.967; p=0.041) and NLR (HR 1.095, 95% CI 1.040-1.152; p=0.001). In addition, gynaecological tumours (HR 2.847, 95% CI 0.943-8.680; p=0.066) and the laboratory value PLR (HR 1.004, 95% CI 1.000-1.008; p=0.051) showed statistical relevance in relation to cancer-specific survival. (1)

Conclusion: In this study, lung tumours as well as the laboratory values AST and ALT were found to be statistically significant in relation to the development of cerebral recurrence. In addition, the synchronous occurrence of cerebral metastases but also the primary tumour entity of lung tumours appear to be prognostic factors regarding cerebral recurrence outside the radiation field after postoperative stereotactic radiation of the resection cavity. In addition, a significant correlation between cancer-specific survival and pre-therapeutic inflammatory parameters was found, which may be considered for future risk assessments. (1)

Key Words: brain metastases, postoperative stereotactic radiotherapy, prognostic factors, cerebral recurrence, cancer-specific survival

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagungen	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	VI
Inhaltsverzeichnis	VIII
Glossar und Abkürzungen	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
1 Einleitung	5
1.1 Zentralnervensystem anatomische Grundlagen	5
1.1.1 Lateralansicht Gehirn	6
1.1.2 Basalansicht Gehirn	7
1.1.3 Medianansicht Gehirn	8
1.2 Hirntumore	9
1.3 Hirnmetastasen	10
1.3.1 Epidemiologie	10
1.3.2 Primärtumore	11
1.3.3 Makroskopische Morphologie von Hirnmetastasen	13
1.3.4 Klinik	13
1.3.5 Diagnostik	14
1.4 Therapieoptionen von Hirnmetastasen	16
1.4.1 Symptomatische Behandlung	18
1.4.2 Neurochirurgische Resektion	19
1.4.3 WBRT Ganzhirndurchflutung	19

1.4.4	Stereotaktische Radiotherapie	21
1.5	Prognose und Überleben	23
1.6	Strahlentherapie.....	24
1.6.1	Strahlenbiologie	24
1.6.2	Fraktionierung	26
1.6.3	Bestrahlungsplanung und Durchführung einer Bestrahlung.....	27
1.6.4	Bestrahlungstechniken.....	29
1.6.5	Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....	32
2	Fragestellung	34
3	Zielsetzung.....	35
4	Material und Methoden.....	36
4.1	Studiendesign	36
4.2	PatientInnenkollektiv	36
4.3	PatientInnendaten	37
4.4	Statistische Analysen	38
5	Ergebnisse	39
5.1	Studienkollektiv	39
5.1.1	Geschlecht und Alter.....	39
5.1.2	Primärtumorart.....	40
5.1.3	Metastasierung	41
5.1.4	Operationsradikalität	45
5.1.5	Allgemeinzustand vor der Strahlentherapie	45
5.1.6	Laborparameter vor der Strahlentherapie	46
5.2	Postoperative Strahlentherapie.....	48
5.3	Therapieergebnisse	48
5.4	Analyse von Prognosefaktoren in Bezug auf die primären Endpunkte ..	49

5.4.1	Univariate Analysen	49
5.4.2	Multivariate Analysen	58
6	Diskussion	60
7	Literatur	68

Glossar und Abkürzungen

%	Prozent
3DCRT	Dreidimensionale konformale Strahlentherapie
ALT	Alanin Aminotransferase
AST	Aspartat Aminotransferase
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
CA	Karzinom
cm ³	Kubikcentimeter
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTV	Clinical target volume
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQD2-Wert	Äquivalentdosis in 2-Gy-Fraktionen
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie
fl	Femtoliter
FSRT	Fractionated stereotactic radiotherapy
GTV	Gross tumor volume
Gy	Gray
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Status

LDH	L-Lactatdehydrogenase
LINAC	Linearbeschleuniger
MPV	Mittleres Thrombozytenvolumen
MRT	Magnetresonanztomographie
NCC	Nierenzellkarzinom
NLR	Neutrophil-lymphocyte ratio
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
OR	Organs at risk
PET-CT	Positronenemissionstomographie- Computertomographie
PLR	Platelets-lymphocyte ratio
PTV	Planning target volume
RPA-Klassifikation	Recursive Partitioning Analysis Classification
SRS	Stereotactic radiosurgery
SRT	Stereotaktische Radiotherapie
TNM	Tumor-Nodes-Metastasen
VMAT	Volumetric modulated arc therapy
WBRT	Whole brain radiotherapy
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
α	Alpha
β	Beta

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Abschnitte des Gehirns (3)	5
Abbildung 2: Lappen der Großhirnrinde (4)	6
Abbildung 3: Basalansicht Gehirn (3)	7
Abbildung 4: Mediananschnitt Gehirn (3)	9
Abbildung 5: GTV, CTV und PTV schematisch dargestellt (54)	30
Abbildung 6: Altersverteilung.....	39
Abbildung 7: Verteilung der Geschlechter	40
Abbildung 8: Primärtumorentitäten in Prozent (%)	41
Abbildung 9: Lokalisation cerebraler Metastasen in Prozent (%)	43
Abbildung 10: Lokalisation nicht-cerebraler Metastasen in Prozent (%).....	44
Abbildung 11: ECOG-Status.....	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hirnnerven (3).....	8
Tabelle 2: Häufigkeiten der Primärtumore (6).....	11
Tabelle 3: Häufigkeiten der Metastasierung ins ZNS in Prozent (%) nach Primärtumoren (6)	12
Tabelle 4: RPA-Klassen (14, 17).....	18
Tabelle 5: Karnofsky-Performance-Score in Prozent und ECOG-Score 0-5 (15)...	23
Tabelle 6: 1-Jahres-Überlebensraten (14).....	24
Tabelle 7: verschiedene Fraktionierungen und die entsprechenden EQD2-Werte (41, 45–48)	27
Tabelle 8: Primärtumorarten.....	41
Tabelle 9: Metastasierungsmuster der Primärtumoren.....	42
Tabelle 10: Lokalisation cerebraler Metastasen	42
Tabelle 11: Lokalisation nicht-cerebraler Metastasen	44
Tabelle 12: ECOG-Status.....	45
Tabelle 13: Verteilung der Laborparameter	47
Tabelle 14: Anzahl und prozentuelle Anteile an Rezidiven und verstorbenen PatientInnen	49
Tabelle 15: univariate Analyse // cerebrales Rezidiv	51
Tabelle 16: univariate Analyse Laborparameter // cerebrales Rezidiv.....	51
Tabelle 17: univariate Analyse // Lokalrezidiv im Bestrahlungsfeld	53
Tabelle 18: univariate Analyse Laborparameter // Lokalrezidiv im Bestrahlungsfeld	53
Tabelle 19: univariate Analyse // Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsbereichs ..	54
Tabelle 20: univariate Analyse Laborparameter // Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsbereichs.....	55
Tabelle 21: univariate Analyse // krebsspezifisches Überleben.....	57
Tabelle 22: univariate Analyse Laborparameter // krebsspezifisches Überleben .	57
Tabelle 23: multivariate Analyse // cerebrales Rezidiv	58
Tabelle 24: multivariate Analyse // Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsbereichs	59
Tabelle 25: multivariate Analyse // krebsspezifisches Überleben.....	59

1 Einleitung

1.1 Zentralnervensystem anatomische Grundlagen

Das Zentralnervensystem (ZNS) gliedert sich in 2 Abschnitte: das Gehirn (Encephalon) und das Rückenmark (Medulla spinalis). (2) Strukturell sowie funktionell sind Gehirn und Rückenmark miteinander verbunden. Das ZNS ist im Bereich des Gehirns durch den Schädelknochen geschützt. Im Bereich des Rückenmarks bildet die Wirbelsäule einen knöchernen Schutz. Zudem ist das ZNS von Hirn- und Rückenmarkshäuten (Meningen) umgeben und in eine Flüssigkeit eingebettet, diese wird als Liquor cerebrospinalis bezeichnet und dient als Schutz und weiche Polsterung in der knöchernen Hülle. Der Liquor cerebrospinalis befindetet sich zudem in einem Hohlraumsystem, dem Ventrikelsystem, im Inneren des ZNS. (3)

Im Folgenden sind die verschiedenen Abschnitte des Gehirns aufgelistet:

1. Medulla oblongata (verlängertes Mark)
2. Pons (Brücke)
3. Mesencephalon (Mittelhirn)
4. Diencephalon (Zwischenhirn)
5. Cerebellum (Kleinhirn)
6. Telencephalon (Großhirn oder Endhirn) (3)

In Abbildung 1 sind die einzelnen Abschnitte des Gehirns graphisch dargestellt.

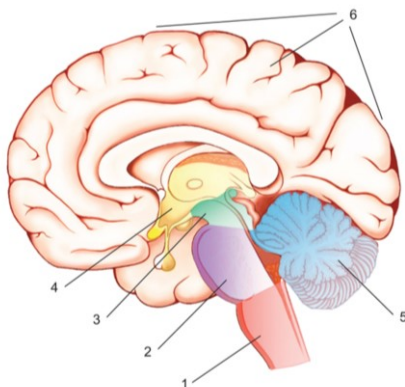


Abbildung 1: Abschnitte des Gehirns (3)

Direkt anschließend an das Großhirn befindet sich der Hirnstamm mit seinen drei Abschnitten:

1. Medulla oblongata
2. Pons
3. Mesencephalon (3)

Man unterscheidet die äußere, graue Substanz in der Großhirnrinde des Gehirns von der inneren, weißen Substanz. Im Rückenmark ist es genau umgekehrt, hier befindet sich die graue Substanz innen und bildet eine schmetterlingsförmige Struktur, die weiße Substanz umgibt die graue Struktur. Grundsätzlich handelt es sich bei der grauen Substanz um eine Ansammlung von Nervenzellkörpern und bei der weißen Substanz um Axone mit umgebenden Gliazellen. Im ZNS handelt es sich bei der weißen Substanz um Bahnen, während die graue Substanz die Rinde des Gehirns und zusätzlich Kernformationen bildet. (2)

1.1.1 Lateralansicht Gehirn

Grundsätzlich lässt sich die Großhirnhemisphäre in folgende Bereiche unterteilen (siehe auch Abbildung 2):

1. Frontallappen (Lobus frontalis)
2. Parietallappen (Lobus parietalis)
3. Okzipitallappen (Lobus occipitalis)
4. Temporallappen (Lobus temporalis) (3)

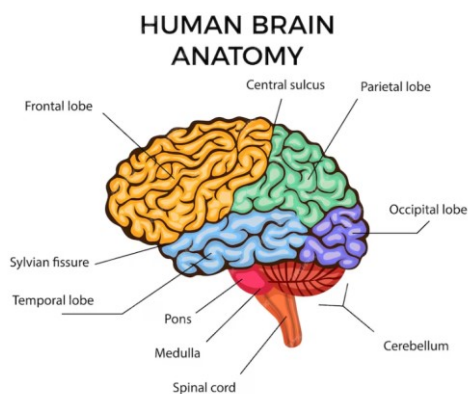


Abbildung 2: Lappen der Großhirnrinde (4)

Das Großhirn besteht aus der oberflächlich gelegenen Großhirnrinde (Cortex cerebialis), welche anhand von Furchen (Sulci) zergliedert wird. Diese Furchen trennen wiederum einzelne Großhirnwindungen (Gyri) voneinander. Wichtige Furchen sind der Sulcus centralis (Trennung von Frontal- und Parietallappen) und der Sulcus lateralis (Trennung des Temporallappens von Parietal- und Frontallappen). (3)

1.1.2 Basalansicht Gehirn

Von basal aus sind folgende Abschnitte des Gehirns sichtbar (siehe auch Abbildung 3):

- Linker und rechter Frontallappen¹ des Großhirns mit der mittig gelegenen Fissura longitudinalis cerebri², welche die beiden Lappen voneinander trennt
- Teile der Temporallappen³ bds.
- Kleinhirnhemisphäre⁴ bds. und mittig gelegener Kleinhirnwurm⁵
- Hirnstamm mit Medulla oblongata⁶ und Pons⁷
- Hirnschenkel⁸ (Crura cerebri) des Mittelhirns
- Zwischenhirn: Corpora mammillaria⁹, Hypophyse¹⁰, Hypothalamus, Chiasma opticum¹¹
- Tractus olfactorius¹² mit Bulbus olfactorius¹³
- Ursprünge der Hirnnerven II-XII (3)

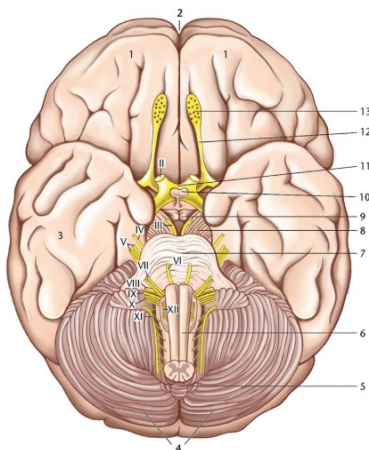


Abbildung 3: Basalansicht Gehirn (3)

Eine Auflistung der Hirnnerven ist in Tabelle 1 aufgezeigt:

Hirnnerv	Bezeichnung
I	N. olfactorius
II	N. opticus
III	N. oculomotorius
IV	N. trochlearis
V	N. trigeminus
VI	N. abducens
VII	N. facialis
VIII	N. vestibulocochlearis
IX	N. glossopharyngeus
X	N. vagus
XI	N. accessorius
XII	N. hypoglossus

Tabelle 1: Hirnnerven (3)

1.1.3 Medianansicht Gehirn

In der Medianansicht des Gehirns sind folgende Strukturen zu erkennen (siehe auch Abbildung 4):

- Balken¹ (Corpus callosum): dieser ist von vorne nach hinten laufend und bildet eine Verbindung zwischen den beiden Großhirnhemisphären.
- Gyrus cinguli²: dieser befindet sich über dem Balken.
- Fornix³: es handelt sich um einen großen Fasertrakt, der unter dem Balken verläuft.
- III. Ventrikel⁴ und Plexus choroideus⁵: der III. Ventrikel gehört zum Zwischenhirn und stellt eine Trennung der beiden Zwischenhirnhälften dar. Der Plexus choroideus produziert Liquor.
- Weitere Teile des Zwischenhirns: Chiasma opticum⁶, Infundibulum⁷ (=Hypophysenstiel) und Hypophyse⁸, Corpus mammillare⁹, Epiphyse¹⁰

- Mittelhirn¹¹ mit Aqueductus mesencephali¹²: der Aqueductus mesencephali bildet die Verbindung zwischen III. und IV. Ventrikel und ist ebenfalls mit Liquor gefüllt.
- Vierhügelplatte¹³ (Lamina tecti) des Mittelhirns
- IV. Ventrikel¹⁴: zwischen Kleinhirn und Pons bzw. Medulla oblongata¹⁶
- Pons¹⁵
- Kleinhirn mit oberem¹⁷ und unterem Kleinhirnsegel¹⁸ (3)

Die ersten beiden Ventrikel befinden sich im Bereich der Großhirnhemisphären, daher sind sie im Medianschnitt des Gehirns nicht ersichtlich. (3)

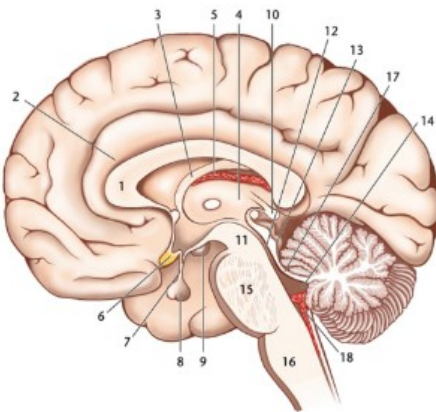


Abbildung 4: Mediananschnitt Gehirn (3)

1.2 Hirntumore

Als Hirntumore werden jene Neoplasien bezeichnet, welche sich intrakraniell befinden. Hierbei kann man primäre Hirntumore von sekundär entstandenen Hirntumoren (Hirnmetastasen) unterscheiden. Primäre Hirntumore entstehen direkt aus dem Gewebe des Gehirns (Nervenzellen, Gliazellen) oder der dem Hirn angrenzenden Strukturen wie Hirnhäute oder Hirnnerven. Hirnmetastasen haben ihren Ursprung außerhalb des Gehirns und siedeln sich durch Metastasierung im Gehirn an. Diese kommen häufiger vor als primäre Hirntumore. (5)

1.3 Hirnmetastasen

Hirnmetastasen lassen sich je nach Anzahl in folgende Gruppen einteilen:

- solitäre Metastasen
- singuläre Metastasen
- und multiple Metastasen. (6)

Als solitäre Metastase bezeichnet man das Vorkommen einer einzigen Metastase im Gehirn. Bei der singulären Metastase befindet sich ebenfalls nur eine Metastase im Gehirn, jedoch auch Metastasen in anderen Organsystemen des Körpers. Multiple Metastasen sind mehrere im Gehirn auftretende Metastasen. (6)

1.3.1 Epidemiologie

Die häufigste Art von bösartigen Hirntumoren sind isolierte oder multiple Hirnmetastasen von soliden Tumoren, diese kommen um das 10-Fache häufiger vor als primäre Hirntumoren. (5, 7, 8) Die Inzidenz von Hirnmetastasen liegt bei 20/100.000/Jahr und ist aufgrund einer zunehmenden Besserung der Primärtumorkontrolle sowie der Diagnosemöglichkeiten weiterhin steigend. (6, 9) Bei mehr als 25% der PatientInnen, welche an einer systemischen Tumorerkrankung leiden, treten Hirnmetastasen auf. (9) Die Häufigkeit von Hirnmetastasen unter allen Tumorentitäten variiert sehr stark, laut der Studie von Barnholtz-Sloan et al. beträgt die Häufigkeit der Hirnmetastasen hierbei ca. 9-10%. (10) Hirnmetastasen können in allen Arealen des Gehirns auftreten, am häufigsten sind sie subkortikal (unterhalb des Kortex) gelegen. (5) Sehr selten kommt es vor, dass Metastasierungen ins Rückenmark auftreten. (11)

Die Zahl der diagnostizierten Hirnmetastasen in den letzten Jahren lässt sich einerseits durch die verlängerte Lebenserwartung der Bevölkerung erklären. Zudem ist die Behandlung der jeweiligen Primärtumoren verbessert worden, vor allem durch die Verbesserung der medikamentösen Systemtherapie, welche möglicherweise im ZNS weniger gut anschlägt. Ein weiterer Faktor, welcher die Inzidenz von Hirnmetastasen beeinflusst, ist die verbesserte Bildgebung und die

damit einhergehende verbesserte Diagnostik asymptomatischer Hirnmetastasen. (11, 12)

1.3.2 Primärtumore

Die jeweiligen Häufigkeiten der Primärtumore von Hirnmetastasen sind in Tabelle 2 aufgezeigt. Hierbei liegt das Bronchialkarzinom mit ca. 50% vorne, gefolgt von Mammakarzinomen mit ca. 20%, gastrointestinalen Karzinomen mit ca. 8%, Melanomen mit ca. 6%, urogenitalen Karzinomen mit ca. 6% und unbekanntem Primärtumoren mit ca. 10%. (6)

Primärtumor	Häufigkeit in Prozent (%)
Bronchialkarzinom	50%
Mammakarzinom	20%
Gastrointestinales Karzinom	8%
Malignes Melanom	6%
Urogenitales Karzinom	6%
Unbekannter Primärtumor	10%

Tabelle 2: Häufigkeiten der Primärtumore (6)

Die jeweiligen Häufigkeiten der Wahrscheinlichkeit einer Hirnmetastasierung der Primärtumore in Prozent als auch die jeweiligen möglichen Metastasierungsmuster dieser Tumorentitäten sind in Tabelle 3 abgebildet. Das Risiko einer ZNS-Metastasierung ist bei einem kleinzelligen Bronchialkarzinom mit 40% am größten, darauf folgt das Maligne Melanom mit 40%. Bei einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom kommt es bei 30% zu einer Bildung von ZNS-Metastasen, bei dem Mammakarzinom und bei urogenitalen Tumorentitäten bei 20%. Gastrointestinale Karzinome und Lymphome bilden zu 5% Hirnmetastasen aus und bei Leukämien kommt es sehr selten zu einer Metastasierung ins ZNS. Bei den Primärtumoren Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Malignes Melanom und urogenitales Karzinom ist ein Metastasierungsmuster im gesamten Hirnparenchym möglich. Bei gastrointestinalen Tumoren ist die Lage der Hirnmetastasen sehr

häufig infratentoriell, bei Leukämien und Lymphomen ist die Tumorzellausbreitung oft im Bereich der weichen Hirnhäute zu finden. (6)

Primärtumor	Häufigkeit Hirnmetastasen in Prozent (%)	Metastasierungsmuster
Bronchialkarzinom	kleinzellig 40% nicht-kleinzellig 30%	gesamtes Hirnparenchym
Mammakarzinom	20%	gesamtes Hirnparenchym
Malignes Melanom	40%	gesamtes Hirnparenchym, Einblutungen
Urogenitales Karzinom	20%	gesamtes Hirnparenchym
Gastrointestinales Karzinom	5%	häufig infratentoriell
Leukämien	sehr selten	leptomeningeal
Lymphome	ca. 5%	Parenchym und leptomeningeal

Tabelle 3: Häufigkeiten der Metastasierung ins ZNS in Prozent (%) nach Primärtumoren (6)

Falls der Verdacht einer Metastasierung ins ZNS besteht, bei dem Patienten/bei der Patientin jedoch noch keine Tumorerkrankung diagnostiziert worden ist, ist die Suche nach dem Primärtumor erforderlich. Das wichtigste Tool für die Primärtumorsuche ist die Durchführung einer Ganzkörper FDG-PET/CT Untersuchung. Zudem soll eine allgemeine körperliche Untersuchung am Patienten/an der Patientin durchgeführt werden inklusive gynäkologischer Untersuchung bei Frauen, Hämooccult-Test im Stuhl und Screening auf ein Malignes Melanom. Es können auch bestimmte Tumormarker im Blut bestimmt werden, diese sind jedoch primär zur Verlaufskontrolle hilfreich. (6)

Vor dem Beginn einer onkologischen Therapie und ohne das Auffinden eines Primärtumors ist die histologische Abklärung der Raumforderung im Gehirn notwendig, entweder durch chirurgische Resektion oder anhand einer Biopsie. Dadurch lässt sich eine Hirnmetastase von möglichen Differentialdiagnosen wie z.B. primäre Hirntumoren oder Abszesse unterscheiden. Im Rahmen der histologischen Untersuchung können auch immunhistochemische Untersuchungen zum Einsatz kommen und bei der Diagnosestellung hilfreich sein. (6)

1.3.3 Makroskopische Morphologie von Hirnmetastasen

Makroskopische Erkennungszeichen einer isolierten oder mehrerer Hirnmetastasen sind folgende: scharfe Abgrenzung zum umliegenden Gewebe, meist runde Form des Tumors, häufig mit zentral ausgebildeter Nekrose. Es kann auch vorkommen, dass die Hirnmetastase diffus in die umliegenden weichen Hirnhäute hineinwächst und Tumorzellen in den Liquor cerebrospinalis gelangen. Die Einwanderung in die Hirnhäute wird als Meningeosis neoplastica bezeichnet. (5)

1.3.4 Klinik

Die Entwicklung der Symptome von Hirnmetastasen findet normalerweise schleichend in einem Zeitintervall von Wochen oder Monaten statt, sehr selten kommt es zu einer akuten Ausbildung von Symptomen innerhalb von wenigen Tagen. (13) Die Symptome von Hirnmetastasen werden nicht selten vom perifokal ausgebildeten Ödem und nicht vom Tumor selbst verursacht. (5) Generell sind Symptome von Hirnmetastasen von der jeweiligen Lokalisation abhängig und sehr unspezifisch bzw. sind diese häufig mild ausgeprägt. (14)

Bei bis zu 50% der PatientInnen treten typischerweise morgendliche Kopfschmerzen auf. (14) Die Symptome können einerseits im Rahmen einer diffusen Hirnschädigung auftreten, welche sich durch das Auftreten von Hirndruckzeichen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen bzw. durch die Ausbildung einer Stauungspapille oder einer demenziellen Hirnentwicklung zeigt. Andererseits können durch eine fokale Schädigung spezieller Hirnareale Symptome

wie eine sensomotorische Störung, Sprachstörungen, Gesichtsfeldeinschränkungen, Koordinationsstörungen, mentale Veränderungen oder epileptische Anfälle entstehen. (13, 14)

Ursächlich für eine langsame progrediente Schädigung des Gehirns ist beispielsweise die Ausbildung eines Ödems oder eine direkte Kompression durch Hirnzellen bei einem Tumorwachstum. Selten ist das infiltrative Wachstum des Tumors Ursache eines progredienten Schadens. (13)

1.3.5 Diagnostik

Die bildgebende Diagnostik ist beim Nachweis von Hirntumoren entscheidend. Sowohl zur Darstellung von primären als auch von sekundären Hirntumoren kommt die Aufnahme von CT- und MRT-Bildern zum Einsatz, wobei das MRT dem CT überlegen ist, da sich dadurch Gewebekontraste, z.B. im Bereich von kleinen Tumoren oder Metastasen, besser darstellen lassen. Zudem lässt sich auch ein Ödem, welches den Tumor umgibt, besser darstellen. Ein weiterer Vorteil der MRT ist die geringere Strahlenbelastung. Oft lässt sich ein Tumorrezidiv schwierig von einer Nekrose im Bereich des Gehirns unterscheiden, in diesem Fall ist der Einsatz eines PET-CT hilfreich, dadurch kann das Tumorgewebe gut dargestellt und von einem Ödem unterschieden werden. (14)

Bei der Darstellung von Hirnmetastasen und zur Differentialdiagnose ist die MRT mit Kontrastmittel das Mittel der Wahl. Für den Nachweis von multiplen oder von kleinen Metastasen sowie zur Darstellung von Läsionen in der hinteren Schädelgrube ist die MRT deutlich sensitiver als die Darstellung mit CT. Im Bereich der Notfallmedizin wird die CT für die Bildgebung von symptomatischen Hirnmetastasen verwendet. Kennzeichen für Hirnmetastasen zur Abgrenzung von primären Hirntumoren in der Bildgebung sind das Auftreten von multiplen, kleineren Läsionen, eine gewisse Nähe der Läsion zur „great-white matter junction“ als auch das Fehlen von Infiltrationen der Läsionen ins Hirngewebe. Bei Hirnmetastasen von

Primärtumoren wie Malignes Melanom, Nierenzellkarzinom als auch Choriokarzinom können auch intraläsionelle Blutungen vorkommen. (15)

Bei der Überlegung von möglichen differentialdiagnostischen Krankheitsbildern von Hirnmetastasen muss an folgende Erkrankungen gedacht werden:

Primäre Hirntumore, infektiöse Prozesse, Demyelinisierung, paraneoplastische Phänomene, progressive multifokale Leukenzephalopathie, Hirninfarkt, Hirnblutung sowie Radionekrose im Rahmen einer vorausgegangenen Bestrahlungstherapie. Mögliche bildgebende Verfahren zum Ausschluss der Differentialdiagnosen sind diffusionsgewichtete MR-Sequenzen, die MR-Spektroskopie als auch die Positronenemissionstomografie. Falls mithilfe der Bildgebung keine eindeutige Diagnosestellung möglich ist oder falls der Primärtumor einer möglichen Metastase noch nicht bekannt ist, gibt es die Möglichkeit einer histopathologischen Untersuchung eines durch neurochirurgische Resektion oder durch stereotaktische Biopsie entnommenen Gewebes. (15)

1.3.5.1 Labordiagnostik

Die Labordiagnostik ist neben der klinischen und apparativen Diagnostik sehr wichtig, da bestimmte Laborwerte Auskunft über die Art und die Lokalisation eines Tumors geben können. Zudem ist sie auch hilfreich bei der Verlaufskontrolle. Auch mögliche Nebenwirkungen können durch regelmäßige Laborkontrollen frühzeitig erkannt werden oder vermieden werden, indem die jeweiligen wichtigen Organfunktionen kontrolliert werden. Dies ist v.a. wichtig bei Organen wie Leber, Niere und Knochenmark. (14)

Gewisse Laborveränderungen bzw. Tumormarker sind bei der Diagnostik von Tumoren unterstützend. Es gibt jedoch keine speziellen Labortests für die Früherkennung von Tumoren. (14) Prinzipiell lassen sich diese Laborveränderungen in folgende vier Gruppen einteilen:

- 1) Einerseits gibt es Tumormarker, das sind Substanzen, welche der Tumor selbst produziert wie z.B. Antigene, Eiweiße, Enzyme oder Hormone.

- 2) Zudem gibt es Laborveränderungen, welche durch die Einwirkung des Tumors an das angrenzende Gewebe verursacht werden. Hierzu werden Blutbildveränderungen wie eine zu geringe Anzahl an weißen Blutkörperchen (=Leukopenie), eine zu geringe Anzahl an Blutplättchen (=Thrombopenie) und eine zu geringe Anzahl an roten Blutkörperchen (=Anämie) hinzugezählt. Diese Blutbildverschiebungen entstehen durch eine Infiltration des Tumors in das Knochenmark. Weiters ist bei bestimmten Tumorentitäten auch eine Erhöhung von Enzymen wie z.B. saure Phosphatase, Serumamylase und alkalische Phosphatase möglich. Zudem ist eine Erhöhung von Ausscheidungsprodukten des Körpers möglich, wenn z.B. eine Behinderung des Abflusses vorliegt. Hierbei kann es zu einer Erhöhung von Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin und alkalischer Phosphatase kommen.
- 3) Durch Einwirkung des Tumors auf den gesamten Körper sind unspezifische Laborveränderungen möglich wie z.B. Anämie, verminderte Zahl an Serumalbuminen, Immunglobulinveränderungen, Laktatdehydrogenaseveränderung.
- 4) Zuletzt gibt es noch die Möglichkeit paraneoplastischer Veränderungen im Labor. Hierbei kommt es zu einer hormonellen Wirkung des Tumors, welche im gesamten Körper auftreten kann. (14)

1.4 Therapieoptionen von Hirnmetastasen

Behandlungsoptionen isolierter intrakranieller Metastasen beinhalten in Abhängigkeit von deren Lage und Größe sowie Allgemeinzustand und neurologischer Symptomatik des/der Patienten/in die stereotaktische Radiochirurgie, die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie, die Ganzhirndurchflutung (WBRT), die neurochirurgische Resektion und eine medikamentöse Therapie. Zudem ist eine kombinierte Therapie dieser Behandlungsoptionen möglich, was zunehmend häufiger vorkommt. (11)

Sprechen die Primärtumoren der Metastasen gut auf bestimmte Systemtherapien an, wie z.B. beim kleinzelligen Bronchialkarzinom oder bei Keimzelltumoren, so werden diese PatientInnen primär mit einer Systemtherapie behandelt. (15)

Welche Therapieform für Hirnmetastasen verwendet wird, ist von der Gesamtprognose abhängig. (15) Für die Wahl der Therapieoption von Hirnmetastasen sind folgende prognostische Faktoren entscheidend:

- PatientInnenalter
- Die Lokalisation der Hirnmetastase
- Das Vorkommen von singulären oder multiplen Metastasen und die Größe der Metastase
- histologisches Ergebnis des Primärtumors
- Ausmaß des extrazerebralen Tumorgeschehens bzw. deren therapeutische Behandelbarkeit und zeitlicher Verlauf der Entstehung von Hirnmetastasen
- Symptomatik, neurologische Auffälligkeiten
- Karnofsky-Status des Patienten/der Patientin (siehe auch Tabelle 5) bzw. Zustandsbild
- Glukokortikoidbehandlung des Patienten/der Patientin (dadurch 70-prozentige Besserung der Symptomatik) (6, 14, 16)

Mit der RPA-Klassifikation (= Recursive Partitioning Analysis) werden wichtige prognostische Faktoren in Prognoseklassen zusammengefasst, diese ist hilfreich für die Therapieplanung. (14, 17) In Tabelle 4 sind die drei Klassen der RPA-Klassifikation mit deren jeweiligen Kriterien beschrieben. Klasse 1 beschreibt PatientInnen mit einem Karnofsky-Performance-Status (KPS) von über 70 %, einem Alter von unter 65 Jahren, mit kontrolliertem Primärtumor und ohne extrakraniellen Metastasen. Klasse 3 umfasst PatientInnen mit einem KPS unter 70 % und Klasse 2 beschreibt alle anderen PatientInnen, welche weder Klasse 1 noch Klasse 3 angehören. PatientInnen in RPA-Klasse 1 haben eine gute Prognose, in Klasse 2 eine weniger gute und in Klasse 3 die schlechteste Prognose. (14, 17)

RPA-Klasse	Kriterien	Prognose
1	KPS > 70 %, < 65 Jahre alt, kontrollierter Primärtumor, keine extrakraniellen Metastasen	Gute Prognose
2	weder Klasse 1 noch Klasse 2	Weniger gute Prognose
3	KPS < 70 %	Schlechteste Prognose

Tabelle 4: RPA-Klassen (14, 17)

Ist die Prognose eines Patienten/einer Patientin günstig, so erfolgt eine lokale Kontrolle der Hirnmetastasen mittels neurochirurgischer Resektion und/oder strahlentherapeutischer Behandlung (WBRT oder SRT). Ist die Prognose bei einem Patienten/einer Patientin schlecht, so steht die Symptomkontrolle im Rahmen einer palliativen Therapie im Vordergrund. Wichtig ist eine interdisziplinäre Besprechung der Therapieplanung im interdisziplinären Team. (15)

1.4.1 Symptomatische Behandlung

Eine bei Hirnmetastasen sehr häufig vorkommende zu behandelnde Nebenwirkung ist die Ausbildung eines vasogenen Ödems. Dieses spricht innerhalb weniger Stunden sehr gut auf Glukokortikosteroide an. Am häufigsten kommt es hierbei zum Einsatz des Wirkstoffs Dexamethason, da dieser keine mineralokortikoide Wirkung aufweist. Bei der Behandlung mit Dexamethason kann es allerdings zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen wie z.B. Ausbildung von peripheren Ödemen oder einer proximalen Myopathie, Hyperglykämie oder Gewichtszunahme, es können außerdem Psychosen oder Spontanfrakturen im Bereich der Wirbelsäule auftreten und das Infektionsrisiko des Patienten/der Patientin erhöht sich. Aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate ist bei der Behandlung mit Steroiden immer die niedrigste wirksame Dosis anzustreben. Bei einer längeren Steroidtherapie wird

eine Prophylaxe gegen die Pneumocystis-Jirovecii-Pneumonie empfohlen z.B. mit dem Wirkstoff Sulfamethoxazol. (15)

Eine antiepileptische Prophylaxe wird nach derzeitigem Datenstand nicht routinemäßig empfohlen, da einige Antiepileptika das Zytochrom-P-450 induzieren und dadurch den Metabolismus von Chemotherapeutika sowie anderer biologischer Substanzen wie z.B. von Tyrosinkinasehemmern beeinflussen können. (15)

1.4.2 Neurochirurgische Resektion

Bei dem Auftreten einer akuten Symptomatik bei isolierten, raumfordernden Hirnmetastasen ist eine Operation Therapie der ersten Wahl. Ein Vorteil der chirurgischen Resektion besteht in der Möglichkeit der Durchführung einer histopathologischen oder molekulargenetischen Untersuchung des Tumorgewebes. (11) Bei der Behandlung von isolierten Hirnmetastasen bzw. bei oligometastatischem Befall des ZNS von 2-3 Hirnmetastasen sowie auch bei der Resektion von großen symptomatischen Hirnmetastasen sowie zur Diagnosesicherung anhand einer histologischen Untersuchung des resezierten Tumorgewebes spielt die Operation eine wichtige Rolle. (11, 15)

Es ist jedoch zu beachten, dass bei bis zu 20% der PatientInnen nach chirurgischer Resektion der Metastase Resttumorgewebe in der Resektionshöhle nachweisbar ist, welches mit einem erhöhten Risiko für lokale Rezidive einhergeht. (18) Zudem können im Rahmen einer neurochirurgischen Resektion Komplikationen auftreten, ein Beispiel hierfür ist die leptomeningeale Aussaat von Tumorzellen, die vor allem bei PatientInnen mit Metastasen in der hinteren Schädelgrube und einer stückweisen Resektion der Metastase auftreten kann. (19, 20)

1.4.3 WBRT Ganzhirndurchflutung

In der Literatur wird darüber diskutiert, ob eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung, deren Ziel die Entfernung lokaler Tumorreste am ursprünglichen Ort des Tumors oder an entfernten intrakraniellen Stellen zu zerstören ist, nach erfolgter

neurochirurgischer Resektion oder Radiochirurgie bei 1-3 Hirnmetastasen notwendig ist. (21, 22)

Bei zwei Studien wurde die lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben bei PatientInnen mit einer begrenzten Anzahl an Hirnmetastasen bei einer lokalen Tumorbehandlung mit chirurgischer Resektion oder SRT und nachfolgender WBRT untersucht. Hierbei konnte durch die WBRT nach der lokalen Tumorthherapie die lokale Kontrolle des Tumors verbessert werden, das Gesamtüberleben wurde jedoch nicht beeinflusst. (23, 24)

Eine große EORTC-Studie mit einer GesamtpatientInnenanzahl von 359 und 1 bis 3 Hirnmetastasen pro PatientIn konnte zeigen, dass bei einer Behandlung mit einer lokalen chirurgischen oder radiochirurgischen Therapie und einer nachfolgenden WBRT die Zahl an intrakraniellen Rezidiven gegenüber einem abwartenden Handeln gesenkt werden konnte. Das Gesamtüberleben sowie die Zeit bis zum gänzlichen Verlust der Unabhängigkeit konnte jedoch nicht beeinflusst werden. (25)

Laut einer Studie von Mc. Pherson et al. treten nach einer Behandlung mit adjuvanter WBRT nach chirurgischer Resektion weniger Lokalrezidive und intrakranielle Rezidive anderer Lokalisation bei PatientInnen mit einer Hirnmetastase > 3 cm und/oder einer aktiven systemischen Grunderkrankung auf. (26)

Weiters wurden Studien durchgeführt, welche die neurokognitiven Funktionen von PatientInnen mit alleiniger SRT von denen mit einer Kombinationstherapie von SRT und WBRT verglichen. Hierbei zeigte sich ein höheres Risiko für eine Verschlechterung der neurokognitiven Funktionen (Aoyama et al.) bzw. der Lern- und Gedächtnisfunktion (Chang et al.) bei den PatientInnen, welche eine adjuvante WBRT erhielten. (27, 28)

Aufgrund der aktuellen Studienlage empfiehlt die American Society for Radiation Oncology (ASTRO) keine routinemäßige Durchführung einer adjuvanten WBRT nach einer primären SRT bei einer geringen Anzahl von Hirnmetastasen. (8)

Die Ganzhirnbestrahlung stellt jedoch eine wirksame palliative Therapie für PatientInnen mit mehreren Hirnmetastasen dar. Verglichen mit einer alleinigen Palliativtherapie verlängert die WBRT das Gesamtüberleben dieser PatientInnen auf das 2- bis 3-Fache. Die WBRT erfolgt üblicherweise mit einer Gesamtdosis von 30 Gy aufgeteilt auf zehn Therapiesitzungen. Bei langzeitüberlebenden PatientInnen nach WBRT ist jedoch darauf zu achten, dass gelegentlich gewisse radiologische Veränderungen im MRT ersichtlich sein können, welche zum Beispiel auf eine Leukenzephalopathie oder eine kortikale Atrophie hinweisend sein können. Diese Veränderungen können mit folgenden Symptomen verbunden sein: Gedächtnisstörungen, Gangstörungen, Miktionsinkontinenz. (15)

Eine von Yamamoto et al. durchgeführte Studie kam zu dem Ergebnis, dass die stereotaktische Radiochirurgie ohne WBRT bei PatientInnen mit fünf bis zehn Hirnmetastasen ähnlich wirksam ist, wie bei PatientInnen mit wenigen Hirnmetastasen. Aufgrund der minimalen Invasivität der stereotaktischen Radiochirurgie und den geringeren Nebenwirkungen verglichen mit der WBRT könnte die SRT somit eine geeignete Alternative auch für PatientInnen mit mehreren Hirnmetastasen darstellen. (29)

1.4.4 Stereotaktische Radiotherapie

Die stereotaktische Radiotherapie wird entweder mit einem Linearbeschleuniger oder mit einem Gamma-Knife-Gerät durchgeführt und ist eine therapeutische Alternative zu einer neurochirurgischen Resektion bei Hirnmetastasen. Sie wird als primäre Behandlungsoption bei einzelnen Läsionen mit geringem Volumen eingesetzt. Bei dieser Therapieform ist die Lokalkontrollrate sehr gut, während eine geringere Schädigung des umliegenden Gewebes erfolgt. (8, 15)

Bei kleinen Metastasen mit einem Durchmesser von < 3 cm ist die lokale Tumorkontrolle bei der radiochirurgischen Behandlung vergleichbar mit der chirurgischen Resektion und liegt laut Thon et al. bei ca. 89-93% nach einer Zeitspanne von 12 Monaten. Je größer das Tumolvolumen ist, umso größer ist auch das Risiko für das Auftreten eines strahleninduzierten Ödems sowie der Ausbildung einer Radionekrose bei einer radiochirurgischen Behandlung. Daher wird bei einem größeren Volumen der Metastase eine hypofraktionierte stereotaktische Bestrahlung eingesetzt, welche besser verträglich ist und ebenfalls eine gute Lokalkontrolle des Tumors zeigt. (11)

Nach derzeitiger Studienlage liegt die Lokalkontrollrate bei PatientInnen mit 1-3 Hirnmetastasen, welche mit alleiniger SRS behandelt wurden, nach einem Jahr bei 80-90%. Zudem wurde eine mediane Überlebenszeit von 6-12 Monaten beschrieben, wobei PatientInnen mit nur einer Metastase und kontrollierter Systemerkrankung ein längeres Überleben aufweisen. (29–31)

Darüberhinaus stellt die postoperative stereotaktische Radiotherapie eine gute Therapieoption dar, um die Lokalrezidivrate nach neurochirurgischer Resektion von Hirnmetastasen zu senken als auch um neurokognitive Störungen im Rahmen einer WBRT zu vermeiden. (8)

Mehrere Studien berichten über eine 1-Jahres-Lokalkontrollrate von ca. 80% (70%-90%) und einem medianen Überleben von 10-17 Monaten. (32–35) Dies deutet darauf hin, dass die lokale Tumorkontrolle bei postoperativer stereotaktischer Radiotherapie mit einer postoperativen WBRT vergleichbar ist. (8, 33)

Das Risiko für die Entstehung einer Radionekrose nach einer postoperativen SRS scheint höher zu sein (9%-17.5%) als bei einer WBRT nach chirurgischer oder radiochirurgischer Behandlung (2.6%). (8, 36, 37) Bei der postoperativen FSRT hingegen ist von einem niedrigeren Risiko für eine Entstehung einer Radionekrose insbesondere bei größeren Läsionen auszugehen als bei einer postoperativen SRS. (34, 38)

Derzeit gibt es wenig Informationen über das Auftreten von akuten Komplikationen einer SRS oder FSRT wie Kopfschmerzen, Blutungen oder Krampfanfälle, aber auch die Therapiemöglichkeiten der Radionekrose sind eingeschränkt. Weitere ungelöste Fragen wie z.B. die optimale Strahlendosis und Fraktionierung sowie die Auswirkungen auf das Überleben, die Lebensqualität und neurokognitive Funktionen sind Gegenstand aktueller Forschung. (8) Eine nähere Beschreibung der SRS bzw. FSRT erfolgt in Kapitel 1.6.4.3.

1.5 Prognose und Überleben

Bei einem unbehandelten Patienten/einer unbehandelten Patientin mit Hirnmetastasen beträgt das mediane Überleben 1 bis 2 Monate. (15) Faktoren, welche den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen sind ein jüngeres Alter, ein guter Karnofsky-Performance-Status und eine gute Kontrolle des extrakraniellen Primärtumors. Vor allem unkontrollierte Systemerkrankungen sind verantwortlich für eine schlechtere Prognose von PatientInnen mit Hirnmetastasen. In Tabelle 5 sind der Karnofsky-Performance-Score in Prozent als auch der entsprechende ECOG-Score mit der entsprechenden Beschreibung des Zustandsbildes des Patienten/der Patientin dargestellt. (15)

Karnofsky-Performance-Score (KPS) in Prozent und entsprechender ECOG-Score 0 bis 5

100%	ECOG = 0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
90%	ECOG = 0	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
80%	ECOG = 1	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
70%	ECOG = 1	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60%	ECOG = 2	Einige Hilfestellung nötig, selbstständig in den meisten Bereichen.
50%	ECOG = 2	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40%	ECOG = 3	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
30%	ECOG = 3	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
20%	ECOG = 4	Schwer krank. Intensive medizinische Massnahmen erforderlich.
10%	ECOG = 4	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0%	ECOG = 5	Tod.

Tabelle 5: Karnofsky-Performance-Score in Prozent und ECOG-Score 0-5 (15)

Durch neue Möglichkeiten der Therapie ist das Gesamtüberleben bei PatientInnen, welche an Hirnmetastasen leiden, signifikant besser geworden. Dennoch zeigt sich eine erhebliche Variabilität bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens. Vor allem, wenn sich durch die Hirnmetastasierung Symptome ausbilden, ist die Prognose nach wie vor ungünstig und kann mit einer Verminderung der Lebensqualität einhergehen. (12)

In Tabelle 6 sind die 1-Jahres-Überlebensarten nach einer neurochirurgischen Behandlung, einer strahlentherapeutischen Behandlung und nach einer kombinierten chirurgischen Resektion und SRS dargestellt. Demnach bessert sich die 1-Jahres-Überlebensrate nach neurochirurgischer Resektion mit adjuvanter Bestrahlung verglichen mit der alleinigen Resektion von 25-30 % auf 30 %. Die 1-Jahres-Überlebensrate ist bei alleiniger strahlentherapeutischer Behandlung mit 15 % am niedrigsten, jedoch zeigt sich hierbei verglichen mit einer rein symptomatischen Behandlung eine verlängerte mediane Überlebenszeit. (14)

Therapieform	1-Jahres-Überlebensrate
Neurochirurgische Resektion	25-30 %
Strahlentherapeutische Behandlung	15 %
Kombinationsbehandlung Resektion und adjuvante Bestrahlung	30%

Tabelle 6: 1-Jahres-Überlebensraten (14)

1.6 Strahlentherapie

1.6.1 Strahlenbiologie

Die Tumorzellen werden bei der Strahlentherapie durch ionisierende Strahlung bzw. durch Teilchenstrahlung zerstört. Durch die Strahlung wird die DNA der Tumorzellen geschädigt, sodass die Zellen absterben. Dadurch verkleinert sich das Tumorgewebe oder kann sogar gänzlich verschwinden. Die Strahlentherapie wirkt nicht spezifisch an Tumorzellen, sodass auch das Erbgut gesunder Zellen geschädigt werden kann. Diese Schäden können bis zu einem bestimmten Grad

durch eigene Reparatursysteme der Zelle wieder repariert werden. Die Reparaturfähigkeit ist bei den Tumorzellen weniger gut ausgeprägt als bei den gesunden Zellen und so können sich diese besser regenerieren. Damit diese Zellen genügend Zeit für die Reparaturvorgänge der DNA erhalten, ist es sinnvoll, die Gesamtstrahlendosis bei der Strahlentherapie auf mehrere Einzeldosen aufzuteilen, diese Unterteilung in Einzelsitzungen wird auch Fraktionierung bezeichnet. (39)

1.6.1.1 Molekulare Veränderungen durch Strahlentherapie

Es gibt zwei Arten der Strahlenwirkung im Körper. Die direkte Strahlenwirkung führt zu einer Ionisierung von Biomolekülen und einer damit einhergehenden Schädigung der DNA. Die indirekte Strahlenwirkung führt zu einer Ionisierung von Wasser und dadurch zu einer Bildung von Radikalen. Diese Radikalmoleküle schädigen wiederum die Biomoleküle der DNA. Durch eine locker ionisierte Strahlung wird die DNA zu einem Drittel direkt und zu zwei Drittel indirekt geschädigt. Bei der dicht ionisierten Strahlung kommt es zu einer Vergrößerung der direkten Strahlenschäden. (40)

Die größten Schäden an Biomolekülen entstehen durch Radiolyse von Wassermolekülen. Dadurch entstehen aktive Ionen, Radikale und Peroxide, welche Schäden in der DNA verursachen können. Durch ionisierende Strahlung kommt es zu einer starken Beeinträchtigung der DNA-Replikation und zur Bildung von Mutationen, während die Proteinsynthese weniger beeinträchtigt wird. (40)

Die hauptsächliche, zellschädigende Wirkung der Bestrahlung beruht auf DNA-Doppelstrangbrüchen der DNA im Zellkern. Die Reparatur dieser Doppelstrangbrüche ist normalerweise in Tumorzellen weniger effektiv als in Zellen des Normalgewebes möglich. Weitere Wirkungen der Bestrahlung auf den Körper sind die Beeinflussung von intrazellulären Signaltransduktionskaskaden, Veränderung des Tumormikromilieus und die Beeinflussung immunologischer Prozesse eines Tumors. Im klinischen Alltag soll hierbei auf mögliche Interaktionen

der Strahlentherapie mit dem Einsatz von Immuntherapien oder zielgerichteter Substanzen geachtet werden und eine dementsprechende PatientInnenaufklärung erfolgen. (41–43)

1.6.2 Fraktionierung

Die Bestrahlung ist durch ihre biologische Wirkung charakterisiert, welche durch folgende Faktoren bestimmt wird: Gesamtdosis, Fraktionierung, Einzeldosis pro Fraktion, Verteilung der jeweiligen Fraktionen im zeitlichen Verlauf. Es gibt verschiedene Arten der Fraktionierung, eine Normofraktionierung, eine Hypofraktionierung und eine Hyperfraktionierung. Die Normofraktionierung wird typischerweise bei einer kurativen Therapie von Tumoren eingesetzt, hierbei kommt es zu täglichen Bestrahlungssitzungen etwa fünf Mal pro Woche und im Normalfall mit Einzeldosen von etwa 1.8-2.0 Gy sowie für eine Dauer von 4-6 Wochen. Bei der hypofraktionierten Strahlentherapie kommt es zu höheren Einzeldosen und häufig weniger Therapiesitzungen, diese kommt z.B. bei der palliativen Bestrahlung zum Einsatz. Die Hyperfraktionierung ist eine Therapieform, bei der eine geringere Dosis pro Fraktion angewendet wird, diese kann auch mehrmals täglich erfolgen. (40, 41)

Um die biologische Wirkung verschiedener Bestrahlungskonzepte mit deren jeweiligen Fraktionierungen vergleichen zu können, wird der EQD2-Wert, die Äquivalenzdosis von 2.0 Gy pro Fraktion, berechnet. Dieser Wert wird verwendet, da für Normalgewebe die Dosisgrenzwerte einer Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 2.0 Gy bestimmt wurde. Für die Berechnung wird die Gesamtdosis als auch die Einzeldosis eines bestimmten Bestrahlungskonzeptes benötigt, zudem wird ein bestimmter Faktor miteinbezogen, welcher für verschiedene Gewebearten unterschiedlich ist (α/β -Wert = nicht reparabler/reparabler Schaden). Zum Vergleich der biologischen Wirkungen einzelner Bestrahlungskonzepte werden 2 verschiedene EQD2-Werte berechnet, einerseits EQD2-Werte mit dem Faktor α/β von 10.0 Gy für früh reagierendes Gewebe wie schnell wachsende Tumore und andererseits EQD2-Werte mit dem Faktor α/β von 2.0 Gy für spät reagierendes

Gewebe mit hoher Reparaturkapazität wie z.B. gesundes Hirngewebe, wodurch das Risiko für das Eintreten von Nebenwirkungen verglichen werden kann. (40, 41, 44)

In Tabelle 7 sind verschiedene typische Fraktionierungen von bestimmten Bestrahlungskonzepten und die jeweiligen EQD2-Werte abgebildet. Grundsätzlich lässt sich anhand der EQD2-Werte sagen, dass die erreichte Gesamtdosis einen entscheidenden Beitrag bei der Abtötung von Tumoren hat (EQD2-Werte mit $\alpha/\beta = 10.0$ Gy), während die jeweilige Einzeldosis einer bestimmten Bestrahlungsfraction (EQD2-Werte mit $\alpha/\beta = 2.0$ Gy) bei der Entstehung von Nebenwirkungen im Bereich von Normalgewebe einen größeren Einfluss hat. (41) Daher ist es im klinischen Alltag wichtig neben der Gesamtdosis einer Bestrahlung auch die jeweilige Fraktionierung anzugeben, um die biologische Wirkung eines Bestrahlungskonzepts einschätzen zu können. (41)

Gesamtdosis	Einzeldosis	EQD2 ($\alpha/\beta = 10.0$ Gy)	EQD2 ($\alpha/\beta = 2.0$ Gy)	Klinischer Einsatzbereich
60	2	60	60	Glioblastom
30	3	32.5	37.5	Palliative Ganzhirnbestrahlung
30	6	40	60	Konformale Bestrahlung Resektionshöhle bei Hirnmetastasen
20	20	50	110	Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Hirnmetastasen

Tabelle 7: verschiedene Fraktionierungen und die entsprechenden EQD2-Werte (41, 45–48)

1.6.3 Bestrahlungsplanung und Durchführung einer Bestrahlung

Zu Beginn einer möglichen strahlentherapeutischen Behandlung ist eine klare Definition der Indikation notwendig, gegebenenfalls ist eine histologische Sicherung

des Tumors notwendig. (14, 49) Danach erfolgt der Beschluss für eine strahlentherapeutische Behandlung im interdisziplinären Setting im Rahmen eines Tumorboards. Der Patient/die Patientin wird anschließend im Rahmen eines umfangreichen Erstgesprächs über die strahlentherapeutische Behandlung und deren mögliche unerwünschte Wirkungen aufgeklärt. (14, 50)

Ist der Patient/die Patientin mit der Therapie einverstanden, erfolgt im Falle eines Hirntumors bzw. einer Hirnmetastase eine individuelle Maskenanfertigung, dabei handelt es sich um einen unter Hitzeeinwirkung geformten Abdruck. Die Bestrahlungsmaske ist für die Immobilisierung und Stabilisation des bestrahlten Körperbereichs zuständig, zudem ist sie für die Laserkoordination zuständig und an ihr sind alle Strahlungsfelder angezeichnet, welche für die Bestrahlung notwendig sind. (14, 50) Als nächster Schritt erfolgt die Erstellung eines Planungs-CT und die Übertragung der CT-Aufnahmen in das Bestrahlungsplanungssystem, womit die dreidimensionale Bestrahlungsplanung erfolgt. Das Planungs-CT ist für die Bestimmung des Planungsvolumens und der umliegenden Risikoorgane als auch für die anschließende Berechnung der Strahlendosis erforderlich. (siehe auch 1.6.4.1) (51, 52) Generell erfolgt die Bestrahlungsplanung nach derzeitigem Stand 3D-geplant mithilfe einer CT-Aufnahme. Zudem können zur Bestimmung des Zielvolumens auch noch andere bildgebende Verfahren, z.B. die MRT, hilfreich sein. (14, 41)

Die optimale Bestrahlungstechnik als auch die Bestimmung des Zielvolumens werden durch folgende Faktoren bestimmt: durch patientenspezifische Faktoren wie z.B. Vorerkrankungen, Vorbestrahlungen und Alter; durch tumorspezifische Faktoren wie z.B. die Ausbreitung des Tumors ins umliegende Gewebe; durch die radiologische Abgrenzbarkeit des Tumors und die Dosis-Wirkungs-Beziehung des jeweiligen Tumorgewebes und der in der Nachbarschaft gelegenen Risikoorgane. (41)

Ist die Bestrahlungsplanung fertiggestellt, kann mit den strahlentherapeutischen Therapiesitzungen begonnen werden. (14) Der Patient/die Patientin erhält während

der strahlentherapeutischen Behandlung wöchentliche Gespräche mit dem behandelnden Arzt/der behandelnden Ärztin, damit akute Nebenwirkungen detektiert werden können. 2-6 Wochen nach Ende der Behandlung erfolgt eine klinische Kontrolle und danach erhält der Patient/die Patientin eine jährliche Nachkontrolle. (49, 52)

1.6.4 Bestrahlungstechniken

Die Bestrahlungstechnik, welche am häufigsten eingesetzt wird und in allen Strahlentherapiekliniken zu finden ist, ist die Strahlentherapie mit Photonenstrahlung. Zudem sind z.B. an speziellen Zentren Geräte vorhanden, welche mit Protonen- und Schwerionenbestrahlung funktionieren. Diese unterscheiden sich von der Photonenstrahlung durch ihre physikalischen Eigenschaften und können z.B. durch eine andere Verteilung der Strahlendosis im Raum bei bestimmten klinischen Bildern zu deren Vorteil genutzt werden. (41)

1.6.4.1 3D-konformale Radiotherapie

Bei der 3D-konformalen Radiotherapie (3DCRT) wird bei der Bestrahlungsplanung das Zielvolumen als auch die umliegenden Risikoorgane in einem CT-Datensatz eingezeichnet. Dann werden Bestrahlungsfelder aus verschiedenen Richtungen eingesetzt, das Zielvolumen und Risikoorgane erfasst und es ergibt sich eine Dosisverteilung im dreidimensionalen Raum. (41)

Prinzipiell gibt es drei Hauptvolumina, welche für die Bestrahlungsplanung wichtig sind: das gross tumour volume (GTV), das clinical target volume (CTV) und das planning target volume (PTV), welche in Abbildung 5 schematisch dargestellt sind. Das GTV beschreibt die Lage und Ausdehnung des Tumors, das CTV beinhaltet das GTV sowie zusätzlich einen Bereich für die subklinische Ausbreitung des Tumors in das umliegende Gewebe. Das dritte Volumen, das PTV schließt das GTV und das CTV ein und stellt einen weiteren Sicherheitsabstand zum definitiven Tumorgewebe dar und soll Lageabweichungen des Tumorbereichs während der

Planung oder Durchführung der Behandlung abdecken. Dadurch soll sichergestellt werden, dass die Strahlentherapiedosis tatsächlich im CTV ankommt. (52, 53)

Weiters müssen bei der Planung der Strahlentherapie kritische normale Gewebsstrukturen, welche als Risikoorgane (Organs at risk oder OR) bezeichnet werden, berücksichtigt werden. Unter bestimmten Umständen ist es notwendig, analog zum PTV-Rand einen Rand, um ein OR zu legen, um sicherzustellen, dass das Organ keine höhere als die sichere Dosis erhalten kann. (41, 53)

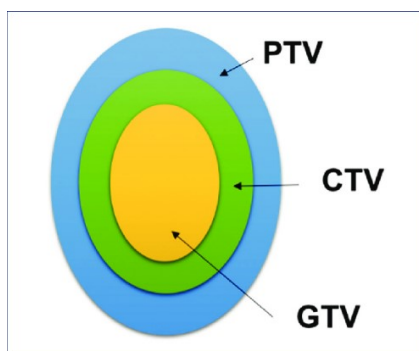


Abbildung 5: GTV, CTV und PTV schematisch dargestellt (54)

1.6.4.2 IMRT und VMAT

Noch neuer ist die Entwicklung der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) mit intensitätsmodulierten Bestrahlungsfeldern. Hierbei werden viele inhomogene Dosisfelder überlagert und dadurch kann das Zielvolumen besser erfasst werden und das umliegende Normalgewebe wird noch besser geschont. Hierbei erfolgt die Planung algorithmusbasiert und nicht manuell, wodurch die Dosisverteilung optimiert werden kann. Diese Technik wird für kurative Therapien von Hirntumoren eingesetzt. (39, 41)

Eine Weiterentwicklung der IMRT ist die volumetrisch modulierte Arc-Therapie (= volumetric modulated arc therapy oder VMAT). Hierbei rotiert das Bestrahlungsgerät um den Patienten/die Patientin, die Regelung der Dosisrate und der Feldformen erfolgt dynamisch. Dadurch kommt es zu einer exakten Dosisanpassung im Bereich des Tumors. Es können Risikogewebe rund um den

Tumor optimal geschont werden und die Bestrahlungszeit beschränkt sich auf wenige Minuten, wodurch diese Technik vor allem auch für PatientInnen, welche unter starken Schmerzen leiden, zum Einsatz kommt. (55–57)

1.6.4.3 Stereotaktische Radiotherapie

Die stereotaktische Radiotherapie (SRT) zählt laut DEGRO zu den Methoden mit perkutaner, externer Strahlentherapie, es handelt sich hierbei um eine 3D-konformale Bestrahlungstechnik. (14, 41) Bei der stereotaktischen Strahlentherapie wird ein klar definiertes Zielvolumen mit hoher Genauigkeit und hoher Strahlendosis in einer einzigen oder einigen wenigen Therapiefraktionen behandelt, durch Überlagerung vieler Einstrahlrichtungen im Bereich des Tumors und durch millimetergenaue Bestrahlung wird eine maximale Schonung des umgrenzenden Normalgewebes eines Tumors erreicht. (41, 50, 52)

Im Bereich des Gehirns lässt sich die stereotaktische Radiochirurgie (stereotactic radiosurgery oder SRS), welche in einer Bestrahlungsfraction durchgeführt wird, von der fraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie (fractionated stereotactic radiotherapy oder FSRT), welche in mehreren Therapiesitzungen über wenige aufeinanderfolgende Tage erfolgt, unterscheiden. (41, 50, 58) Eine wichtige Voraussetzung für eine stereotaktische Bestrahlung ist ein klar definiertes Zielvolumen, welches sich gut abgrenzen lässt zum umliegenden Gewebe, wie es z.B. bei Hirnmetastasen der Fall ist. Diffus infiltrierende Tumore wie z.B. Gliome eignen sich nicht für diese Bestrahlungsart. (41) Mögliche Indikationen für eine stereotaktische Bestrahlung (intra- oder auch extrakraniell) sind folgende: kleinvolumige Hirnmetastasen, wenig fortgeschrittenes inoperables Bronchuskarzinom, Knochenmetastasen, Prostatakarzinom. (52)

Kennzeichen einer stereotaktischen Radiotherapie sind eine rigide Fixierung des Patienten/der Patientin sowie eine Bestrahlung mit hochfokussierten, ionisierten Strahlen. Vorteil der Bestrahlung mit einem LINAC ist eine exakte Darstellung des

zu bestrahlenden Gewebes ohne das Anlegen eines externen stereotaktischen Koordinatensystems. (50, 59)

Das Ziel einer stereotaktischen Behandlung ist es, eine hohe Effektivität zu erreichen und das Risiko für die Entstehung von Nebenwirkungen zu senken sowie die Lebensqualität der PatientInnen durch eine kürzere Behandlungszeit zu verbessern. (52) Durch die stereotaktische Bestrahlung ist es möglich, fokussierte Bestrahlungen einzelner Hirnmetastasen mit hohen Einzeldosen und in wenigen Behandlungstagen durchzuführen. (52) Somit wird die stereotaktische Bestrahlung für die primäre als auch für die postoperative Behandlung von 1-3 Hirnmetastasen eingesetzt. Die stereotaktische Radiochirurgie kommt bei Tumorumfängen unter 12 cm³ mit einer einmaligen Bestrahlungsdosis von 20 Gy zum Einsatz. Die fraktionierte stereotaktische Bestrahlung wird für Tumorumfänge mit mehr als 12 cm³ oder bei vorhandenen Risikostrukturen angewendet. Mögliche Bestrahlungskonzepte sind z.B. folgende: 11-malige Bestrahlung mit 3 Gy (Gesamtdosis 33 Gy), 10-malige Bestrahlung mit 3.5 Gy (Gesamtdosis 32 Gy) und 7-malige Bestrahlung mit 4 Gy (Gesamtdosis 28 Gy). (50) Die Rolle der stereotaktischen Radiotherapie bei der Therapie von Hirnmetastasen wurde in Kapitel 1.4.4 näher erläutert.

1.6.5 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Es lassen sich drei Phasen der Strahlenreaktion im Bereich des Gehirns unterscheiden. Die erste Phase ist die Ausbildung akuter Strahlenkomplikationen, welche innerhalb von Stunden bis Wochen auftritt. (15, 50) Hierbei kommt es zu einer Störung der Blut-Hirnschranke und zu einer Ausbildung eines Hirnödems und einem erhöhten intrakraniellen Druck. (50, 59, 60) Das Hirnödem lässt sich durch die Gabe von Glukokortikoiden gut behandeln, diese kommen auch zur Prophylaxe zum Einsatz. (60) Symptomatisch zeigt sich diese Art der Komplikation durch neurologische Ausfälle, epileptische Anfälle, vor allem unspezifische Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Somnolenz. (50, 60) Diese akuten Komplikationen treten etwa bei 10% der SRS auf und sind reversibel. (15, 50)

Die zweite Phase beschreibt die frühe Spätreaktion, welche innerhalb von zwei bis drei Monaten nach Bestrahlung auftritt. Pathophysiologisch zeigt sich diese Reaktion durch Demyelinisierung der Nervenfasern, Ausbildung einer Leukenzephalopathie, Ausbildung perivaskulärer Infiltrate, Gefäßschäden und Pseudoprogression. Mögliche Symptome, welche auftreten können, sind Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz, Störungen der hypothalamisch-hypophysären Hormonachse und intellektuelle Defizite. Die Störungen der frühen Spätreaktion sind noch reversibel. (50, 59)

Als dritte Phase wird die späte Spätreaktion beschrieben, welche nach 4 Monaten bis zu 10 Jahren nach einer Strahlentherapie auftreten kann. Hierbei kann es zur Ausbildung einer Radionekrose kommen, aber auch Veränderungen wie Endothelzellschaden, Demyelinisierung und Leukenzephalopathie sind möglich. Symptomatisch zeigt sich dies durch neurologische oder intellektuelle Defizite oder durch Hirndruckzeichen. Diese Art der Strahlenreaktion ist irreversibel. (50, 59) Die Ausbildung von späten Spätreaktionen ist vom Bestrahlungsvolumen abhängig. Die Radionekrose tritt beispielsweise bei < 5% der SRS auf. Insgesamt ist das Risiko für chronische Strahlenfolgen gering und die Relevanz der Bestrahlung ist im Rahmen der eventuellen palliativen Situation des Patienten/der Patientin abzuwägen. (15, 59)

Mögliche Nebenwirkungen außerhalb des Kraniums lassen sich in akute und späte Strahlenfolgen unterteilen. Zu den akuten Komplikationen werden Hautrötung, trockene oder feuchte Epitheliolysen und Haarausfall gezählt. Diese Reaktionen sind von der Strahlendosis abhängig. Folgende Reaktionen werden zu den Spätfolgen gezählt: Teleangiektasien, trophische Störungen, Pigmentverschiebungen, dauerhafte Alopezie und Wundheilungsstörungen. (59)

2 Fragestellung

Eine geeignete Therapieoption zur raschen Druckentlastung und Histologiegewinnung bei isolierten Hirnmetastasen stellt die operative Entfernung dar. Ein wesentlicher Nachteil der operativen Therapie besteht jedoch in der niedrigen Lokalkontrollrate, welche bei ca. 54% liegt. (1, 32) Eine Verbesserung der Lokalkontrolle ist durch eine hochpräzise Bestrahlung der Resektionshöhle möglich. (1) Inwiefern die postoperative stereotaktische Bestrahlung zum Vorteil bei der Therapie von PatientInnen mit isolierten Hirnmetastasen genutzt werden kann und welche Faktoren das Überleben und das Auftreten von Rezidiven beeinflussen, wird im Folgenden näher erläutert.

3 Zielsetzung

Ziel dieser retrospektiven Studie war die Untersuchung der Therapieergebnisse der postoperativen stereotaktischen Bestrahlung bei PatientInnen mit isolierten Hirnmetastasen. Dabei wurde auch der Einfluss möglicher prognostischer Faktoren auf das Überleben sowie auf das Auftreten von kranialen Rezidiven innerhalb und außerhalb der Bestrahlungshöhle evaluiert.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von PatientInnen im Alter von 18-90 Jahren, welche im Zeitraum von Jänner 2010 bis Dezember 2021 eine postoperative stereotaktische Radiotherapie der Resektionshöhle von einer singulären Hirnmetastase an der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie Graz erhalten haben. Von insgesamt 107 PatientInnen wurden klinische Daten aus der MEDOCS-Datenbank des LKH-Graz und ältere Daten aus den archivierten Krankenakten der Univ. Klinik für Strahlentherapie-Radioonkologie erhoben. Diese Daten wurden in einer Excel-Datei gesammelt und danach in das Programm „IBM SPSS Statistics 28“ übertragen, wo statistische Auswertungen, unter anderem das Erstellen von Cox-Regressionsanalysen, erfolgten.

Vor Beginn der Arbeit wurde aufgrund der Analyse patientenrelevanter Daten ein Antrag an die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt, wobei das Votum der Ethikkommission positiv ausfiel (Votum: 34-288 ex 21/22).

4.2 PatientInnenkollektiv

Die Studie umfasst 107 PatientInnen im Alter zwischen 18 und 90 Jahren, welche im Zeitraum von Jänner 2012 bis Dezember 2021 eine postoperative stereotaktische Bestrahlung der Resektionshöhle von singulären Hirnmetastasen an der Univ. Klinik für Strahlentherapie-Radioonkologie Graz erhalten haben. Das mediane Alter des PatientInnenkollektivs zu Therapiebeginn betrug 62 Jahre. Von den 107 PatientInnen waren 60 weiblich (56.1%) und 47 männlich (43.9%).

4.3 PatientInnendaten

Die PatientInnendaten wurden anhand der Krankengeschichten in tabellarischer Form in einer Excel-Datei erhoben. Die Daten wurden von PatientInnen jeden Geschlechts und einem Alter von 18-90 Jahren verwendet. Das Alter wurde aus dem jeweiligen Geburtsdatum und dem Datum zu Therapiebeginn berechnet.

Es wurden Daten zur Lokalisation des Primärtumors, zur Primärtumorart und deren Histologie sowie TNM-Stadium erhoben. Weiters wurden Daten zu nicht-cerebraler und cerebraler Metastasierung und deren Lokalisation und das synchrone oder metachrone Auftreten von Hirnmetastasen erfasst.

Zu folgenden Punkten wurden Baseline-Werte vor der postoperativen Bestrahlung erfasst: Kompletentfernung der Hirnmetastase, Allgemeinzustand der PatientInnen, Laborwerte. Bezüglich der Operation der Hirnmetastasen war die Angabe von nachweisbaren Tumorresten im postoperativen MR wichtig, das Operationsdatum wurde auch notiert. Bezüglich des Allgemeinzustandes der PatientInnen vor der postoperativen SRT wurden Daten des ECOG-Scores erhoben. Darüber hinaus wurden folgende prätherapeutische Laborwerte der PatientInnen erhoben: Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, mittleres Thrombozytenvolumen (mean platelet volume oder MPV), C-reaktives Protein (CRP), LDH, AST und ALT.

Die postoperative Strahlentherapie betreffend wurden folgende Parameter erhoben: Datum des Bestrahlungsbegins, Einzeldosis und Gesamtdosis sowie die Anzahl der Fraktionen.

Zur Analyse der Lokalkontrolle im Verlauf wurden folgende Daten hinsichtlich des Auftretens eines cerebralen Rezidivs erhoben: Datum, Lokalisation im Bestrahlungsbereich oder außerhalb des Bestrahlungsbereichs. Zudem wurden Daten bezüglich der Entstehung eines Rezidivs oder einer Progression des Primärtumors und das Auftreten von Fernmetastasen an anderen Lokalisationen nach postoperativer SRT erfasst.

Zur Erfassung des Nebenwirkungsprofils wurden Daten zu den „Common Toxicity Criteria“ (CTC) im Zeitraum von 1-24 Monate nach postoperativer stereotaktischer Bestrahlung erfasst, die Angaben diesbezüglich waren jedoch nicht vollständig und zu gering für eine aussagekräftige Analyse.

4.4 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen dieser retrospektiven Studie erfolgten mit dem Statistikprogramm „IBM SPSS Statistics 28“ und die statistische Auswertung beinhaltete univariate und multivariate Cox-Regressionsanalysen. Als klinische Endpunkte wurden das Auftreten von cerebralen Rezidiven innerhalb und außerhalb des Bestrahlungsfeldes nach postoperativer SRT sowie das krebsspezifische Überleben definiert. (1)

Der Einfluss bestimmter Parameter auf die drei klinischen Endpunkte wurde durch univariate Cox-Regressionsanalysen analysiert. Im Rahmen dieser Analyse wurden die Hazard ratio mit 95%igem Konfidenzintervall und der p-Wert für die untersuchten Parameter berechnet. Als Signifikanzgrenze galt $\alpha = 0.05$ und so wurde bei einem p-Wert von < 0.05 von einem signifikanten Ergebnis ausgegangen. Eine multivariate Cox-Regressionsanalyse wurde mit jenen klinischen Parametern durchgeführt, für welche sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse ein p-Wert < 0.1 zeigte.

5 Ergebnisse

5.1 Studienkollektiv

5.1.1 Geschlecht und Alter

In der Studie wurden Daten von 107 PatientInnen, welche im Zeitraum von Jänner 2010 bis Dezember 2021 an der Univ. Klinik Strahlentherapie-Radioonkologie behandelt wurden, analysiert. Von diesen 107 PatientInnen waren 60 weiblich (56.1%) und 47 männlich (43.9%). Die Geschlechterverteilung ist in Abbildung 7 grafisch dargestellt. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag das Durchschnittsalter des PatientInnenkollektivs bei 60 Jahren, wobei das mediane Alter 62 betrug. Der jüngste/die jüngste PatientIn war 37 Jahre alt, der älteste/die älteste PatientIn war 79 Jahre alt. Die Altersverteilung ist in Abbildung 6 dargestellt.

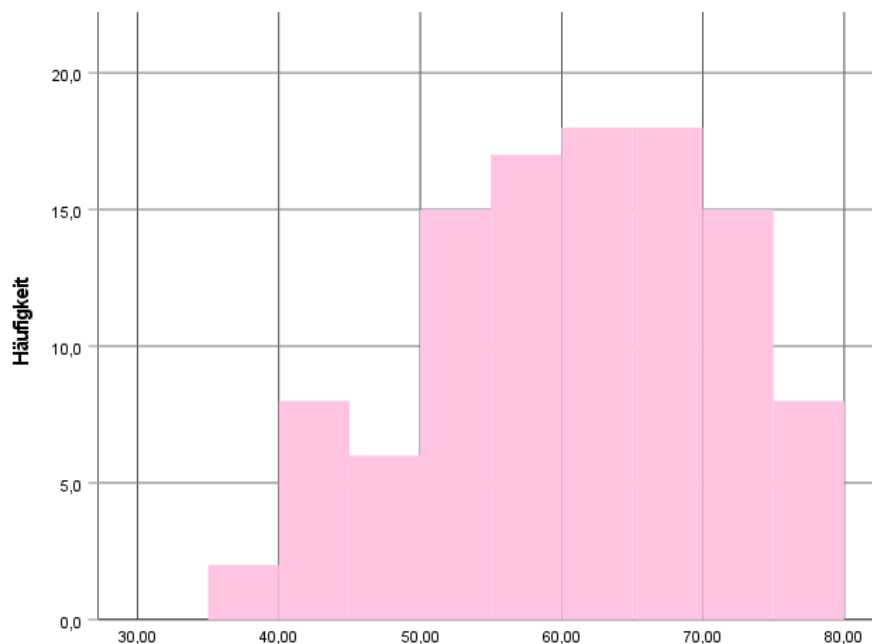


Abbildung 6: Altersverteilung

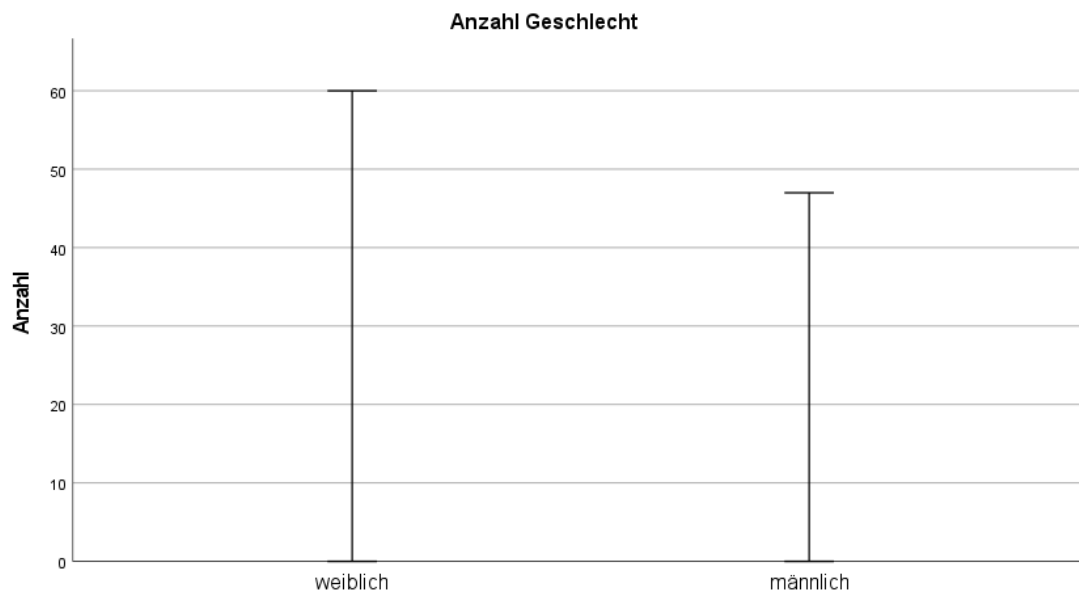


Abbildung 7: Verteilung der Geschlechter

5.1.2 Primärtumorart

In Abbildung 8 sind die prozentuellen Anteile der Primärtumoren im PatientInnenkollektiv dargestellt. Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) macht mit 39.25% den größten Anteil aus. Danach folgen das Mammakarzinom (14.95%), das Maligne Melanom (12.15%) und das kolorektale Karzinom (10.28%). Das Nierenkarzinom (3.74%), das Prostatakarzinom (2.80%) und das Cervixkarzinom (2.80%) machen einen kleineren Anteil der Primärtumorentitäten aus. In folgender Tabelle sind die Häufigkeiten sowie die prozentuellen Anteile der jeweiligen Tumorentitäten beschrieben:

Primärtumorart	n (%)
NSCLC	42 (39.3%)
Mamma-CA	16 (15.0%)
Malignes Melanom	13 (12.1%)
NCC-CA	4 (3.7%)
kolorektales CA	11 (10.3%)
Prostata-CA	3 (2.8%)
Cervix-CA	3 (2.8%)

Andere	15 (14.0%)
--------	------------

Tabelle 8: Primärtumorarten

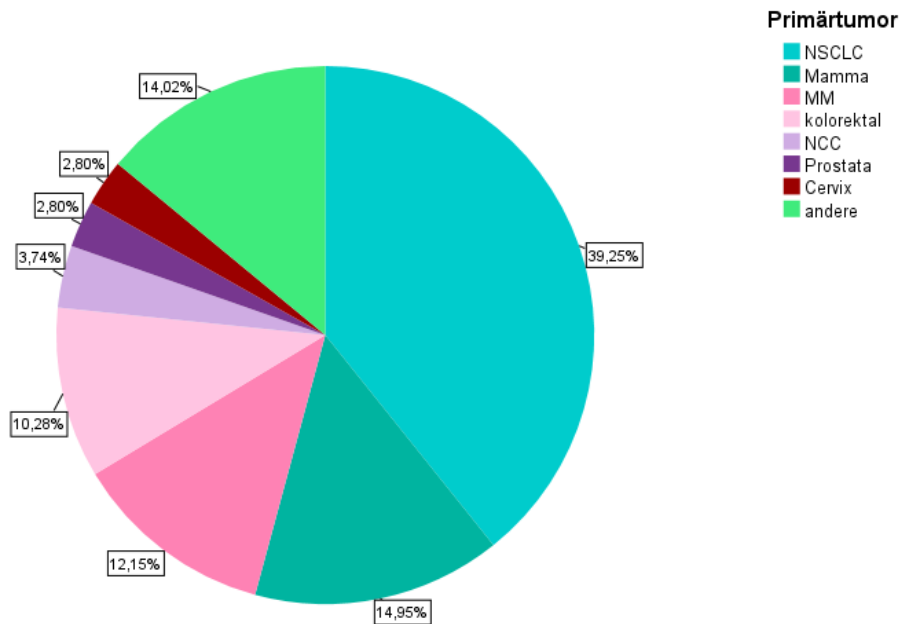


Abbildung 8: Primärtumorentitäten in Prozent (%)

5.1.3 Metastasierung

In Tabelle 9 ist das Metastasierungsmuster der Primärtumoren dargestellt. Dabei wird unter einer cerebralen und einer nicht-cerebralen Metastasierung der Primärtumoren unterschieden. Die cerebrale Metastasierung trat bei 34 PatientInnen (31.8%) synchron mit der Primärtumordiagnose auf, bei 73 PatientInnen (68.2%) kam es zu einer metachronen Metastasierung ins Gehirn. Bei 66 PatientInnen (61.7%) waren bereits nicht-cerebrale Metastasen vorhanden.

Charakteristik	n (%)
Cerebrale Metastasierung	
Synchron	34 (31.8%)
Metachron	73 (68.2%)

Nicht-cerebrale Metastasierung	
Ja	66 (61.7%)
Nein	41 (38.3%)

Tabelle 9: Metastasierungsmuster der Primärtumoren

5.1.3.1 Lokalisation der cerebralen Metastasen

Die Hirnmetastasen der an der Studie eingeschlossenen PatientInnen waren in verschiedenen Bereichen des Gehirns lokalisiert. In Tabelle 10 sind die Lokalisationen im Bereich des Großhirns, sortiert nach Lappen, sowie im Bereich des Kleinhirns (cerebellär) dargestellt. Graphisch sind die jeweiligen prozentuellen Anteile in Abbildung 9 veranschaulicht. Somit waren 30 Hirnmetastasen (28.0%) im Bereich des Großhirns frontal gelegen, gefolgt von 21 Hirnmetastasen (19.6%) okzipital und 20 Hirnmetastasen (18.7%) parietal. Den geringsten Anteil machten temporal gelegene Hirnmetastasen, davon gab es nur 9 (8.4%). Im Bereich des Kleinhirns waren 27 Hirnmetastasen (25.2%) gelegen. Somit kam die Lokalisation im Kleinhirn insgesamt am zweit häufigsten vor nach der Lokalisation im frontalen Lappen.

Je nach Lage der Hirnmetastase im Gehirn lässt sich eine supratentorielle (frontal, parietal, temporal, okzipital) von einer infratentoriellen Lage (cerebellär) unterscheiden. Somit waren insgesamt 80 Hirnmetastasen supratentoriell gelegen (74.7%) und 27 infratentoriell (25.3%).

Lokalisation	n (%)
Frontal	30 (28.0%)
Parietal	20 (18.7%)
Temporal	9 (8.4%)
Okzipital	21 (19.6%)
Cerebellär	27 (25.2%)

Tabelle 10: Lokalisation cerebraler Metastasen

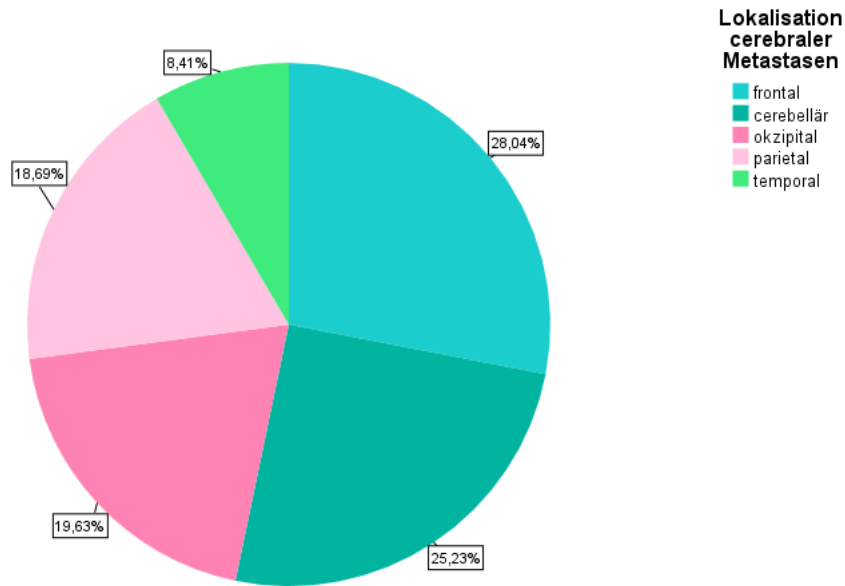


Abbildung 9: Lokalisation cerebraler Metastasen in Prozent (%)

5.1.3.2 Lokalisation der nicht-cerebralen Metastasen

In Tabelle 11 sind die häufigsten Lokalisationen von nicht-cerebralen Metastasen vor der postoperativen stereotaktischen Bestrahlung der Resektionshöhle mit deren Häufigkeiten und prozentuellen Anteilen dargestellt. In Abbildung 10 sind die prozentuellen Anteile in einem Kreisdiagramm veranschaulicht. Hierbei wiesen 24 PatientInnen (20.9%) bereits vor Beginn der Strahlentherapie Metastasen in der Lunge auf. Bei 11 PatientInnen (9.6%) waren Metastasen in der Leber vorhanden, 12 PatientInnen (10.4%) zeigten Metastasen im Bereich der Knochen. Weiters wiesen 27 PatientInnen (23.5%) Metastasen an anderen Körperlokalisationen auf, allen voran im Bereich der Lymphknoten. Bei 41 PatientInnen (35.7%) waren zu Beginn der Strahlentherapie keine nicht-cerebralen Metastasen vorhanden.

Lokalisation	n (%)
Lunge	24 (20.9%)
Leber	11 (9.6%)
Knochen	12 (10.4%)
Andere Lokalisation	27 (23.5%)
Keine nicht-cerebralen Metastasen	41 (35.7%)

Tabelle 11: Lokalisation nicht-cerebraler Metastasen

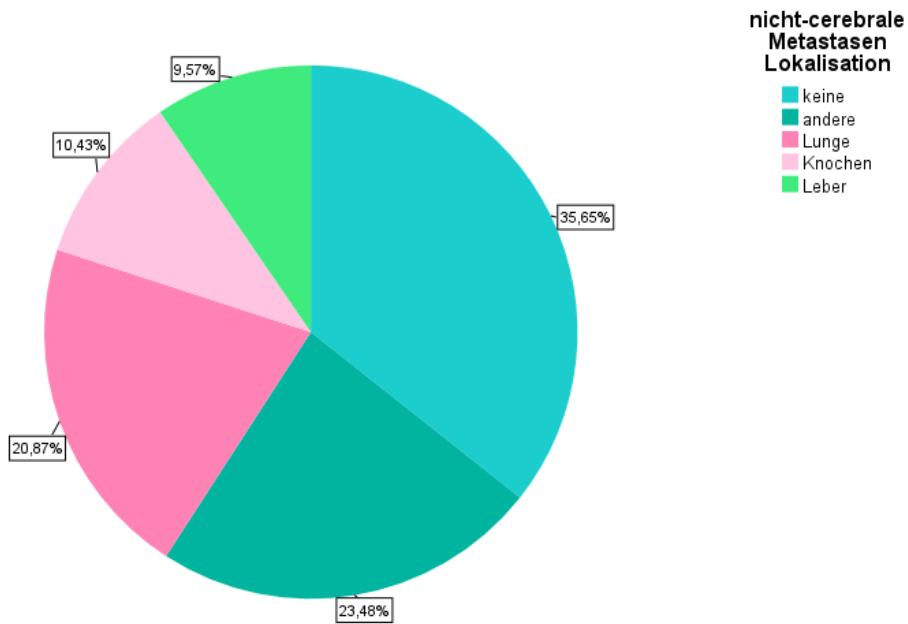


Abbildung 10: Lokalisation nicht-cerebraler Metastasen in Prozent (%)

Ein Patient/eine Patientin (0.9%) hatte bereits vor der postoperativen Bestrahlung Metastasen in Leber und Knochen, zwei PatientInnen (1.9%) Metastasen in Leber und Lunge, ein weiterer Patient/eine weitere Patientin (0.9%) Metastasen in Lunge und Knochen und zwei PatientInnen (1.9%) hatten bereits Metastasierungen in Leber, Lunge und Knochen.

5.1.4 Operationsradikalität

Bei 99 PatientInnen (92.5%) war im postoperativen MR keine Kontrastmittelaufnahme, vereinbar mit einem Resttumor, ersichtlich, sodass bei diesen PatientInnen von einer chirurgischen Komplettentfernung der Hirnmetastase ausgegangen wurde. Bei 8 PatientInnen (7.5%) waren Kontrastmittelaufnahmen im postoperativen MR erkennbar, sodass von einem Resttumor ausgegangen wurde.

5.1.5 Allgemeinzustand vor der Strahlentherapie

Die Erfassung des Allgemeinzustands der PatientInnen vor der postoperativen stereotaktischen Bestrahlung erfolgte durch Dokumentation des ECOG-Status. Eine tabellarische Auflistung der ECOG-Status-Werte der PatientInnen dieser Studie erfolgt in Tabelle 12, eine graphische Darstellung erfolgt in Abbildung 11. Ein ECOG-Wert von 0 beschreibt einen uneingeschränkten Allgemeinzustand des Patienten/der Patientin, während ein Wert von 5 den schlimmsten Zustand, den des Todes umfasst. Der am häufigsten beschriebene ECOG-Wert der PatientInnen dieser Studie war ECOG 1 mit 34 PatientInnen (31.8%). ECOG 0 wurde bei 31 PatientInnen (29.0%) und ECOG 2 bei 9 PatientInnen (8.4%) beschrieben. Somit waren die meisten PatientInnen des Studienkollektivs vor postoperativer Bestrahlung in einem guten Allgemeinzustand. Bei 33 PatientInnen (30.8%) wurde kein ECOG-Wert erfasst.

ECOG		
	Häufigkeit	Prozent (%)
0	31	29.0
1	34	31.8
2	9	8.4
Fehlend	33	30.8
Gesamt	107	100.0

Tabelle 12: ECOG-Status

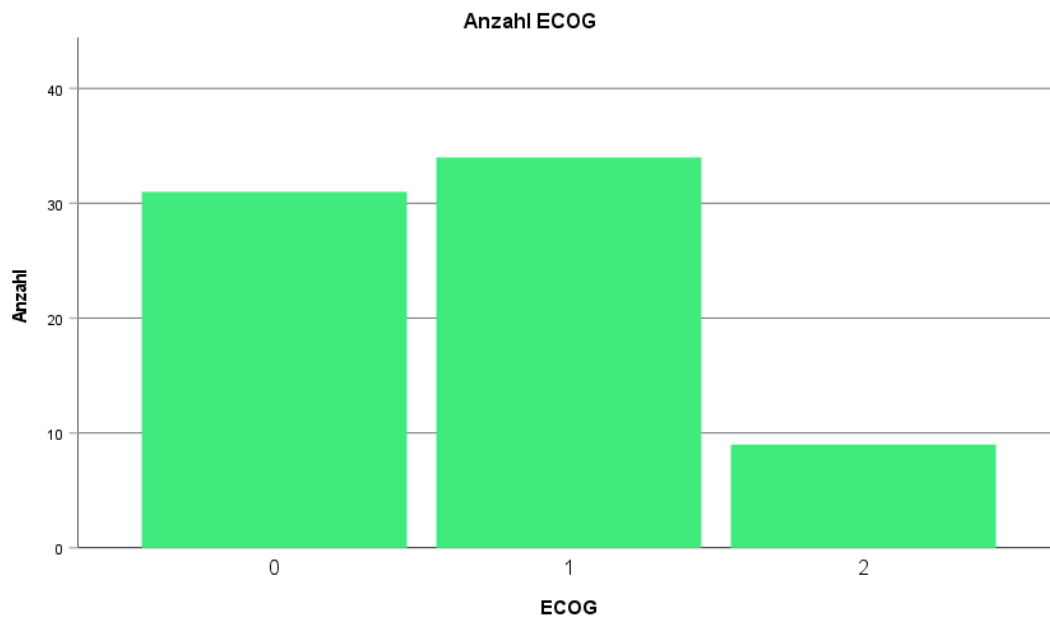


Abbildung 11: ECOG-Status

5.1.6 Laborparameter vor der Strahlentherapie

Im Rahmen dieser Studie wurden prätherapeutische Laborwerte aller PatientInnen erhoben. Es handelt sich um Laborwerte, welche kurz vor der postoperativen Bestrahlung bestimmt wurden. In der ersten Spalte der Tabelle 13 sind die anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests berechneten p-Werte der jeweiligen Laborwerte bezüglich einer möglichen Normalverteilung beschrieben. Als einziger normalverteilter Wert zeigte sich das Hämoglobin, bei diesem ist der Mittelwert angegeben. Bei allen anderen, nicht normalverteilten Laborwerten ist der Median angegeben.

Laborparameter	Signifikanzniveau nach Kolmogorov-Smirnov	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Leukozyten (T/l)	< 0.001		7.60	3.77
Hämoglobin (g/dl)	0.200	12.51		1.41

Thrombozyten (G/l)	< 0.001		273.00	122.07
Neutrophile Granulozyten absolut (G/l)	< 0.001		5.40	7.12
Lymphozyten absolut (G/l)	0.014		1.60	0.69
MPV (fl)	0.034		10.10	0.92
CRP (mg/l)	< 0.001		6.00	48.79
LDH (U/l)	< 0.001		222.00	108.89
AST (U/l)	< 0.001		20.00	33.81
ALT (U/l)	< 0.001		19.00	50.16
NLR	< 0.001		3.67	7.39
PLR	< 0.001		183.52	183.52
DeRitis-Quotient (AST/ALT)	< 0.001		1.11	0.77

Tabelle 13: Verteilung der Laborparameter

Der DeRitis-Quotient bildet den Quotienten aus den beiden Laborwerten AST (Aspartat Aminotransferase) und ALT (Alanin Aminotransferase): DeRitis-Quotient = AST/ALT . Weiters wurden die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (neutrophil-lymphocyte ratio oder NLR) sowie die Thrombozyten-Lymphozyten-Ratio (platelets-lymphocyte ratio oder PLR) erhoben, da diese in aktuellen Studien als wichtige prognostische Parameter beschrieben sind. Die NLR berechnet sich aus der Anzahl der neutrophilen Granulozyten durch die Anzahl der Lymphozyten. Die PLR berechnet sich aus der Anzahl der Thrombozyten durch die Anzahl der Lymphozyten.

5.2 Postoperative Strahlentherapie

Alle PatientInnen, welche in die Studie miteingeschlossen wurden, erhielten eine postoperative fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie mit einer Einzeldosis von 6.2 Gy pro Bestrahlung und insgesamt 4 Bestrahlungen, wodurch sich eine Gesamtdosis von 24.8 Gy ergab. Die mediane Zeit zwischen neurochirurgischer Operation der Hirnmetastase und postoperativer Bestrahlung betrug 5 Wochen: Median 5.00 (mean +/- 10.48).

5.3 Therapieergebnisse

Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten nach der postoperativen Bestrahlung entwickelten 33 PatientInnen (30.8%) ein cerebrales Rezidiv, 24 cerebrale Rezidive traten innerhalb (22.4%) und 19 Rezidive (17.8%) außerhalb des Bestrahlungsfeldes auf, 19 PatientInnen (17.8%) waren anhand der Tumorerkrankung verstorben. In Tabelle 14 sind die Anzahl sowie die prozentuellen Anteile der Rezidive und der verstorbenen PatientInnen aufgelistet. (1)

Charakteristik	n (%)
Cerebrales Rezidiv	
Ja	33 (30.8%)
Nein	74 (69.2%)
Lokalrezidiv im Bestrahlungsbereich	
Ja	24 (22.4%)
Nein	83 (77.6%)
Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsbereichs	
Ja	19 (17.8%)
Nein	88 (82.2%)
Pat. verstorben	
Ja	19 (17.8%)
Nein	88 (82.2%)

Pat. durch Tumor verstorben	
Ja	19 (17.8%)
Nein	88 (82.2%)

Tabelle 14: Anzahl und prozentuelle Anteile an Rezidiven und verstorbenen PatientInnen

Das mediane cerebralrezidivfreie Überleben betrug 15 Monate (95% KI 11.2-18.8 Monate), die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs im Bestrahlungsareal betrug 14 Monate (95% KI 9.3-18.7 Monate) und bis zum Auftreten eines Rezidivs außerhalb des Bestrahlungsareals 14 Monate (95% KI 9.8-18.2 Monate). Das mediane krebsspezifische Überleben betrug 16 Monate (95% KI 12.0-20.0 Monate). (1)

Zudem wurden Daten zu den „Common Toxicity Criteria“ (CTC) 1-24 Monate nach der postoperativen Bestrahlung der Hirnmetastasen betrachtet. Diese Kriterien dienen der Erfassung therapiebedingter Nebenwirkungen. Da Nebenwirkungen nur bei vereinzelt PatientInnen dokumentiert wurden, können diese in der vorhandenen Studie nicht näher erläutert werden.

5.4 Analyse von Prognosefaktoren in Bezug auf die primären Endpunkte

5.4.1 Univariate Analysen

Univariate Cox-Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um den Einfluss verschiedener patientenspezifischer, therapiespezifischer und tumorspezifischer Parameter auf folgende klinische Endpunkte zu analysieren: das Auftreten eines cerebralen Rezidivs innerhalb des Bestrahlungsbereichs (Lokalrezidiv) und außerhalb davon sowie das krebsspezifische Überleben. Parameter, welche in der Analyse berücksichtigt wurden, sind das Alter der PatientInnen zu Therapiebeginn und deren Geschlecht, die Primärtumorarten, das Vorhandensein von nicht-cerebralen Metastasen, synchrone oder metachrone Metastasierung ins Gehirn, chirurgische Kompletentfernung der Hirnmetastase sowie Laborwerte. Zusätzlich wurde das Auftreten eines cerebralen Rezidivs innerhalb oder außerhalb des

Bestrahlungsfeldes beim klinischen Endpunkt des krebspezifischen Überlebens untersucht.

5.4.1.1 Cerebrales Rezidiv

In Tabelle 15 und in Tabelle 16 sind die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse der untersuchten Parameter auf den klinischen Endpunkt der Entstehung eines cerebralen Rezidivs dargestellt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines cerebralen Rezidivs und der Primärtumorart Lungenkrebs (HR 2.062, 95% KI 1.023-4.152; p=0.043) sowie den Laborwerten AST (HR 1.008, 95% KI 1.001-1.015; p=0.025) und ALT (HR 1.006, 95% KI 1.006-1.010; p=0.021). Demnach hatten PatientInnen mit einem Lungenkrebs ein höheres Risiko für die Entwicklung eines cerebralen Rezidivs. Alle anderen untersuchten Parameter wiesen keine statistische Signifikanz bezüglich der Entstehung eines cerebralen Rezidivs auf.

Cerebrales Rezidiv		
	Univariate Analyse	
	HR (95% KI)	p-Wert
Geschlecht		
Männlich	1	
Weiblich	1.185 (0.588-2.389)	0.635
Alter Therapiebeginn (kontinuierlich)	1.001 (0.976-1.047)	0.532
Nicht cerebrale Metastasierung		
Nein	1	
Ja	0.672 (0.317-1.424)	0.300
Metastasierung		
Synchron	1	
Metachron	0.568 (0.282-1.144)	0.113
Lokalisation cerebraler Metastasen		
Supratentoriell	1	
Infratentoriell	0.979 (0.453-2.117)	0.957
Chirurgische Kompletentfernung der Metastase		
Nein	1	
Ja	0.977 (0.233-4.102)	0.975

Primärtumore:		
Lungenkrebs		
Nein	1	
Ja	2.061 (1.023-4.152)	0.043
Brustkrebs		
Nein	1	
Ja	0.573 (0.174-1.886)	0.360
Malignes Melanom		
Nein	1	
Ja	0.697 (0.243-1.996)	0.501
Colon/Sigma/Rectum		
Nein	1	
Ja	1.580 (0.475-5.257)	0.456
Tube/Ovar/Uterus/Cervix		
Nein	1	
Ja	0.345 (0.047-2.536)	0.296
Niere/Harnblase/Prostata		
Nein	1	
Ja	0.042 (0.000-8.154)	0.239

Tabelle 15: univariate Analyse // cerebrales Rezidiv

Cerebrales Rezidiv	Univariate Analyse	
	HR (95% KI)	p-Wert
Leukozyten (kontinuierlich)	1.073 (0.981-1.175)	0.124
Hb-Wert (kontinuierlich)	0.968 (0.767-1.222)	0.785
Thrombozyten (kontinuierlich)	1.001 (0.999-1.004)	0.382
Neutrophile Granulozyten absolut (kontinuierlich)	1.018 (0.954-1.086)	0.593
Lymphozyten absolut (kontinuierlich)	1.478 (0.883-2.471)	0.137
MPV-Wert (kontinuierlich)	0.984 (0.669-1.446)	0.934
CRP-Wert (kontinuierlich)	1.001 (0.989-1.014)	0.816
LDH-Wert (kontinuierlich)	1.000 (0.996-1.004)	0.988
AST-Wert (kontinuierlich)	1.008 (1.001-1.015)	0.025
ALT-Wert (kontinuierlich)	1.006 (1.001-1.010)	0.021
NLR-Wert (kontinuierlich)	0.997 (0.924-1.076)	0.940
PLR-Wert (kontinuierlich)	0.999 (0.995-1.003)	0.551
DeRitis-Quotient (kontinuierlich)	0.864 (0.539-1.384)	0.543

Tabelle 16: univariate Analyse Laborparameter // cerebrales Rezidiv

5.4.1.2 Lokalrezidiv im Bestrahlungsfeld

In Tabelle 17 und in Tabelle 18 sind die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse der untersuchten Parameter auf den klinischen Endpunkt der Entstehung eines Lokalrezidivs im Bestrahlungsfeld dargestellt. Weder patientenspezifische noch therapiespezifische oder krebspezifische Parameter und keiner der untersuchten Laborwerte wiesen einen signifikanten Zusammenhang mit der Entstehung eines Lokalrezidivs auf.

Lokalrezidiv im Bestrahlungsfeld		
Univariate Analyse		
	HR (95% KI)	p-Wert
Geschlecht		
Männlich	1	
Weiblich	1.248 (0.556-2.802)	0.591
Alter Therapiebeginn (kontinuierlich)	0.997 (0.958-1.037)	0.875
Nicht cerebrale Metastasierung		
Nein	1	
Ja	0.573 (0.236-1.3387)	0.217
Metastasierung		
Synchron	1	
Metachron	0.649 (0.288-1.462)	0.297
Lokalisation cerebraler Metastasen		
Supratentoriell	1	
Infratentoriell	0.876 (0.363-2.114)	0.768
Chirurgische Komplettentfernung der Metastase		
Nein	1	
Ja	0.657 (0.154-2.809)	0.571
Primärtumore:		
Lungenkrebs		
Nein	1	
Ja	1.859 (0.832-4.156)	0.131
Brustkrebs		
Nein	1	
Ja	0.715 (0.213-2.403)	0.588
Malignes Melanom		
Nein	1	
Ja	0.455 (0.106-1.942)	0.287
Colon/Sigma/Rectum		
Nein	1	
Ja	1.318 (0.306-5.682)	0.711

Tube/Ovar/Uterus/Cervix Nein	1	
Ja	0.511 (0.069-3.794)	0.512
Niere/Harnblase/Prostata Nein	1	
Ja	0.043 (0.000-23.291)	0.328

Tabelle 17: univariate Analyse // Lokalrezidiv im Bestrahlungsfeld

Lokalrezidiv im Bestrahlungsfeld		
Univariate Analyse		
	HR (95% KI)	p-Wert
Leukozyten (kontinuierlich)	1.003 (0.889-1.132)	0.955
Hb-Wert (kontinuierlich)	1.012 (0.777-1.317)	0.932
Thrombozyten (kontinuierlich)	1.001 (0.998-1.004)	0.651
Neutrophile Granulozyten absolut (kontinuierlich)	0.958 (0.842-1.089)	0.511
Lymphozyten absolut (kontinuierlich)	1.617 (0.906-2.887)	0.104
MPV-Wert (kontinuierlich)	0.899 (0.573-1.410)	0.642
CRP-Wert (kontinuierlich)	0.982 (0.947-1.019)	0.332
LDH-Wert (kontinuierlich)	0.997 (0.991-1.002)	0.232
AST-Wert (kontinuierlich)	1.007 (0.998-1.015)	0.128
ALT-Wert (kontinuierlich)	1.004 (0.998-1.010)	0.224
NLR-Wert (kontinuierlich)	0.920 (0.795-1.064)	0.262
PLR-Wert (kontinuierlich)	0.997 (0.993-1.002)	0.312
DeRitis-Quotient (kontinuierlich)	0.893 (0.517-1.544)	0.685

Tabelle 18: univariate Analyse Laborparameter // Lokalrezidiv im Bestrahlungsfeld

5.4.1.3 Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsbereichs

In Tabelle 19 als auch in Tabelle 20 sind die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse zum Einfluss der untersuchten Parameter auf die Entstehung eines Rezidivs außerhalb des Bestrahlungsbereichs dargestellt. Hierbei konnte ein signifikant geringeres Risiko für ein cerebrales Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsfeldes bei primär metachroner Metastasierung (HR 0.350, 95% KI 0.138-0.888; $p=0.027$) festgestellt werden. (1) Zudem zeigte sich für die Primärtumorart Lungenkrebs ein Trend zu einem höheren Risiko für ein cerebrales Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsfeldes (HR 2.363, 95% KI 0.915-6.105; $p=0.076$). (1) Alle weiteren untersuchten Parameter wiesen keinen signifikanten

Zusammenhang im Hinblick auf die Entstehung eines Rezidivs außerhalb des Bestrahlungsbereichs auf.

Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsbereichs		
	Univariate Analyse	
	HR (95% KI)	p-Wert
Geschlecht		
Männlich	1	
Weiblich	0.749 (0.288-1.948)	0.553
Alter Therapiebeginn (kontinuierlich)	1.023 (0.975-1.073)	0.359
Nicht cerebrale Metastasierung		
Nein	1	
Ja	1.079 (0.417-2.791)	0.876
Metastasierung		
Synchron	1	
Metachron	0.350 (0.138-0.888)	0.027
Lokalisation cerebraler Metastasen		
Supratentoriell	1	
Infratentoriell	1.330 (0.438-4.042)	0.615
Chirurgische Komplettentfernung der Metastase		
Nein	1	
Ja	1.110 (0.147-8.375)	0.920
Primärtumore:		
Lungenkrebs		
Nein	1	
Ja	2.363 (0.915-6.105)	0.076
Brustkrebs		
Nein	1	
Ja	0.363 (0.048-2.729)	0.325
Malignes Melanom		
Nein	1	
Ja	1.553 (0.510-4.731)	0.439
Colon/Sigma/Rectum		
Nein	1	
Ja	0.800 (0.105-6.074)	0.829
Tube/Ovar/Uterus/Cervix		
Nein	1	
Ja	0.042 (0.000-49.357)	0.380
Niere/Harnblase/Prostata		
Nein	1	
Ja	0.043 (0.000-63.648)	0.398

Tabelle 19: univariate Analyse // Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsbereichs

Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsbereichs		
Univariate Analyse		
	HR (95% KI)	p-Wert
Leukozyten (kontinuierlich)	1.099 (0.983-1.229)	0.098
Hb-Wert (kontinuierlich)	0.946 (0.692-1.295)	0.730
Thrombozyten (kontinuierlich)	1.002 (0.998-1.005)	0.343
Neutrophile Granulozyten absolut (kontinuierlich)	1.003 (0.959-1.113)	0.387
Lymphozyten absolut (kontinuierlich)	1.148 (0.582-2.266)	0.690
MPV-Wert (kontinuierlich)	1.052 (0.642-1.722)	0.841
CRP-Wert (kontinuierlich)	1.006 (0.996-1.016)	0.244
LDH-Wert (kontinuierlich)	1.002 (0.998-1.007)	0.362
AST-Wert (kontinuierlich)	1.005 (0.995-1.015)	0.297
ALT-Wert (kontinuierlich)	1.004 (0.998-1.011)	0.177
NLR-Wert (kontinuierlich)	1.016 (0.933-1.107)	0.709
PLR-Wert (kontinuierlich)	1.000 (0.995-1.005)	0.898
DeRitis-Quotient (kontinuierlich)	1.036 (0.593-1.810)	0.900

Tabelle 20: univariate Analyse Laborparameter // Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsbereichs

5.4.1.4 Krebspezifisches Überleben

In Tabelle 21 sowie in Tabelle 22 sind die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse der untersuchten Parameter auf den klinischen Endpunkt krebsspezifisches Überleben dargestellt. Hinsichtlich des krebsspezifischen Überlebens war ein signifikanter Zusammenhang mit folgenden prätherapeutischen Laborwerten zu verzeichnen: Anzahl an neutrophilen Granulozyten (HR 1.082, 95% KI 1.036-1.130; $p < 0.001$), Anzahl an Lymphozyten (HR 0.437, 95% KI 0.197-0.967; $p = 0.041$) und NLR (HR 1.095, 95% KI 1.040-1.152; $p = 0.001$). (1) Eine marginale statistische Signifikanz zeigte sich für den Laborwert PLR (HR 1.004, 95% KI 1.000-1.008; $p = 0.051$) sowie für die Primärtumorentität eines gynäkologischen Tumors (HR 2.847, 95% KI 0.943-8.680; $p = 0.066$). Alle anderen Parameter wiesen keinen statistischen Zusammenhang hinsichtlich des krebsspezifischen Überlebens auf.

Krebsspezifisches Überleben		
	Univariate Analyse	
	HR (95% KI)	p-Wert
Geschlecht		
Männlich	1	
Weiblich	0.664 (0.250-1.762)	0.411
Alter Therapiebeginn (kontinuierlich)	0.973 (0.932-1.016)	0.220
Nicht cerebrale Metastasierung		
Nein	1	
Ja	0.398 (0.132-1.202)	0.102
Metastasierung		
Synchron	1	
Metachron	1.437 (0.517-3.995)	0.487
Lokalisation cerebraler Metastasen		
Supratentoriell	1	
Infratentoriell	0.937 (0.337-2.607)	0.900
Chirurgische Komplettentfernung der Metastase		
Nein	1	
Ja	1.155 (0.153-8.702)	0.889
Cerebrales Rezidiv		
Nein	1	
Ja	0.808 (0.306-2.134)	0.667
Lokalrezidiv in Bestrahlungsbereich		
Nein	1	
Ja	1.125 (0.400-3.166)	0.824
Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsbereichs		
Nein	1	
Ja	0.659 (0.192-2.264)	0.507
Primärtumore:		
Lungenkrebs		
Nein	1	
Ja	1.072 (0.429-2.679)	0.883
Brustkrebs		
Nein	1	
Ja	0.652 (0.150-2.828)	0.568
Malignes Melanom		
Nein	1	
Ja	0.539 (0.124-2.348)	0.411
Colon/Sigma/Rectum		
Nein	1	
Ja	2.375 (0.522-10.573)	0.256

Tube/Ovar/Uterus/Cervix		
Nein	1	
Ja	2.847 (0.934-8.680)	0.066
Niere/Harnblase/Prostata		
Nein	1	
Ja	0.042 (0.000-53.297)	0.385

Tabelle 21: univariate Analyse // krebstspezifisches Überleben

Krebspezifisches Überleben		
	Univariate Analyse	
	HR (95% KI)	p-Wert
Leukozyten (kontinuierlich)	1.055 (0.925-1.204)	0.444
Hb-Wert (kontinuierlich)	0.963 (0.717-1.293)	0.801
Thrombozyten (kontinuierlich)	1.000 (0.995-1.004)	0.817
Neutrophile Granulozyten absolut (kontinuierlich)	1.082 (1.036-1.130)	<0.001
Lymphozyten absolut (kontinuierlich)	0.437 (0.197-0.967)	0.041
MPV-Wert (kontinuierlich)	0.937 (0.558-1.572)	0.805
CRP-Wert (kontinuierlich)	1.003 (0.989-1.018)	0.657
LDH-Wert (kontinuierlich)	1.002 (0.998-1.006)	0.316
AST-Wert (kontinuierlich)	0.999 (0.976-1.023)	0.966
ALT-Wert (kontinuierlich)	1.000 (0.987-1.014)	0.957
NLR-Wert (kontinuierlich)	1.095 (1.040-1.152)	0.001
PLR-Wert (kontinuierlich)	1.004 (1.000-1.008)	0.051
DeRitis-Quotient (kontinuierlich)	0.701 (0.341-1.441)	0.334

Tabelle 22: univariate Analyse Laborparameter // krebstspezifisches Überleben

5.4.2 Multivariate Analysen

Die multivariaten Cox-Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um die Unabhängigkeit der prognostischen Faktoren untereinander bezogen auf die primären Endpunkte zu untersuchen. Hierbei wurden jene Werte miteingeschlossen, welche bei der univariaten Analyse einen Zusammenhang mit dem jeweiligen untersuchten Endpunkt mit einem p-Wert < 0.1 gezeigt haben. Da sich im Hinblick auf die Entstehung eines Lokalrezidivs im Bestrahlungsfeld keiner der untersuchten Parameter als statistisch signifikant erwies, wurde zu diesem Endpunkt keine multivariate Cox-Regression erstellt.

5.4.2.1 Cerebrales Rezidiv

In Tabelle 23 sind die Ergebnisse der multivariaten Analyse bezogen auf die Entstehung eines cerebralen Rezidivs dargestellt. Hierbei zeigt sich die Primärtumorart Lungenkrebs als einziger Parameter als statistisch signifikant (HR 2.277, 95% KI 1.106-4.689; p=0.026) und kann als unabhängiger prognostischer Faktor hinsichtlich der Entstehung eines cerebralen Rezidivs angesehen werden.

Cerebrales Rezidiv		
	multivariate Analyse	
	HR (95% KI)	p-Wert
Blutwerte:		
AST-Wert (kontinuierlich)	1.001 (0.982-1.021)	0.914
ALT-Wert (kontinuierlich)	1.006 (0.993-1.019)	0.356
Primärtumore:		
Lungenkrebs Nein	1	
Ja	2.277 (1.106-4.689)	0.026

Tabelle 23: multivariate Analyse // cerebrales Rezidiv

5.4.2.2 Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsbereichs

In Tabelle 24 sind die Ergebnisse der multivariaten Analyse bezogen auf die Entstehung eines Rezidivs außerhalb des Bestrahlungsbereichs dargestellt. Weder der Zeitpunkt der Metastasierung ins Gehirn (synchron/metachron) noch die Primärtumorart Lungenkrebs zeigen in der multivariaten Analyse einen signifikanten

Zusammenhang im Hinblick auf die Entstehung eines cerebralen Rezidivs außerhalb des Bestrahlungsbereichs.

Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsbereichs		
	multivariate Analyse	
	HR (95% KI)	p-Wert
Metastasierung		
Synchron	1	
Metachron	0.434 (0.158-1.195)	0.106
Primärtumore:		
Lungenkrebs		
Nein	1	
Ja	1.710 (0.607-4.818)	0.310

Tabelle 24: multivariate Analyse // Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsbereichs

5.4.2.3 Krebspezifisches Überleben

In Tabelle 25 sind die Ergebnisse der multivariaten Analyse bezogen auf das krebspezifische Überleben dargestellt. Hierbei zeigen gynäkologische Primärtumorarten (Tumore der Tube, des Ovars, des Uterus, der Cervix) einen statistisch signifikanten Zusammenhang (HR 3.234 (95% KI 1.039-10.069; p=0.043) bezogen auf das krebspezifische Überleben und können als unabhängige prognostische Faktoren angesehen werden. Die untersuchten Laborwerte zeigen sich bei der multivariaten Analyse nicht als unabhängige Prognosefaktoren.

Krebspezifisches Überleben		
	multivariate Analyse	
	HR (95% KI)	p-Wert
Blutwerte:		
Neutrophile Granulozyten absolut (kontinuierlich)	1.134 (0.974-1.321)	0.104
Lymphozyten absolut (kontinuierlich)	0.416 (0.116-1.498)	0.180
NLR-Wert (kontinuierlich)	0.933 (0.753-1.156)	0.524
PLR-Wert (kontinuierlich)	1.002 (0.995-1.008)	0.611
Primärtumore:		
Tube/Ovar/Uterus/Cervix		0.043
Nein	1	
Ja	3.234 (1.039-10.069)	

Tabelle 25: multivariate Analyse // krebspezifisches Überleben

6 Diskussion

Hirnmastasen machen 15-30% aller intrakraniellen Tumoren aus und ca. 25 bis 30% aller PatientInnen mit Neoplasien sind davon betroffen. (61) Die Gesamtinzidenz in der Allgemeinbevölkerung beträgt 20/100.000/Jahr. (6) Hirnmastasen verursachen oft schwächende Symptome und schränken die Lebensqualität dramatisch ein. Die meisten PatientInnen haben mehr als eine Metastase, bis zu 30-40% haben einzelne Läsionen. (61)

Bei PatientInnen mit günstigen prognostischen Faktoren, wie solitären Hirnmastasen, gutem Allgemeinzustand und kontrollierter extrakranieller Erkrankung, ist eine individuelle optimierte Therapie der Hirnmastasen sinnvoll. (61) Eine geeignete Therapiemethode zur raschen Druckentlastung und Histologiegewinnung bei isolierten Hirnmastasen stellt die operative Entfernung dar. Ein wesentlicher Nachteil in der operativen Therapie besteht jedoch in der niedrigen Lokalkontrollrate, welche bei ca. 54% liegt. (1, 32) Durch eine postoperative stereotaktische Bestrahlung der Resektionshöhle kann die Lokalkontrolle verbessert werden. Diese Studie behandelte Therapieergebnisse nach postoperativer stereotaktischer Bestrahlung sowie mögliche prognostische Faktoren und deren Einfluss auf die Entstehung von cerebralen Rezidiven und auf das krebsspezifische Überleben.

In dieser retrospektiven Studie wurden 107 PatientInnen mit isolierten Hirnmastasen, welche an der Univ. Klinik für Strahlentherapie-Radioonkologie Graz eine postoperative stereotaktische Bestrahlung der Resektionshöhle erhielten, untersucht. (1)

Die häufigsten Primärtumorentitäten der in dieser Studie behandelten singulären Hirnmastasen waren das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom mit 39.3%, gefolgt von dem Mammakarzinom mit 15.0%, sowie dem Malignen Melanom mit 12.1% und dem kolorektalen Karzinom mit 10.3%. Weitere Primärtumorarten waren das Prostatakarzinom und das Cervixkarzinom. Bei 66 PatientInnen waren vor der postoperativen Bestrahlung bereits nicht-cerebrale Metastasen vorhanden, die

meisten davon in Lunge, Knochen und Leber. Die cerebrale Metastasierung trat bei 31.8% der Patientinnen synchron, bei 68.2% metachron auf. Die häufigste Lokalisation der cerebralen Metastasen war im frontalen Lappen des Großhirns (28.0%) gefolgt von der Lokalisation im Kleinhirn (25.2%). Die postoperative SRT erfolgte bei allen PatientInnen mit einer Einzeldosis von 6.2 Gy (Gesamtdosis 24.8 Gy) in 4 Fraktionen. Die mediane Zeit zwischen neurochirurgischer Operation der singulären Hirnmetastase und postoperativer Strahlentherapie betrug 5 Wochen.

Während eines medianen Follow-up von 16 Monaten nach postoperativer Bestrahlung traten insgesamt 43 cerebrale Rezidive (40.2 %) auf, wobei 24 cerebrale Rezidive innerhalb (22.4%) und 19 Rezidive außerhalb (17.8%) des Bestrahlungsfeldes lokalisiert waren, 19 PatientInnen (17.8%) waren an der Tumorerkrankung verstorben. (1)

Diese Werte unterscheiden sich deutlich von einer von Choi et al. durchgeführten Studie, wo nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten bei 9.5% der StudienpatientInnen nach postoperativer SRT der Resektionshöhle von Hirnmetastasen ein Lokalrezidiv im Bestrahlungsbereich und bei 54% der PatientInnen ein cerebrales Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsbereichs auftrat. In der von Choi et al. durchgeführten Studie ist der Anteil der behandelten Primärtumorentitäten untereinander vergleichbar mit dieser Studie. Die mediane Gesamtdosis, welche in 1-5 Bestrahlungssitzungen erfolgte, betrug bei Choi et al. 20 Gy, dieser Wert liegt etwas niedriger als die Gesamtdosis dieser Studie, welche bei 24.8 Gy lag und in vier Sitzungen erfolgte. Zudem wurde bei der Studie von Choi et al. bei 52% der PatientInnen ein 2-mm-Rand um die Resektionshöhle bestimmt, welcher zusätzlich mitbestrahlt wurde, um eine höhere Lokalkontrollrate zu erreichen. Bei den 52% der PatientInnen mit dem 2-mm-Rand trat nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten nur bei 3.4% nach postoperativer Bestrahlung ein Lokalrezidiv im Bestrahlungsbereich auf, während bei den restlichen 48% der PatientInnen zu 16% ein Lokalrezidiv im Bestrahlungsbereich auftrat. Somit stellte sich in der Studie von Choi et al. ein

geringeres Auftreten von Lokalrezidiven in der Bestrahlungshöhle verglichen mit dieser Studie durch die zusätzliche Bestrahlung eines 2-mm-Randes rund um die Resektionshöhle heraus. (33)

In einer von Brennan et al. durchgeführten Studie trat nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten bei 22% der PatientInnen nach postoperativer SRT der Resektionshöhle von Hirnmetastasen ein Lokalrezidiv im Bestrahlungsbereich und bei 44% ein cerebrales Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsbereichs auf. Somit deckt sich nur der prozentuelle Anteil der PatientInnen der Studie von Brennan et al., bei denen ein Lokalrezidiv im Bestrahlungsbereich aufgetreten ist, mit dem der vorliegenden Studie. Brennan et al. beschrieben zudem, dass bei infratentorieller Lage der Hirnmetastase, im Vergleich zur supratentoriellen Lage, das Risiko für die Entwicklung cerebraler Rezidive außerhalb des Bestrahlungsareals erhöht ist. (35) In der vorliegenden Studie stellte sich im Hinblick auf die Entstehung eines cerebralen Rezidivs außerhalb des Bestrahlungsbereichs jedoch keine statistische Signifikanz bei infratentorieller Lage der Hirnmetastase heraus.

Eine Studie von McPherson et al. untersuchte das Auftreten von Rezidiven nach postoperativer Ganzhirnbestrahlung von singulären Hirnmetastasen. Während eines medianen Follow-up von 60.1 Monaten entwickelten hierbei 15% der PatientInnen ein Lokalrezidiv im Bestrahlungsbereich und 30% ein Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsbereichs. (26)

Bei einer weiteren Studie, welche von Hashimoto et al. durchgeführt wurde, trat nach einer postoperativen WBRT von singulären Hirnmetastasen bei 12% der PatientInnen ein Lokalrezidiv im Bestrahlungsareal und bei 33% ein Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsareals auf. (62)

Verglichen mit der vorliegenden Studie war bei postoperativer WBRT ein geringeres Auftreten von Lokalrezidiven im Bestrahlungsbereich zu verzeichnen. Möglicherweise lässt sich die geringere Rate an Lokalrezidiven im

Bestrahlungsbereich damit erklären, dass im Rahmen der Durchführung einer WBRT ein größerer Sicherheitssaum um die Operationshöhle mitbestrahlt wird.

Um den Einfluss verschiedener Parameter auf die Prognose zu analysieren, wurden in dieser Studie Cox-Regressionsanalysen zu den verschiedenen Endpunkten durchgeführt.

In der univariaten Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines cerebralen Rezidivs und der Primärtumorart Lungenkrebs ($p=0.043$) sowie den Laborwerten AST ($p=0.025$) und ALT ($p=0.021$). Bei der multivariaten Analyse erwies sich nur die Primärtumorart Lungenkrebs, bezogen auf die Entstehung eines cerebralen Rezidivs, als statistisch signifikant und kann somit als unabhängiger prognostischer Faktor angesehen werden. Das erhöhte Risiko für cerebrale Rezidive bei Lungentumoren ist darauf zurückzuführen, dass diese Tumoren häufig in andere Körperregionen und Organe metastasieren und auch multiple Hirnmetastasen verursachen. Somit ist die Wahrscheinlichkeit für weitere cerebrale Metastasen groß, sobald bereits einzelne Metastasen im Bereich des Gehirns vorhanden sind.

Bezogen auf die Entstehung eines Rezidivs außerhalb des Bestrahlungsbereichs konnte die primär synchrone cerebrale Metastasierung als statistisch signifikant ($p=0.027$) festgestellt werden. (1) Somit stellte sich ein erhöhtes Risiko für ein cerebrales Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsfeldes bei primär synchroner Metastasierung heraus. Dies lässt sich möglicherweise dadurch begründen, da sich bei primär synchroner cerebraler Metastasierung der Primärtumor bereits in einem höheren Krankheitsstadium befindet, wodurch die Wahrscheinlichkeit für cerebrale Metastasierungen zunimmt. Zudem zeigte die Primärtumorart des Lungenkrebses auch hier einen statistischen Trend mit einem p -Wert < 0.1 ($p=0.076$). Bei der multivariaten Analyse, bezogen auf die Entstehung eines Rezidivs außerhalb des Bestrahlungsbereiches, kam es zu keinem statistisch signifikanten Zusammenhang.

In der univariaten Analyse konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem krebsspezifischen Überleben und folgenden prätherapeutischen Laborwerten festgestellt werden: Anzahl an neutrophilen Granulozyten ($p < 0.001$), Anzahl an Lymphozyten ($p = 0.041$) und NLR ($p = 0.001$). (1) Eine statistische Relevanz mit einem p -Wert < 0.1 zeigte sich zudem für den Laborwert PLR ($p = 0.051$) sowie für die Primärtumorentität eines gynäkologischen Tumors ($p = 0.066$).

Entzündungsreaktionen spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und beim Fortschreiten einer Tumorerkrankung. Neben dem C-reaktiven Protein wurden in der Literatur auch die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) und die Plättchen-Lymphozyten-Ratio (PLR) mit dem Überleben der PatientInnen verschiedenster Tumorarten in Zusammenhang gebracht. (63) In einer Studie von Nishijima et al. wurde der Einfluss der NLR und PLR auf das Gesamtüberleben von älteren PatientInnen mit Tumorerkrankungen untersucht. Dabei wurde bei PatientInnen mit höherer NLR sowie höherer PLR ein schlechteres Gesamtüberleben beobachtet. (64) Bei einer weiteren Studie von Kim et al. wurde der Einfluss der NLR und PLR auf die Prognose von PatientInnen mit kolorektalem Karzinom untersucht. Dabei wurde bei PatientInnen mit hoher NLR (> 3.0) und hoher PLR (> 160) zum Zeitpunkt der Diagnose mit einem höhergradigen kolorektalen Karzinom ein niedrigeres Gesamtüberleben und ein niedrigeres krankheitsfreies Überleben beobachtet als bei PatientInnen mit niedrigerer NLR/PLR. (65) Eine Studie von Starzer et al. untersuchte den Einfluss der NLR und PLR auf das Überleben von PatientInnen mit neu diagnostizierten Hirnmetastasen. Hierbei hatten PatientInnen mit niedriger NLR (cut-off-Wert 5.07) und niedriger PLR (cut-off-Wert 335) ein längeres Gesamtüberleben. (66) In einer weiteren Studie von Picarelli et al. war eine statistische Signifikanz der präoperativen NLR (cut-off-Wert 3.83) bezogen auf das Überleben von PatientInnen mit Hirnmetastasen zu verzeichnen. (67) Diese Studienergebnisse zeigen, dass die NLR sowie die PLR nicht nur bei Tumorerkrankungen im Allgemeinen, sondern auch speziell bei PatientInnen mit Hirnmetastasen einen Einfluss auf das Überleben haben. Auch wenn in der vorliegenden Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen

Entzündungsparametern und dem krebsspezifischen Überleben festgestellt werden konnte, ist die Untersuchung des Einflusses dieser als auch weiterer Entzündungsparameter auf das Überleben von PatientInnen mit Hirnmetastasen auch bei der Durchführung zukünftiger Studien essenziell, um ein genaueres Verständnis dieses Zusammenhangs zu erhalten.

Eine Studie von Scott et al. untersuchte das Auftreten von Lokalrezidiven nach postoperativer SRT von Hirnmetastasen anhand verschiedenster Parameter. Verglichen mit der vorliegenden Studie zeigte sich bei Scott et al. ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Entstehung eines Lokalrezidivs und den Parametern Alter, Geschlecht und chirurgischer Komplettentfernung. Entgegen dem Ergebnis der vorliegenden Studie fand sich bei Scott et al. jedoch ein statistisch signifikanter Zusammenhang in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse zwischen der Entstehung eines Lokalrezidivs und dem Vorliegen von nicht-cerebralen Metastasen. Scott et al. beschreiben zudem eine Lokalkontrollrate von 79% nach 12 Monaten nach postoperativer stereotaktischer Bestrahlung. Diese liegt deutlich höher als in Untersuchungen zur alleinigen operativen Therapie, in denen die Lokalkontrollrate bei nur 54% lag. (32)

In der Studie von Choi et al. wurden prognostische Faktoren bezogen auf das Auftreten von Rezidiven im Bestrahlungsbereich und außerhalb nach postoperativer SRT von Hirnmetastasen untersucht. Bei der univariaten Analyse konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines cerebralen Rezidivs außerhalb des Bestrahlungsfeldes und der Primärtumorentität eines Malignen Melanoms festgestellt werden. Bezogen auf das Auftreten eines Lokalrezidivs erwiesen sich die Parameter chirurgische Komplettentfernung sowie verschiedene Primärtumorentitäten bei Choi et al. nicht als statistisch signifikant, was in der vorliegenden Studie zu gleichen Ergebnissen führte. (33)

Eine Studie von Brennan et al. untersuchte mögliche Einflussfaktoren für das Auftreten von Lokalrezidiven im Bereich der Resektionshöhle nach postoperativer SRT bei PatientInnen mit Hirnmetastasen. Es konnte ein geringeres Risiko für die

Entstehung eines Lokalrezidivs im Bestrahlungsareal nach postoperativer SRT bei PatientInnen mit einem nicht-kleinzelligen Lungentumor als Primärtumorentität nachgewiesen werden. Bei der vorliegenden Studie zeigte sich diesbezüglich jedoch keine statistische Signifikanz. Zudem konnte in der Studie von Brennan et al. ein geringeres Risiko für die Entstehung eines Lokalrezidivs in der Resektionshöhle für Hirnmetastasen, welche einen geringeren Durchmesser (< 3 cm) aufwiesen, und für tief gelegene parenchymale Hirnmetastasen festgestellt werden. Weiters wurde in der Studie von Brennan et al. ein deutlich geringeres Risiko für das Auftreten von Lokalrezidiven nach einer postoperativen SRT, verglichen mit einer alleinigen Operation der Hirnmetastase, ersichtlich. (35)

Eine Limitation dieser Studie stellt die retrospektive Datenanalyse dar und die damit einhergehende Unvollständigkeit mancher Daten. So waren beispielsweise die ECOG-Daten bei 30.8% der StudienpatientInnen fehlend. Daten zu den CTC 1-24 Monate nach der postoperativen Bestrahlung der Hirnmetastasen waren bei den meisten PatientInnen ausständig, sodass im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil der Strahlentherapie keine aussagekräftige Analyse erfolgen konnte. Zudem ist zu erwähnen, dass es sich hierbei um eine Studie ohne Vergleichskohorte handelt. Somit konnten die vorhandenen Daten der PatientInnen, welche mit einer postoperativen stereotaktischen Bestrahlung der Hirnmetastase behandelt wurden, nicht mit Daten von PatientInnen, welche mit einer alleinigen Resektion oder mit einer Resektion und einer nachfolgenden WBRT der Hirnmetastase behandelt wurden, verglichen werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass, aufgrund des in dieser Studie vorliegenden Datenmaterials, bestimmte Primärtumorentitäten, wie Lungentumore und gynäkologische Tumore, aber auch bestimmte prätherapeutische Laborparameter für die Entstehung eines cerebralen Rezidivs nach postoperativer SRT oder für das krebsspezifische Überleben prognostisch wegweisend sein können. Zudem erwies sich in dieser Studie das synchrone Auftreten von cerebralen Metastasen als ungünstiger prognostischer Faktor hinsichtlich der Entstehung eines cerebralen Rezidivs außerhalb des Bestrahlungsfeldes nach postoperativer SRT.

Für zukünftige prospektive Studien könnten diese Faktoren für prognostische Analysen in Betracht gezogen werden, um deren Einfluss auf die Entstehung von Rezidiven innerhalb und außerhalb des Bestrahlungsbereichs sowie auf das krebsspezifische Überleben bei PatientInnen mit postoperativer Strahlentherapie der Resektionshöhle von singulären Hirnmetastasen noch besser untersuchen zu können. Vor allem die Untersuchung des Einflusses prätherapeutischer Laborparameter und deren prognostische Aussagekraft wären für zukünftige Studien wichtig, da diese im Hinblick auf eine postoperative SRT von Hirnmetastasen noch ungenügend untersucht wurden und ein klarer Einfluss der Prognose durch diesen Faktor eine bessere Prognosevorhersage für PatientInnen erlauben würde.

7 Literatur

1. DEGRO 2023 Abstractbuch. Strahlenther Onkol 2023; 199(Suppl 1):118–9. doi: 10.1007/s00066-023-02083-9.
2. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus: LernAtlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie. 4., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2015.
3. Trepel M. Neuroanatomie: Struktur und Funktion. 8. Auflage. München: Elsevier; 2022.
4. Infografikdiagramm der Anatomie des menschlichen Gehirns mit Abschnitten und flacher Textbeschreibung | Premium Vektor [Stand: 27.11.2024]. Verfügbar unter: https://de.freepik.com/vektoren-premium/infografikdiagramm-der-anatomie-des-menschlichen-gehirns-mit-abschnitten-und-flacher-textbeschreibung_13740869.htm.
5. Höfler G, Kreipe H, Moch H, Hrsg. Pathologie: Das Lehrbuch. 6., vollständig überarbeitete Auflage. München: Elsevier; 2019.
6. Stockhammer G, Donnemiller E, Eisner W, Freyschlag C, Kerschbaumer J, Muigg A et al. Neuroonkologie: Hirntumorerkrankungen im Erwachsenenalter: Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorgeuntersuchungen in Tirol: Medizinische Universität Innsbruck; 2014 [Stand: 28.11.2024]. Verfügbar unter: https://silo.tips/queue/neuroonkologie-hirntumorerkrankungen-im-erwachsenenalter-empfehlungen-zu-diagnos?&queue_id=-1&v=1732778413&u=MTc4LjE2NS4xODcuNTY=.
7. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: epidemiology. Handbook of clinical neurology 2018; 149:27–42.
8. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). Neuro Oncol 2017; 19(2):162–74.
9. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. J Neurooncol 2005; 75(1):5–14.

10. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignea FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004; 22(14):2865–72.
11. Thon N, Karschnia P, Baumgarten L von, Niyazi M, Steinbach JP, Tonn J-C. Neurosurgical Interventions for Cerebral Metastases of Solid Tumors. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120(10):162–9.
12. Zeiner P, Rödel C, Czabanka M, Steinbach J. Interdisziplinäre Behandlungsstrategien bei Hirnmetastasierung. *InFo Neurologie + Psychiatrie* 2024; 26(2):44–9.
13. Schmid UD, Honegger HP, Pescia R. Chirurgie der Hirnmetastasen. *Schweiz Med Forum* 2002; 50:1187–94.
14. Sauer R. *Strahlentherapie und Onkologie*. 5., völlig überarb. Aufl., korr. Nachdr. München: Elsevier Urban & Fischer; 2012.
15. Hofer S, Hottinger A. Onkologisches Management bei Hirnmetastasen: Prognoseeinschätzung und heutige Therapiestrategien. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie* 2011; 3:25–9.
16. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(3):655–61.
17. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 1997; 37(4):745–51.
18. Kamp MA, Rapp M, Bühner J, Slotty PJ, Reichelt D, Sadat H et al. Early postoperative magnet resonance tomography after resection of cerebral metastases. *Acta neurochirurgica* 2015; 157(9):1573–80.

19. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Rao VY, Fox BD, Sawaya R. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *J Neurosurg* 2015; 122(5):1132–43.
20. Suki D, Abouassi H, Patel AJ, Sawaya R, Weinberg JS, Groves MD. Comparative risk of leptomeningeal disease after resection or stereotactic radiosurgery for solid tumor metastasis to the posterior fossa. *J Neurosurg* 2008; 108(2):248–57.
21. Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, Sanghavi SN, Chappell R, Buatti JM et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2002; 53(3):519–26.
22. Regine WF, Huhn JL, Patchell RA, St Clair WH, Strottmann J, Meigooni A et al. Risk of symptomatic brain tumor recurrence and neurologic deficit after radiosurgery alone in patients with newly diagnosed brain metastases: results and implications. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2002; 52(2):333–8.
23. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280(17):1485–9.
24. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295(21):2483–91.
25. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011; 29(2):134–41.
26. McPherson CM, Suki D, Feiz-Erfan I, Mahajan A, Chang E, Sawaya R et al. Adjuvant whole-brain radiation therapy after surgical resection of single brain metastases. *Neuro Oncol* 2010; 12(7):711–9.

27. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology* 2009; 10(11):1037–44.
28. Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2007; 68(5):1388–95.
29. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *The Lancet. Oncology* 2014; 15(4):387–95.
30. Karlsson B, Hanssens P, Wolff R, Söderman M, Lindquist C, Beute G. Thirty years' experience with Gamma Knife surgery for metastases to the brain. *J Neurosurg* 2009; 111(3):449–57.
31. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beaney R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(1):48–59.
32. Soltys SG, Adler JR, Lipani JD, Jackson PS, Choi CYH, Puataweepong P et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(1):187–93.
33. Choi CYH, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, Harsh GR, Lieberon RE et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: prospective evaluation of target margin on tumor control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(2):336–42.
34. Amsbaugh MJ, Boling W, Woo S. Tumor bed radiosurgery: an emerging treatment for brain metastases. *J Neurooncol* 2015; 123(2):197–203.
35. Brennan C, Yang TJ, Hilden P, Zhang Z, Chan K, Yamada Y et al. A phase 2 trial of stereotactic radiosurgery boost after surgical resection for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88(1):130–6.

36. Ling DC, Vargo JA, Wegner RE, Flickinger JC, Burton SA, Engh J et al. Postoperative stereotactic radiosurgery to the resection cavity for large brain metastases: clinical outcomes, predictors of intracranial failure, and implications for optimal patient selection. *Neurosurgery* 2015; 76(2):150-6; discussion 156-7.
37. Minniti G, Esposito V, Clarke E, Scaringi C, Lanzetta G, Salvati M et al. Multidose stereotactic radiosurgery (9 Gy × 3) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86(4):623–9.
38. Eaton BR, LaRiviere MJ, Kim S, Prabhu RS, Patel K, Kandula S et al. Hypofractionated radiosurgery has a better safety profile than single fraction radiosurgery for large resected brain metastases. *J Neurooncol* 2015; 123(1):103–11.
39. Deutsche Krebsgesellschaft. Onko Internetportal: Strahlentherapie; 2024 [Stand: 27.11.2024]. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/therapieformen/strahlentherapie-bei-krebs.html>.
40. Bauer R. Strahlentherapie: JLU Gießen [Stand: 27.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_nuk/PDF/Rad_V2_Strahlentherapie.pdf.
41. Tabatabai G, Hrsg. Neuroonkologie: Patientenzentrierte Pfade für Diagnostik und Therapie. 1. Auflage. Stuttgart: Verlag W. Kohlhammer; 2023. (Neurologische Fallbesprechungen der Patient im Fokus).
42. Wennerberg E, Vanpouille-Box C, Bornstein S, Yamazaki T, Demaria S, Galluzzi L. Immune recognition of irradiated cancer cells. *Immunol Rev* 2017; 280(1):220–30.
43. Harrington K, Jankowska P, Hingorani M. Molecular biology for the radiation oncologist: the 5Rs of radiobiology meet the hallmarks of cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19(8):561–71.
44. Dale R, Plataniotis G, Jones B. A generalised method for calculating repopulation-corrected tumour EQD2 values in a wide range of clinical

- situations, including interrupted treatments. *Physica Medica* 2024; 118:103294. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1120179724000887>.
45. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10):987–96.
 46. Tsao MN, Xu W, Wong RK, Lloyd N, Laperriere N, Sahgal A et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1(1):1-30.
 47. Traylor JI, Habib A, Patel R, Muir M, Gadot R, Briere T et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for local control of resected brain metastases. *J Neurooncol* 2019; 144(2):343–50.
 48. Nieder C, Grosu AL, Gaspar LE. Stereotactic radiosurgery (SRS) for brain metastases: a systematic review. *Radiat Oncol* 2014; 9:155.
 49. Radiologie München. Gehirnmetastasen - Behandlung mit Strahlentherapie; 2023 [Stand: 29.11.2024]. Verfügbar unter: <https://www.radiologie-muenchen.de/strahlentherapie/bestrahlung-metastasen/bestrahlung-gehirn-metastasen/>.
 50. Gollner S. Strahlentherapie von Tumoren des ZNS: Univ. Klinik für Strahlentherapie-Radioonkologie [Stand: 29.11.2024]. Verfügbar unter: https://vmc.medunigraz.at/moodle/pluginfile.php/112998/mod_resource/content/1/Handout_%20VO_Radiotherapie_PMXVIII.pdf.
 51. Bundesamt für Strahlenschutz. Bestrahlungsplanung; 2024 [Stand: 29.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medizin/strahlentherapie/planung/planung_node.html.
 52. Wiegel T. Strahlentherapie und Radioonkologie: Universitätsklinikum Ulm; 2023 [Stand: 29.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/Kliniken/Strahlentherapie/PDF/2023_03_Studentenskr ipt_Strahlentherapie_und_Radioonkologie.pdf.

53. Burnet NG, Thomas SJ, Burton KE, Jefferies SJ. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging* 2004; 4(2):153–61.
54. ResearchGate. Figure 3. GTV: Gross Tumor Volume, defined as the tumor visible on; 2024 [Stand: 27.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/figure/GTV-Gross-Tumor-Volume-defined-as-the-tumor-visible-on-images-CTV-Clinical-Target_fig3_366174985.
55. Universitätsklinikum Würzburg. Strahlentherapie und Radioonkologie: Intensitätsmodulierte ST (IMRT und VMAT); 2024 [Stand: 29.11.2024]. Verfügbar unter: <https://www.ukw.de/strahlentherapie-und-radioonkologie/schwerpunkte/teletherapie-bestrahlung-von-aussen/intensitaetsmodulierte-strahlentherapie-imrt-und-vmat/>.
56. Universitätsklinikum Regensburg. VMAT Volumen Intensitätsmodulierte Arc Therapie; 2024 [Stand: 29.11.2024]. Verfügbar unter: <https://www.ukr.de/strahlentherapie/leistungsspektrum/vmat-volumen-intensitaetsmodulierte-arc-therapie>.
57. Strahlentherapie Bremen. VMAT; 2024 [Stand: 29.11.2024]. Verfügbar unter: <https://strahlentherapie-nord.com/angebote/krebstherapie/vmat>.
58. Barnett GH, Linskey ME, Adler JR, Cozzens JW, Friedman WA, Heilbrun MP et al. Stereotactic radiosurgery--an organized neurosurgery-sanctioned definition. *J Neurosurg* 2007; 106(1):1–5.
59. Stöver I, Feyer P, Hrsg. Praxismanual Strahlentherapie. 2., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018.
60. Wannenmacher M. Strahlentherapie. 2. Aufl. Dordrecht: Springer; 2009.
61. Lohr F, Pirzkall A, Hof H, Fleckenstein K, Debus J. Adjuvant treatment of brain metastases. *Seminars in surgical oncology* 2001; 20(1):50–6.
62. Hashimoto K, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Sumi M, Mayahara H et al. Comparison of clinical outcomes of surgery followed by local brain radiotherapy and surgery followed by whole brain radiotherapy in patients with single brain metastasis: single-center retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4):e475-80.

63. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DSJ et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) 2011; 47(17):2633–41.
64. Nishijima TF, Deal AM, Lund JL, Nyrop KA, Muss HB, Sanoff HK. Inflammatory markers and overall survival in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol* 2019; 10(2):279–84.
65. Kim JH, Lee JY, Kim HK, Lee JW, Jung SG, Jung K et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with stage III and IV colorectal cancer. *World journal of gastroenterology* 2017; 23(3):505–15.
66. Starzer AM, Steindl A, Mair MJ, Deischinger C, Simonovska A, Widhalm G et al. Systemic inflammation scores correlate with survival prognosis in patients with newly diagnosed brain metastases. *Br J Cancer* 2021; 124(7):1294–300.
67. Picarelli H, Yamaki VN, Solla DJF, Neville IS, Santos AGD, Freitas BSAG de et al. O valor do índice neutrófilo-linfócito como preditor de sobrevida em pacientes com metástases cerebrais. *Arq Neuropsiquiatr* 2022; 80(9):922–8.