

Aus dem Institut für Radioonkologie und Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Ein neuer quantitativer Biomarker
aus der prätherapeutischen MRT zur Voraussage des Überlebens
nach stereotaktischer Radiotherapie einer singulären
Hirnmetastase**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marta Della Seta

aus Rom

Datum der Promotion:

05.03.2021

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: Della Seta M, Colletini F, Chapiro J, Angelidis A, Engeling F, Hamm B, Kaul D. A 3D quantitative imaging biomarker in pre-treatment MRI predicts overall survival after stereotactic radiation therapy of patients with a singular brain metastasis *Acta Radiol* 2019: 284185119831692 (1).

INHALTSVERZEICHNIS

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN.....	5
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
ABSTRACT	8
ABSTRACT (ENGLISH).....	9
1. EINLEITUNG	10
1.1 Ziele der Untersuchung	10
1.2 Literaturdiskussion.....	12
1.2.1 Lungenkarzinom	12
1.2.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren	12
1.2.1.2 Klassifikation	12
1.2.1.2.1 Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom.....	13
Adenokarzinom.....	13
Plattenepithelkarzinome	14
Andere Subtypen	14
1.2.1.2.2 Kleinzelliges Lungenkarzinom	14
1.2.1.3 Klinische Manifestationen.....	16
1.2.1.4 Diagnose und Staging	16
1.2.1.5 Behandlung und Prognose:.....	19
1.2.2 Melanom.....	21
1.2.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren	21
1.2.2.2 Klassifikation und Klinische Manifestationen.....	22
1.2.3 Zerebrale Metastasen.....	27
1.2.3.1 Pathophysiologie	28
1.2.3.2 Prognostische Indizes	28
1.2.3.3 Diagnose	31

1.2.3.4	Behandlung	32
2	METHODEN	34
2.1	Studiendesign	34
2.2	Patientenkollektiv.....	34
2.3	Untersuchungsmethode (MRT).....	35
2.4	Therapiemethode (SRT).....	36
2.5	Generierung und Auswertung der Bilddaten	37
2.6	Statistische Analyse	38
3	ERGEBNISSE	40
3.1	Patientencharakteristika.....	40
3.2	Schwellenwert zur Differenzierung der Patientengruppen	41
3.3	Follow-up und Outcome-Analyse (iPFS und Gesamtüberleben).....	41
4	DISKUSSION	47
5	ZUSAMMENFASSUNG	51
6	BIBLIOGRAPHIE	53
7	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	62
8	CURRICULUM VITAE	64
9	PUBLIKATIONEN	65
10	DANKSAGUNG	66

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN

ABBILDUNGEN

Abbildung 1: Bildbeispiel cMRT: Tumorsegmentierung und ROI-Platzierung	39
Abbildung 2: Gesamtüberleben der Patienten in Bezug auf das Volumenhancement der Metastase.	45

TABELLEN

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des NSCLC	19
Tabelle 2: Stadien des NSCLC nach UICC8	19
Tabelle 3: TNM-Klassifikation des Melanoms	25
Tabelle 4: Stadien des Melanoms nach AJCC8	25
Tabelle 5: Eigenschaften der Patienten	40
Tabelle 6: Univariable und multivariable Analyse potentieller prädikativer Faktoren des Gesamtüberlebens in der Gesamtkohorte	42
Tabelle 7: Univariable und multivariable Analyse potentieller prädikativer Faktoren des Gesamtüberlebens in der NSCLC-Kohorte	43
Tabelle 8: Univariable und multivariable Analyse potentieller prädikativer Faktoren des Gesamtüberlebens in der Melanom-Kohorte	44
Tabelle 9: Univariable Analyse potentieller prädiktiver Faktoren des iPFS in der Gesamtkohorte	46

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1,5 T	1,5 Tesla
ATS	American Thoracic Society
BM	Brain metastases
Bzw.	Beziehungsweise
CECT	Contrast-enhanced CT
CT	Computertomographie
DS-GPA	Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment Score
EDS	Extracranial Disease Status (Extrakranieller Krankheitsstatus)
ERS	European Respiratory Society
GE	General Electric
GPA	Graded Prognostic Assessment Score
GTV	Gross Tumor Volume
HR	Hazard Ratio
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
iPFS	Intracranial Progression-Free Survival
KM	Kontrastmittel
KPS	Karnofsky Performance Status
LPA	Lepidisch Prädominante Adenokarzinome
MBV	Mean Brightness Value
MIA	Minimalinvasives Adenokarzinom
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
NECT	Nonenhanced CT
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer (Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
NSCLC-RADES	NSCLC-Specific Index
OS	Overall Survival
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTV	Planning Target Volume
qEASL	Quantitative-European Association for the Study of the Liver

ROI	Region of Interest
RPA	Recursive Partitioning Analysis
RT	Radiotherapeutisch
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCLC	Small Cell Lung Cancer (Kleinzellige Lungenkarzinom)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SIR	Score Index for Radiosurgery
SRS	Stereotactic Radiosurgery
SRT	Stereotactic Radiation Therapy (Stereotaktische Radiotherapy)
TSE	Turbo-Spinecho-Sequenzen
u. a.	unter anderem
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WBRT	Whole Brain Radiation Therapy (Ganzhirnbestrahlung)
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

ABSTRACT

Hirnmetastasen sind die häufigsten intrakraniellen malignen Raumforderungen. Obwohl sich mehrere Parameter für eine Prognose der Lebenszeiterwartung betroffener Patienten eignen, haben sich noch keine daraus abgeleiteten Indizes im klinischen Alltag etablieren können.

Wir untersuchten daher das Potenzial eines neuartigen radiomischen Biomarkers für die Prognose des Überlebens von Patienten mit singulärer Hirnmetastase, die mit stereotaktischer Radiotherapie (SRT) behandelt wurden, indem wir das Kontrastmittelverhalten des Tumors in der prätherapeutischen Magnetresonanztomographie (MRT) analysierten.

Die Untersuchung beinhaltete die retrospektive Auswertung der Aufnahmen von 48 SRT-Patienten mit singulären Hirnmetastasen (27 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), 21 Patienten mit malignem Melanom). Die dreidimensionale (3D)-Segmentierung des Tumors zur Quantifizierung des Tumolvolumens und seiner Kontrastmittel (KM)-aufnehmenden Anteile wurde anhand von MRT-Bildern des Neurokraniums vorgenommen, die vor Therapiebeginn angefertigt worden waren.

Zwei Kohorten wurden anhand eines Schwellenwertes von 68,61 % KM-aufnehmendem Tumolvolumen stratifiziert und die prognostische Aussagekraft der KM-Aufnahme für das Gesamtüberleben und das intrakranielle progressionsfreie Überleben (iPFS) analysiert. Wir konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Kontrastmittelaufnahme des Tumors und dem Gesamtüberleben aufzeigen: Patienten, deren Tumoren in prätherapeutischen MRT-Bildern zu großvolumiger KM-Aufnahme neigen, weisen ein verbessertes Gesamtüberleben und iPFS gegenüber Patienten auf, deren Tumoren weniger kräftig KM anreicherten.

Die KM-Aufnahme des Tumors eignet sich unseren Ergebnissen zufolge als radiomischer Biomarker, der objektiv und vergleichsweise einfach erhoben werden kann und als prognostischer Index zur Abschätzung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit singulären Hirnmetastasen genutzt werden kann.

ABSTRACT (ENGLISH)

Brain metastases (BM) are the most frequent intracranial malignant tumors. Various prognostic factors facilitate the prediction of survival; however, few have become tools for clinical use.

The aim of this study is to investigate the role of three-dimensional (3D) quantitative tissue enhancement in pre-treatment cranial magnetic resonance imaging (MRI) as a radiomic biomarker for overall survival (OS) in patients with singular BM treated with stereotactic radiation therapy.

In this retrospective study, 48 patients (27 NSCLC and 21 melanoma) with singular BM treated with SRT, were analyzed. Contrast-enhanced MRI scans of the neurocranium were used for quantitative image analyses. Segmentation-based 3D quantification was performed to measure the enhancing tumor volume. A cut-off value of 68.61 % of enhancing volume was used to stratify the cohort into two groups ($\leq 68.61\%$ and $> 68.61\%$). Univariable and multivariable cox regressions were used to analyze the prognostic factors of OS and iPFS.

The level of enhancing tumor volume achieved statistical significance in univariable and multivariable analysis for OS. Patients with high-level enhancement ($>68.61\%$ enhancing lesion volume) survived significantly longer and showed significantly longer iPFS rates. Patients with lesions that show a higher percentage of enhancement in pre-treatment MRI demonstrated improved iPFS and OS compared to those with mainly hypo-enhancing lesions.

Lesion enhancement may be a radiomic marker, useful in prognostic indices for survival prediction, in patients with singular BM.

1. EINLEITUNG

1.1 Ziele der Untersuchung

Hirnmastasen sind die häufigsten zerebralen Malignome (2). Sie treten meist im Endstadium einer systemisch metastasierten Tumorerkrankung auf. Schätzungen zufolge treten bei ca. 30 % aller Patienten, deren Krebsleiden im Krankheitsverlauf zu systemischer Streuung führt, Hirnmastasen auf (3).

Im Grunde können alle Krebspatienten, insbesondere wenn die Erkrankung onkologisch nicht ausreichend kontrolliert werden kann, eine zerebrale Metastasierung erleiden. Die Gefahr ist bei bestimmten Primärtumoren aber besonders hoch. Am aggressivsten verhält sich unter diesem Gesichtspunkt das maligne Melanom: Bei bis zu 70% der Erkrankten lassen sich in Autopsien Hirnmastasen nachweisen (4). Das Melanom birgt damit unter allen Krebserkrankungen das höchste Risiko einer zerebralen Filialisierung. Statistisch gesehen sind, aufgrund ihrer höheren Prävalenz, allerdings die häufigsten Primarii einer zerebralen Metastasierung das Lungenkarzinom (40 – 60 % aller Patienten mit Hirnmastasen) und das Mammakarzinom (10 – 20 %) (2, 3).

Die Prognose des Krankheitsverlaufes hängt von zahlreichen Faktoren ab, sie ist jedoch im Allgemeinen sehr ungünstig (5, 6). Tatsächlich liegt das Gesamtüberleben der betroffenen Personen nach Diagnosestellung oft unter einem Jahr. Im klinischen Alltag stellt diese ungünstige Prognose die interdisziplinären Behandlungsteams aus Strahlenmedizinern, Neurologen, Neurochirurgen und Neuroradiologen vor Herausforderungen. Die Verfügbarkeit von validen prognostischen Faktoren, welche die Entscheidungsfindung in der Behandlung der Patienten erleichtern und beschleunigen können, ist daher bei diesem Krankheitsbild von besonderer Bedeutung (7-9).

In der Therapie von Hirnmastasen werden verschiedene Konzepte verfolgt: Zum einen die Ganzhirnbestrahlung (WBRT), zum anderen aggressivere, aber lokale Methoden wie die chirurgische Resektion und die stereotaktische Radiotherapie (7, 10, 11). Die letzten beiden Therapieansätze ermöglichen eine gezielte lokale Tumorkontrolle und gleichzeitig eine bessere Schonung des gesunden Umgebungsgewebes (12). Diese Fokaltherapien werden trotzdem sehr oft mit WBRT assoziiert, um das Risiko von intrakraniellen Rezidiven zu minimieren (13).

Gezielte Fokaltherapien kommen vor allem für oligometastatische Patienten in Frage.

In der Literatur wurden bisher mehrere prognostische Indices oder Scores zur Abschätzung der Überlebensdauer von Patienten mit Hirnmetastasen vorgeschlagen. Beispiele sind der *Graded Prognostic Assessment Score (GPA)*, *Diagnosis-specific Graded Prognostic Assessment Score (DS-GPA)*, die *Recursive Partitioning Analysis (RPA)* oder spezifischere Scores im Zusammenhang mit dem Primärtumor wie z.B. der *NSCLC-specific Index (NSCLC-RADES)* oder mit der Therapieauswahl wie z.B. der *Score Index for Radiosurgery (SIR)*. Alle diese beziehen eine Kombination vielschichtiger Faktoren mit ein, wie den *Karnofsky performance status (KPS)*, das Patientenalter, das Tumolvolumen, das Vorhandensein extrakranieller Metastasen, die Kontrolle der Primärerkrankung und die Anzahl vorhandener Hirnmetastasen. Aufgrund ihrer Komplexität hat es letztlich keiner dieser Bewertungsindizes geschafft, sich in der klinischen Praxis zu etablieren.

Unser Ziel war es daher, mithilfe von „Radiomics“ einen unkomplizierten, objektiven und reproduzierbaren Prognoseindex zu entwerfen, der Therapieentscheidungen und Patientenmanagement beschleunigen und vereinfachen kann. Dieser sollte sich auf die Verwertung von Daten stützen, die im Diagnoseprozess der Erkrankung meist regelmäßig gewonnen werden: Radiologische Bilddaten aus MRT-Untersuchungen des Neurokraniums dienen uns als Grundlage einer quantitativen dreidimensionalen Tumoranalyse. Wir wollten prüfen, ob die volumetrische Messung der prätherapeutischen KM-Aufnahme des Tumors bei Patienten mit singulären zerebralen Metastasen eines NSCLC oder Melanoms als prognostischer Marker für eine valide Prognose des Gesamtüberlebens nach erhaltener SRT dienen kann.

1.2 Literaturdiskussion

1.2.1 Lungenkarzinom

1.2.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Lungenkarzinom (früher Bronchialkarzinom) ist bei beiden Geschlechtern die mit Abstand häufigste Krebstodesursache weltweit. Im Jahr 2018 wurde weltweit bei ca. 2 Mio. Menschen Lungenkrebs diagnostiziert, ca. 1,7 Mio. Menschen starben daran (14). Die Inzidenz im deutschsprachigen Raum liegt bei ca. 55.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Männer sind dabei 2,5 mal häufiger betroffen als Frauen (15), allerdings lässt sich in den letzten Jahren ein Trend ablesen, wonach sich diese historische Verteilung zunehmend ausgleichen wird. Der Grund hierfür ist das intensiviertere Rauchverhalten von Frauen. Denn selbst wenn das Auftreten dieser Krebserkrankung mit mehreren verschiedenen Einflussfaktoren in Verbindung gebracht wird, verursacht Zigarettenrauch etwa 80 % der Erkrankungsfälle und ist damit der weitaus größte Risikofaktor. Das Erkrankungsrisiko steigt mit der Dauer des Tabakabusus und mit der Anzahl der konsumierten Zigaretten (angegeben wird diese Menge in *packyears*, d. h. in Packungen pro Tag und Jahr).

Die Entwicklung von Lungenkrebs kann auch durch die Exposition gegenüber anderen Schadstoffen gefördert werden. Bis zu 15 % der Erkrankungsfälle gehen auf die berufliche Schadstoffexposition gegenüber bestimmten Chemikalien und Mineralien zurück (insbesondere auf den Kontakt mit Asbest und Radon, in geringerem Umfang auch mit Kieselsäure, Uran, Chrom, Nickel, Beryllium und Arsen) (16).

Weitere Risikofaktoren sind vorbestehende chronische Lungenerkrankungen, wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung und die Tuberkulose. An eine genetische Prädisposition muss vor allem bei jenen Patienten gedacht werden, die besonders jung erkranken (Ersterkrankungsalter unter 40 Jahren).

1.2.1.2 Klassifikation

Zunächst werden Lungentumoren in gutartige und bösartige Neoplasien unterteilt. Die malignen Unterformen werden beim Lungenkarzinom gemäß ihrer Histologie in zwei große Gruppen eingeteilt: das NSCLC, das mit ca. 80 % die große Mehrheit der Patienten betrifft, und das kleinzellige Lungenkarzinom (*small cell lung cancer*, SCLC), das etwa 20 % der Fälle ausmacht. Die Differenzierung dieser beiden Gruppen ist essentiell, zumal

sowohl die therapeutischen Ansätze als auch die Prognose der Lungenkarzinome je nach Tumorsubtyp sehr unterschiedlich ausfallen.

1.2.1.2.1 Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

Zu den Subtypen des NSCLC werden die folgenden histologischen Ausprägungen gezählt (17).

- Adenokarzinome
- Plattenepithelkarzinome
- großzellige Karzinome
- adenosquamöse Karzinome (Mischform aus Plattenepithel- und Adenokarzinom)
- sarkomatoide Karzinome

Adenokarzinom

Das Adenokarzinom ist der am weitesten verbreitetste NSCLC-Subtyp, auf den bis zu 40 % der Lungenkrebsfälle entfallen (18). Der Tumor geht aus schleimproduzierenden Zellen des Bronchialepithels hervor und ist überwiegend in den peripheren Lungenarealen lokalisiert, wodurch er lange asymptomatisch bleiben kann. Es handelt sich um die häufigste Lungenkrebsform bei Nichtrauchern, Frauen und jungen Menschen. Der Bedeutsamkeit dieser mit zunehmender Häufigkeit auftretenden Krebsunterform wurde 2011 mit der Etablierung neuer Stadien Rechnung getragen, die von der *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)*, der *American Thoracic Society (ATS)* und der *European Respiratory Society (ERS)* entwickelt wurden (19) (20). Diese unterscheidet, je nach Größe und Wachstumsmuster des diagnostizierten Adenokarzinoms, die folgenden Kategorien:

- *Adenocarcinoma in situ*: Tumoren mit langsamen Wachstum und einem maximalen Durchmesser von 3 cm, die keine stromale, vaskuläre oder pleurale Invasion zeigen. Zu dieser Unterkategorie wird auch die präkanzeröse Läsion einer *atypischen adenomatösen Hyperplasie* gezählt.
- *Minimalinvasives Adenokarzinom (MIA)*: Auch diese Tumoren haben eine maximale Ausdehnung von 3 cm, jedoch unterscheiden sie sich von den Adenocarcinomen in situ durch eine Infiltration des Umgebungsgewebes von bis

zu 5 mm. Ihr Wachstumsmuster ist lepidisch, d. h. die Tumorausbreitung geschieht entlang der Alveolarstrukturen (in der CT führt dies charakteristischerweise zu einem als „milchglasartig“ beschriebenen Erscheinungsbild). Ein MIA ist ausgeschlossen, wenn der Tumor nekrotische Anteile enthält oder wenn er Blut- bzw. Lymphgefäße, die Pleura oder den Luftraum infiltriert.

- *Invasives Adenokarzinom*: Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben die meisten Lungenadenokarzinome bereits das Stadium eines invasiven Adenokarzinoms erreicht. Dieses ist durch eine Umgebungsinfiltration von mehr als 5 mm gekennzeichnet. Das Wachstumsmuster kann solide oder – seltener – auch lepidisch sein. Während das solide Wachstum in der Regel sehr aggressiv verläuft, werden mit der Bezeichnung *lepidisch prädominante Adenokarzinome* (LPA) Unterformen mit lepidischem Wachstum beschrieben, die eine bessere Prognose aufweisen.

Plattenepithelkarzinome

Plattenepithelkarzinome machen ca. 30 – 35 % der NSCLC aus (21). Aufgrund ihrer überwiegend zentralen/(peri-)hilären Lage können sie teils schon frühzeitig durch Beschwerden wie persistierenden Husten, Dyspnoe oder Hämoptysen auffällig werden. Diese Tumoren zeichnen sich durch ein sehr schnelles Wachstum aus, das zur Infiltration von den Lungen umgebenden Strukturen wie des Mediastinums führen kann. Im Gegensatz zum Adenokarzinom zeigt das Plattenepithelkarzinom kein lepidisches Wachstum.

Andere Subtypen

Seltenere Subtypen des NSCLC sind das großzellige Lungenkarzinom, das adenosquamöse und das sarkomatoide Karzinom.

1.2.1.2.2 Kleinzelliges Lungenkarzinom

Die zweite Hauptgruppe der Lungenkarzinome, das SCLC, macht bis zu 20 % aller Lungenkarzinome aus (22). Die histologische Unterscheidung zwischen den beiden Tumorarten ist sehr wichtig, da diese, relevante prognostische und therapeutische Unterschiede aufweisen. Das SCLC entstammt neuroendokrinen bronchialen Zellen und

kann daher mit paraneoplastischen Syndromen einhergehen. Zu diesen zählen das Cushing-Syndrom, das Lambert-Eaton-Syndrom und das Schwartz-Bartter-Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH). Das SCLC ist in etwa 90 % der Fälle zentral lokalisiert, die assoziierten Beschwerden sind Dyspnoe, Husten und Hämoptysen oder Symptome einer oberen Einflusstauung.

Die Tumore zeichnen sich durch ein sehr schnelles Wachstum und frühe lymphonodale und hämatogene Metastasierung aus. Häufiger als die Einteilung nach dem TNM-Staging-System wird daher in der klinischen Routine die Klassifikation in ein Stadium begrenzten bzw. fortgeschrittenen Tumorwachstums vorgenommen (*limited disease, extensive disease*):

Limited Disease

Das Stadium des begrenzten Tumorwachstums ist definiert durch die Beteiligung nur eines Hemitorax (einschließlich der ipsi- oder kontralateralen mediastinalen oder supraklavikulären Lymphknoten) mit oder ohne malignen Pleura- und Perikardergüssen. In diesem Stadium erscheint ein kuratives Therapiekonzept möglich, bei dem lokale Strahlentherapie und Chemotherapie eingesetzt werden. Wird die Tumordiagnose bereits in einem sehr frühen Erkrankungsstadium gestellt, kann ggf. noch eine chirurgische Resektion erfolgen. Ergänzend zur Lokaltherapie wird im Stadium der *Limited Disease* in der Regel eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung durchgeführt, um einer drohenden zerebralen Metastasierung vorzubeugen.

Extensive Disease

75 % der an einem SCLC erkrankten Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, das als nicht mehr heilbar gilt.

Alle Stadien die über die Definition einer *Limited Disease* hinausgehen, werden als *Extensive Disease* bezeichnet.

Das Therapiekonzept ist in diesen Fällen palliativ, eine Chemotherapie kann die Überlebenszeit der Betroffenen verlängern und die Lebensqualität verbessern.

1.2.1.3 Klinische Manifestationen

Das Lungenkarzinom verursacht in frühen Erkrankungsstadien häufig keine Beschwerden. Erste Anzeichen und Symptome treten oft erst in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien auf und hängen stark von der Lokalisation der Raumforderung ab: Zentrale Tumore können durch Bronchusobstruktion Husten oder Dyspnoe, bei Bronchusarrosion auch Hämoptysen bedingen. Ein peripherer Tumor, der bereits die Pleura infiltriert, manifestiert sich stattdessen mit thorakalen Schmerzen, denn insbesondere die Pleura parietalis ist sehr schmerzempfindlich.

Als Differenzialdiagnose sollte das Lungenkarzinom insbesondere bei Personen mit starkem Nikotinabusus, die sich mit anhaltendem Husten und/oder Hämoptysen vorstellen, in Erwägung gezogen werden.

Begleitend kann die für maligne Tumoren typische sogenannte B-Symptomatik (Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit/Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß etc.) auftreten.

1.2.1.4 Diagnose und Staging

Bei klinischem Verdacht auf Vorliegen eines Lungentumors wird als diagnostische Erstbildgebung zumeist eine Röntgenaufnahme des Thorax angefertigt.

Sensitiver als das Röntgenbild ist die Schnittbildgebung in Form der Computertomographie (CT), die bereits Läsionen im Millimeterbereich darstellen kann. In die Gesamtbewertung wird zur Diagnosestellung neben der Bildmorphologie einer Läsion (Malignitätskriterien eines Lungenherdes sind z. B. eine unscharfe Randbegrenzung, die Infiltration des Umgebungsgewebes in Form von Spikulae, rasches Wachstum, etc.) das individuelle klinische Risikoprofil des Patienten miteinbezogen (Symptombild, Alter und Geschlecht, Familienanamnese, Exposition gegenüber Noxen, etc.). Erhärtet sich anhand dieser Überlegungen der Verdacht auf ein Lungenkarzinom, muss sich der Patient einer Reihe weiterer diagnostischer Tests unterziehen, um die Ausbreitung der Erkrankung zu erfassen und eine mögliche bereits stattgehabte Metastasierung aufzudecken oder auszuschließen. Besonderer Fokus liegt hier auf den Nebennieren, der Leber, dem Skelettsystem und dem Neurokranium als bevorzugte Manifestationsorte einer pulmonalen Filialisierung (23) (24).

Im Rahmen dieser sogenannten Umfelddiagnostik (*Staging*) erhält der Patient in der Regel eine komplettierende CT des Abdomens. Für die Untersuchung des Neurokraniums ist die MRT am besten geeignet. Nuklearmedizinische Methoden der Ganzkörperbildgebung (Knochenszintigraphie, positronen-emissions-Tomographie (PET)-CT) treten bei der Metastasensuche u. U. unterstützend hinzu: Durch die Verabreichung radioaktiver Tracer können bei diesen Untersuchungen über die reine Morphologie hinaus metabolische Gewebeeigenschaften visualisiert werden. Dies ist bei der Erkennung und Einstufung von suspekten Läsionen von Vorteil und erleichtert das Auffinden von Metastasen. Diagnostischer Goldstandard ist die bioptische Sicherung von Tumorgewebe und dessen histopathologische Bewertung. Die Gewebeprobe wird bei zentral liegenden Tumoren meist endoskopisch/transbronchial gewonnen, bei peripheren Läsionen auf transthorakalem Zugangsweg.

Liegen alle notwendigen Informationen vor, kann der Tumor gemäß genormter Stadiendefinitionen klassifiziert werden. Neben der klassischen Einteilung nach dem TNM-System hat die *Union internationale contre le cancer* (UICC) ein eigenes Klassifikationssystem etabliert, das die vielfältigen Erkrankungsstadien des Lungenkarzinoms in fünf übersichtlichere Gruppen zusammenfasst (UICC-Stadium 0-IV). Diese Tumorklassifikation nach UICC wurde kürzlich aktualisiert: Ab dem 1.1.2017 steht die Stadieneinteilung nach IASLC/UICC8 zur Verfügung (Tabelle 2), die sich auf die neue TNM Einteilung (Version 8) bezieht (Tabelle 1) (25, 26).

T (primärer Tumor)		
T0		Kein primärer Tumor
Tis		In situ Karzinom (squamous oder Adenokarzinom)
T1		Tumor ≤ 3 cm
	T1mi	Minimal invasives Adenokarzinom
	T1a	Tumor ≤ 1cm
	T1b	Tumor > 1 bis ≤ 2 cm
	T1c	Tumor > 2 bis ≤ 3 cm
T2		Tumor > 3 cm bis ≤ 5 cm UND/ODER <ul style="list-style-type: none"> - Tumorbeteiligung der viszeralen Pleura - Beteiligung des Hauptbronchus (ohne Carina) - Atelektase bis zum Hilus
	T2a	Tumor > 3 bis ≤ 4 cm
	T2b	Tumor > 4 bis ≤ 5 cm
T3		Tumor > 5 bis ≤ 7 cm ODER <ul style="list-style-type: none"> - jede Größe mit Invasion der Brustwand, Pericard, Nervus phrenicus - Satellitennoduli im selben Lobus
T4		Tumor > 7 cm ODER <ul style="list-style-type: none"> - jede Größe mit Invasion von Mediastinum, Diaphragma, Herz, Hauptgefäßen, Nervus laryngeus recurrens, Carina, Trachea, Ösophagus, Wirbelsäule - Tumor in ipsilateraler Lunge aber Beteiligung verschiedener Lobi
N (regionale Lymphknoten)		
N0		Keine Lymphknotenmetastasen
N1		Lymphknotenmetastasen <ul style="list-style-type: none"> - ipsilateral peribronchial - ipsilateral hilär - ipsilateral intrapulmonal
N2		Lymphknotenmetastasen <ul style="list-style-type: none"> - ipsilateral mediastinal - subcarinal
N3		Lymphknotenmetastasen <ul style="list-style-type: none"> - contralateral mediastinal oder hilär - ipsilateral/contralateral supraklavikulär

M (Fernmetastasen)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Tumor in der kontralateralen Lunge oder Tumornoduli pleural, perikardial
M1b	Solitäre extrathorakale Metastase
M1c	Multiple extrathorakale Metastasen (1 oder mehr Organe)

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des NSCLC

Stadien nach UICC8	TNM
Stadium 0	In situ Karzinom
Stadium I	IA: T1, N0 IB: T2, N0
Stadium II	IIA: T2b, N0 IIB: T1-T2, N1 oder T3, N0
Stadium III	IIIA: T1-T2, N2 oder T3, N1 oder T4, N0-N1 IIIB: T1-T2, N3 oder T3-T4, N2 IIIC: T3-T4, N3
Stadium IV	IVA: Einzelne Fernmetastasen M1a: Beteiligung der Pleura, des Perikards, der kontralateralen Lunge M1b: Solitäre, extrapulmonale Metastase IVB: Mehrere Fernmetastasen

Tabelle 2: Stadien des NSCLC nach UICC8

1.2.1.5 Behandlung und Prognose

Das Ergebnis der Tumorklassifikation ist auch beim NSCLC Grundlage für die Therapieentscheidung. Das Ergebnis der Tumorklassifikation ist auch beim NSCLC Grundlage für das Therapiekonzept. Bei der Therapieentscheidung fließen neben dem Staging des Tumors weitere Faktoren mit ein: Es gilt, den Allgemeinzustand des Patienten, seine Komorbiditäten und die Ergebnisse der Lungenfunktionstestung zu berücksichtigen (27).

Die Therapie der Wahl in den Stadien I, II und III (Stadium III N0, N1 und seltener auch N2) ist die chirurgische Tumoresektion. Bei dieser lokalen Therapieform können verschiedene Ansätze verfolgt werden: Bei der sogenannten *Wedge-Resektion* wird nur ein kleiner Teil der Lunge einschließlich des Tumors reseziert. Aber auch die Entfernung

von Segmenten oder ganzer Lappen kann notwendig sein, bis hin zur vollständigen Entfernung einer Lunge.

In den Stadien I und seltener II kann, wenn der Tumor ausschließlich im Lungengewebe lokalisiert ist, anstelle der operativen Resektion die Strahlentherapie eingesetzt werden (28). Bei Patienten, die sich einer chirurgischen Resektion unterziehen, hängt die nachfolgende unterstützende Therapie (ein sogenanntes adjuvantes Therapiekonzept) von der Histologie der Resektionsränder des operativ entfernten Gewebes ab: Ist am Resektionsrand noch Tumorgewebe nachweisbar (R+-Situation), muss eine Re-Resektion gegen eine adjuvante Radio(chemo)therapie abgewogen werden.

Von Stadium IIA bis Stadium III kann eine Radiochemotherapie als adjuvante Behandlung in Betracht gezogen werden.

Konnte der Tumor chirurgisch vollständig entfernt werden (R0-Situation) ist eine adjuvante Therapie für Patienten im Stadium I und risikoarme Patienten im Stadium IIA in der Regel nicht notwendig. Die Betroffenen werden stattdessen alle 3 bis 6 Monate einer ärztlichen Nachsorgeuntersuchung inklusive Blutuntersuchung und Thorax-CT unterzogen. Bei Patienten im Stadium IIB und III wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen.

Ab Stadium IIIC und in den meisten Fällen auch ab Stadium IIIB ist eine operative Resektion aufgrund der Tumorausdehnung oder der komplexen Verteilung des Tumorgewebes nicht mehr möglich. Dies kann auch auf Fälle in Stadium II mit Beteiligung der das Lungengewebe umgebenden Strukturen zutreffen. Aus diesem Grund wird hier eine Radiochemotherapie bevorzugt, die das Tumolvolumen reduzieren soll, leider aber mit starken Nebenwirkungen einhergehen kann.

Im Stadium IV, das durch Vorhandensein von Fernmetastasen gekennzeichnet ist, wird zur Systembehandlung eine Chemotherapie angeboten. Zur Wahl stehen für bestimmte Tumore auch immunologische Therapien, die mit Chemotherapeutika kombiniert werden können, um den Tumorprogress so lange wie möglich hinaus zu zögern (29) (30).

Liegt bei diesen Patienten eine Oligometastasierung vor, kann eine Resektion oder gezielte Strahlentherapie der Metastasen evaluiert werden.

Relevant für die Prognose des Krankheitsverlaufes bei Lungenkarzinom sind neben dem Klassifikationsstadium des Tumors zahlreiche weitere Faktoren: die Tumorphistologie (NSCLC bzw. SCLC und ihre histologischen Unterformen), Patientenalter- und Geschlecht, die Komorbiditäten und der Allgemeinzustand der betroffenen Person sowie nicht zuletzt das Therapieansprechen. Insgesamt sind die Heilungschancen aber gering:

Mehr als die Hälfte der Patienten verstirbt innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung, die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 10 – 20 %. Frauen haben gegenüber Männern eine etwas bessere Prognose (31).

1.2.2 Melanom

1.2.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Das maligne Melanom ist die aggressivste aller Hautkrebsarten und ist bei Männern und Frauen in Deutschland der fünfthäufigste maligne Tumor. In Amerika rangiert es an sechster Stelle (32).

In Deutschland erkrankten laut dem *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016* im Jahr 2013 etwa 20.000 Menschen an einem malignen Melanom, in etwas mehr als der Hälfte der Fälle waren Frauen betroffen. In der letzten Jahrhunderthälfte hat sich die Inzidenz des Melanoms mehr als verfünffacht. Als Ursachen werden die verstärkte Exposition gegenüber natürlicher und künstlicher UV-Strahlung vermutet, etwa durch zunehmende Outdoor-Aktivitäten oder die Nutzung von Solarien (33).

Auch die verbesserte Diagnostik, z. B. durch regelmäßige prophylaktische Screeningprogramme, trägt wohl zur gesteigerten Anzahl der Diagnosen bei (in Deutschland besteht ab dem 35. Lebensjahr für alle gesetzlich krankenversicherten Personen ein Anspruch auf eine zweijährliche dermatologische Untersuchung zur Hautkrebsvorsorge).

Die erwähnte Exposition gegenüber UV-Strahlen ist der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von Melanomen. Wiederholte Sonnenbrände, insbesondere in der Jugend, erhöhen das Krankheitsrisiko erheblich. Weitere Risikofaktoren sind ein hellhäutiger Hauttyp (Hauttyp I-II), die Neigung zur Ausprägung melanozytärer Nävi und eine positive Familienanamnese.

1.2.2.2 Klassifikation und Klinische Manifestationen

Das maligne Melanom kann in verschiedenen Erscheinungsformen auftreten, die im Folgenden erläutert werden. Zu beachten ist, dass jede dieser Formen mit „horizontalem“ oder „vertikalem“ Wachstumsmuster auftreten kann (34). Horizontales Wachstum findet ausschließlich in der obersten Hautschicht, der Epidermis, statt (35).

In dieser Wachstumsphase, die Jahre andauernd kann, kann die Erkrankung in den meisten Fällen durch eine chirurgische Resektion geheilt werden. Zumal in der Epidermis weder Blut- noch Lymphgefäße verlaufen, ist eine Metastasierung in diesem Stadium, man spricht von In-situ-Melanomen, nicht zu befürchten.

Die vertikale Wachstumsphase ist hingegen durch ein Durchbrechen der Basalmembran und die Beteiligung der tieferen Hautschichten der Dermis gekennzeichnet. Das Wachstum ist aggressiv und es besteht das Risiko einer Metastasierung, welche die Prognose der Patienten deutlich verschlechtert. Es gibt verschiedene Subtypen des Melanoms:

Superfiziell spreitendes Melanom

Das superfiziell spreitende Melanom ist die häufigste Unterform, die etwa 60 – 70 % der Erkrankungsfälle ausmacht (36). Von allen Subtypen entwickelt sie sich am häufigsten aus bereits vorhandenen Naevi, in zwei Dritteln der Fälle aber auch de novo (37). Beide Geschlechter sind in gleicher Häufigkeit betroffen. Manifestationsstellen sind Rücken, Brust und Beine. Die Diagnose kann meist in einem frühen Erkrankungsstadium gestellt werden, in dem der Tumor klein (Tumordicke ≤ 1 mm) und lokal durch Exzision behandelbar ist (38).

Noduläres Melanom

20 % der Tumore treten als noduläres Melanom in Erscheinung. Diese Form ist am aggressivsten und zeigt ein schnelles vertikales Wachstum (39).

Rücken, Brust und untere Extremitäten sind hier ebenfalls die häufigsten Lokalisationen.

Lentigo-maligna Melanom

Das Lentigo-maligna Melanom macht etwa 10 % aller kutanen Melanome aus. Es tritt typischerweise in höherem Lebensalter an häufig lichtexponierten bzw. lichtgeschädigten Hautarealen auf (40). Diese Form zeichnet sich durch ein langsames horizontales Wachstum aus.

Akral-lentiginöses Melanom

Die seltenste Untergruppe ist das akral-lentiginöse Melanom, zu der 5 % der Melanome gehören. Sie stellt allerdings die häufigste Erscheinungsform bei dunkelhäutigen Personen dar (41). Betroffen sein kann die Haut von Händen und Füßen einschließlich der Phalangen, aber auch die Schleimhäute. Die Prognose ist im Allgemeinen gut.

Diagnose und Staging

Bei der klinischen Diagnose eines Melanoms kann auf die einprägsamen ABCDE-Kriterien zurückgegriffen werden, die in 1985 von Friedman RJ et al. eingeführt wurden (42) und 2004 aktualisiert wurden (43).

Kriterien, die für die Malignität einer melanozytären Hautläsion sprechen sind:

- A) *Asymmetrie*: asymmetrische Erscheinungsform der Hautläsion.
- B) *Begrenzung*: unregelmäßige oder verwaschene Randbegrenzung.
- C) *Color (Farbe)*: heterogene Färbung, Variationen von Grau, Rot, Blau oder schwarzen Punkten.
- D) *Durchmesser*: mit der Größe der Läsion steigt das Risiko einer Malignität, ≥ 6 mm werden als bedenklich angesehen.
- E) *Evolution*: Veränderlichkeit des Erscheinungsbildes der Läsion im Zeitverlauf (Größe, Farbe, Begrenzung, etc.).

Trifft bei der klinischen Untersuchung eines Naevus eines dieser Merkmale zu, muss die Hautläsion genauer dermoskopisch inspiziert werden (44).

Erhärtet sich in der Inspektion der Verdacht auf Vorliegen eines Melanoms, wird von einer Biopsie – aufgrund des damit verbundenen hohen Metastasierungsrisikos – dringend abgeraten. Goldstandard ist die chirurgische Resektion der Läsion in toto. Am Präparat

kann die Tiefenausprägung der Läsion und die histologische Subform bestimmt werden. Nach Komplettierung der Umfelddiagnostik (ggf. CT-Ganzkörper-Staging) kann die abschließende TNM-Einstufung vorgenommen werden.

TNM		Ausdehnung und Ulzerationsstatus
Carcinoma in situ		
T1	Tumordicke ≤1 mm	T1a: < 0.8 mm ohne Ulzeration
		T1b: < 0.8 mm mit Ulzeration ODER 0.8-1.0 mm mit oder ohne Ulzeration
T2	Tumordicke 1.0-2.0 mm	T2a: Ohne Ulzeration
		T2b: Mit Ulzeration
T3	Tumordicke 2.0-4 mm	T3a: Ohne Ulzeration
		T3b: Mit Ulzeration
T4	Tumordicke >4mm	T4a: Ohne Ulzeration
		T4b: Mit Ulzeration
N1	0-1 Lymphknoten	N1a: 1 mikroskopischer LK, keine In-transit- Metastasen
		N1b: 1 makroskopischer LK, ohne In-transit-Metastase(n)/ Satellitenmetastase(n)
		N1c: keiner regionaler LK, mit In-transit-Metastase(n)/ Satellitenmetastase(n)
N2	1-3 Lymphknoten	N2a: 2-3 mikroskopische LK, ohne In-transit-Metastase(n)/ Satellitenmetastase(n)

		N2b: 2-3 makroskopische LK, ohne In-transit-Metastase(n)/ Satellitenmetastase(n)
		N2c: 1 LK mikro- oder makroskopisch mit In-transit-Metastase(n)/ Satellitenmetastase(n)
N3	>1 Lymphknoten	N3a: >3 LK, ≥ 1 makroskopisch, ohne In-transit-Metastase(n)/ Satellitenmetastase(n)
		N3b: >3 LK, mikroskopisch, ohne In-transit-Metastase(n)/ Satellitenmetastase(n)
		N3c: >1 LK, mikro-oder makroskopisch mit In-transit-Metastase(n)/ Satellitenmetastase(n)
M1	Fernmetastasen	M1a: Haut- oder Lymphknotenmetastasen jenseits der Region
		M1b: Lungenmetastasen
		M1c: Andere viszerale Fernmetastasen
		M1d: Hirnmetastasen

Tabelle 3: **TNM-Klassifikation des Melanoms.**

Stadien nach AJCC 8	TNM
Stadium 0	Tis (Carcinoma in situ)
Stadium I	IA: T1a, N0 oder T1b, N0 IB: T2a , N0
Stadium II	IIA: T2b, T3a, N0 IIB: T3b-T4a, N0 IIC: T4b, N0
Stadium III	IIIA: T1a/b-T2a, N1a-N2a IIIB: T1a/b-T2a, N1 b/c-N2b oder T2b/T3a, N1a-N2b oder T0 N1b, N1c. IIIC: T1a-T3a, N2c-N3a/b/c oder T3b-T4a, alle N \geq N1 oder T4b,N1a-N2c oder T0, N2b, N2c, N3b, N3c IIID: T4b, N3a/b/c
Stadium IV	IVA: Alle T, alle N, M1.

Tabelle 4: **Stadien des Melanoms nach AJCC8**

Behandlung und Prognose

Wie bereits erwähnt, ist in der Melanomtherapie die chirurgische Resektion die erste Wahl. Zusätzlich sollte immer eine Evaluation des sogenannten Wächter-Lymphknotens auf Befall mit Melanomzellen erfolgen (*Sentinel-node*-Biopsie). Fällt diese positiv aus (Lymphknotenmetastasen > 1 mm), wird eine Lymphadenektomie im Abflussgebiet der betroffenen Hautregion empfohlen.

Im Falle einer metastasierten Erkrankung, bei der die einfache Entfernung des lokalisierten Tumors alleine nicht zielführend ist, müssen andere therapeutische Ansätze genutzt werden. Sind die Metastasen begrenzt (Oligometastase) und ist der Patient therapieadhärent, kann die fokale Therapie der Filiae erwogen werden. Bei Fernmetastasen wird aber in der Regel neben der lokalen Behandlung der Organmetastasierung (z. B. bei zerebralen Metastasen die in dieser Arbeit thematisierte SRT) (45), eine systemische Therapie durchgeführt. Vor der Entwicklung von Immun- und zielgerichteten Krebstherapien kam die klassische Chemotherapie in der Vergangenheit intensiv zum Einsatz, ein eindeutig positiver Effekt auf das Überleben der Patienten konnte allerdings nicht bewiesen werden – ihre Anwendung wird daher mittlerweile auf palliative Fälle beschränkt (46, 47).

Immun- und zielgerichtete Krebstherapien verlängern erwiesenermaßen das iPFS und das Gesamtüberleben und werden daher zunehmend relevant. Die Immuntherapie kann als adjuvante Therapie nach der Resektion oder als Primärtherapie in inoperablen Fällen eingesetzt werden.

In Abhängigkeit von der gewählten Applikationsform kann die immunologische Therapie eine lokale oder systemische Wirkung entfalten: Auf lokaler Ebene können Hautcremes wie Imiquimod oder auch direkte Injektionen des Wirkstoffes in das Tumorgewebe, wie beim neuen Medikament T-VEC (Talimogen laherparepvec), eingesetzt werden. Pembrolizumab und Nivolumab sind zwei neue Arzneimittel, die in der systemischen Therapie eingesetzt und intravenös verabreicht werden. Bei den beiden letztgenannten Pharmaka handelt es sich um PD-1 (programmed cell death protein 1)-Inhibitoren. PD-1 ist ein Transmembranprotein das von T-Zellen exprimiert wird und dem eine wichtige immunregulatorische Rolle zukommt, da es T-Zellen davon abhält andere Körperzellen anzugreifen. Indem PD-1 inhibiert wird, wird die körpereigene Immunantwort gegen die Melanomzellen verstärkt (47, 48).

Zielgerichtete Krebstherapien sind systemisch wirksame Arzneimittel, die oral verabreicht werden. Beim Melanom zielt ihre Wirkung auf die Hemmung des protoonkogenen BRAF und kommt daher für jene Patienten in Betracht, deren Tumor genetisch eine Treibermutation bei BRAF aufweist (47).

1.2.3 Zerebrale Metastasen

Zerebrale Metastasen sind die häufigsten malignen Hirntumoren bei Erwachsenen (49). Schätzungen zufolge treten bei bis zu 30 % aller Patienten, deren Krebsleiden im Krankheitsverlauf zu systemischer Streuung führt, Hirnmetastasen auf (50, 51).

Eine zerebrale Metastasierung hat starken Einfluss auf Morbidität und Mortalität der Betroffenen, die Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität ist mitunter erheblich (52, 53). Die Zahl der Neudiagnosen steigt, wohl nicht zuletzt begründet durch die Verbesserung und den breiteren Einsatz neurologischer Bildgebung. Dennoch ist davon auszugehen, dass die Inzidenz zerebraler Metastasen weiterhin unterschätzt wird (54). Tatsächlich ist die in Autopsien offenbarte Rate zerebraler Metastasierung bedeutend höher als es epidemiologische Studien erwarten ließen (4, 55).

Das Risiko einer zerebralen Metastasierung variiert allerdings je nach Primärtumor: Die häufigste Quelle zerebraler Filiae ist Lungenkrebs, gefolgt von Brustkrebs und dem malignen Melanom (3, 56, 57). Im Detail ist unter den Lungentumoren die Mehrheit der Metastasen einem NSCLC geschuldet, das Adenokarzinom stellt die häufigste histologische Unterform (58, 59).

In Bezug auf Brustkrebs konnte gezeigt werden, dass die Amplifikation des HER2-Onkogens eine wichtige Prädisposition für die Ausbildung von Hirnmetastasen darstellt (60). Eine zerebrale Metastasierung wird in den meisten Fällen (bis zu 80 %) *metachron* zum Primarius festgestellt, das heißt, die Detektion der Hirnmetastasen erfolgt zeitlich *nach* der Erstdiagnose der zugrundeliegenden Krebserkrankung (61). Ein nicht unerheblicher Anteil an Hirnmetastasen (bis zu 14 %) wird bereits *vor* Entdeckung des eigentlichen Primärtumors diagnostiziert (62, 63). (Die Umfelddiagnostik per CT oder PET-CT dient dann nicht nur der Bestimmen des Ausmaßes der systemischen Metastasierung, sondern auch der Suche nach dem Primarius.) In den übrigen Fällen werden zerebrale Metastasen *synchron*, das heißt zusammen mit dem Primarius diagnostiziert (dies ist besonders häufig bei Lungenkarzinomen der Fall) (64, 65).

1.2.3.1 Pathophysiologie

Die spezifische Lokalisation der Metastasen im ZNS ist abhängig von der Histologie des Primärtumors beeinflusst. Während sich etwa SCLC-Metastasen mit gleicher Wahrscheinlichkeit in allen Regionen des Gehirns ansiedeln, findet man die Tochtergeschwülste von Tumoren der Brust und der Prostata, des Uterus und des Gastrointestinaltraktes am häufigsten infratentoriell (66, 67). Die zugrundeliegenden Mechanismen sind noch nicht abschließend geklärt. Als Gründe hierfür werden unterschiedliche Eigenschaften der metastasierenden Zellen und des ZNS-Endothels diskutiert. Ebenso haben die Größe des Gehirnareals und dessen Durchblutung Auswirkungen auf die Wahrscheinlichkeit mit der sich dort Metastasen bilden (66). Die Mehrheit der Hirnmetastasen findet sich hemisphärisch (ca. 80 %), gefolgt vom Kleinhirn (ca. 15 %) und von Hirnstamm.

Generell vermag nur ein kleiner Prozentsatz der im Rahmen einer Malignomkrankung in dem Kreislauf frei gesetzten Krebszellen, letztlich Metastasen auszubilden. Liotta et al. schätzten, dass von allen ins Blut freigesetzten Malignomzellen nur 0,01% am Ende Metastasengewebe hervorbringen (68).

1.2.3.2 Prognostische Indizes

Die Prognose von Patienten mit zerebralen Metastasen ist schlecht. In unbehandelten Fällen liegt die Gesamtüberlebensdauer bei wenigen Monaten (69). Daher ist es im klinischen Alltag wichtig, schnell und zuverlässig die im jeweiligen Fall richtige Therapieoption zu wählen. In dem Bestreben die Entscheidungsfindung zu standardisieren und zu vereinfachen wurden bisher zahlreiche verschiedene prognostische Faktoren evaluiert und identifiziert. Auf Basis dessen wurden mehrere prognostische Indizes entwickelt, die zumeist auf unterschiedlichen Gewichtungen bereits bekannter prognostischer Größen basieren (7). Zu diesen prognostischen Faktoren gehören (70-72) u.a.:

- Alter
- KPS
- Extrakranieller Krankheitsstatus (EDS)
- Anzahl der Hirnmetastasen

- Größe der Hirnmetastasen
- Histologie des Primarius

Im Folgenden sollen die bekanntesten Indizes, die bisher Eingang bisher in den klinischen Alltag fanden, besprochen werden.

Recursive Partitioning Analysis (RPA)

Die RPA basiert auf Daten von 1200 Patienten, die im Rahmen dreier Studien von der *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) erhoben und ausgewertet wurden (73). Die initial untersuchten Patienten wurden mit Ganzhirn-Strahlentherapie behandelt; spätere Studien bestätigten die Validität des Index nicht nur für Patienten nach WBRT (74-76) sondern auch für Fälle, die mit stereotaktischer Radiochirurgie (SRS) oder chirurgischen Eingriffen therapiert wurden (77, 78). Die RPA verwendet drei prognostische Faktoren: den KPS, das Alter und das Vorliegen von extrakraniellen Metastasen. Anhand dieser Parameter werden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: Patienten, die in die 1. Klasse eingestuft werden können, haben die besten Überlebenschancen mit einem medianen OS von 7,1 Monaten. Patienten aus der 2. Klasse überleben im Median 4,2 Monate, jene aus Klasse 3 lediglich 2,3 Monate (OS jeweils als Medianangabe). Die Einteilung der Patienten wird wie folgt vorgenommen (79):

- Klasse 1:
 - KPS: ≥ 70
 - Alter: < 65 Jahre
 - Extrakranielle Metastasen: Primär kontrolliert oder keine vorhanden
- Klasse 3:
 - KPS: < 70

Alle Patienten, die keiner der oben genannten Gruppen zugeordnet werden können, fallen in Klasse 2. Vor allem das Prinzip dieser „Sammelgruppe“ 2 führte zu Kritik an der RPA. Aus diesem Grund wurden von anderen Forschergruppen, wie z.B. *Yamamoto et al.*, ergänzende Unterteilungen der Klasse 2 vorgeschlagen, die sich jedoch letztlich nicht durchgesetzt haben (80). Auch gibt es Vorschläge, die heterogene Klasse 3 näher zu

unterteilen, beispielsweise von *Lutterbach et al.* (81); auch dieses Erweiterungskonzept wurde aber nicht allgemein akzeptiert.

Weitere Limitationen der RPA sind zu erwähnen: Da die untersuchten Patienten aus drei verschiedenen Studien stammen, unterliegen die Kollektive unterschiedlichen Einschluss- und Ausschlusskriterien. Zweitens wurden die Patienten im Rahmen der WBRT mit unterschiedlichen Strahlendosen und unterschiedlichen Applikationsformen behandelt.

Aufgrund all dieser Einschränkungen setzte sich die RPA im klinischen Alltag nicht dauerhaft durch (82).

Graded Prognostic Assessment (GPA)

Das GPA ist einer der häufiger verwendeten Scores in der klinischen Routine. Es berücksichtigt, zusätzlich zu den in der RPA verwendeten Faktoren wie KPS, Alter und extrakranielle Metastasierung, auch die numerische Anzahl der Hirnmetastasen. Denn die Gesamtzahl an Metastasen wurde in einer großen randomisierten Studie als wichtiger prognostischer Faktor identifiziert (83).

Beim GPA wird jedem Einflussfaktor ein Wert aus einer definierten Tabelle zugeordnet und die einzelnen Werte am Ende addiert. Das Ergebnis bestimmt die Einteilung der Patienten in eine von vier Gruppen, die gestaffelt von 1-4 jeweils eine steigende Überlebensrate signalisieren (84). Aufgrund seiner klaren und quantitativ ausgerichteten Struktur gilt der GPA als besonders objektiv und leicht anwendbar. Dank dieser Eigenschaften hat er sich im klinischen Alltag zu einem weit verbreiteten Index entwickelt.

Disease specific Graded Prognostic Assessment (Ds-GPA)

Um die Anwendbarkeit des GPA auszuweiten entwickelten Sperduto et al. diesen zum Ds-GPA weiter (85). Dabei wird mit dem Typ des Primärtumors dem GPA ein weiterer, sehr wichtiger Prognosefaktor hinzugefügt, der bislang von keinem anderem Prognoseindex berücksichtigt wurde (86). Sperdutos umfangreiche Arbeit zeigt auf, dass sich die wichtigsten Prognosefaktoren je nach Tumorart ändern, und dass deshalb die Entität des Primärtumors bei der Gestaltung künftiger Indices unbedingt berücksichtigt werden sollte.

1.2.3.3 Diagnose

Bei der Diagnostik und Therapie von ZNS-Metastasen sind bildgebende Verfahren maßgeblich beteiligt, sie begleiten den Patienten im gesamten Krankheitsverlauf. Einerseits ermöglichen sie die Diagnose neu aufgetretener Metastasen im ZNS bei entsprechender Klinik oder im Rahmen von routinemäßigen Staging-Untersuchungen, andererseits erlauben sie bei bekannten Metastasen nach begonnener Therapie die Verlaufskontrolle und die Beurteilung des Therapieansprechens (87).

60-75 % der Hirnmetastasen treten ohne assoziierte klinische Symptome auf. Daher ist die Abklärung einer ZNS-Beteiligung beim frühen Staging von Patienten mit bösartigen Tumoren elementar, auch wenn diese keine neurologischen Beschwerden angeben (88). Nur eine Minderheit der Metastasen macht durch Symptome wie Kopfschmerzen, Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten, Synkopen und/oder Papillenödem auf sich aufmerksam.

Nicht alle bildgebenden Verfahren eignen sich gleichermaßen für die Diagnostik und Beurteilung von Hirnmetastasen. Zu den zentralen Methoden gehören die MRT und die CT. Für viele Patienten, die erstmals neurologische Symptome zeigen, ist das CT ohne KM (NECT), also eine native CT-Bildgebung des Neurokraniums ohne Anwendung von Kontrastmittel, das erste verwendete Bildgebungsverfahren. Durch seine breite Verfügbarkeit und einfache Umsetzbarkeit können viele potentielle lebensbedrohliche Komplikationen rasch ausgeschlossen werden: so eignet sich die NECT für die Suche nach intrakraniellen Hämorrhagien oder größeren Läsionen mit Verdrängungseffekt. Allerdings reicht die Detailtiefe von NECT nicht für eine sichere Diagnose oder einen Ausschluss von zerebralen Metastasen aus.

Sensitivere Ergebnisse können in späteren Untersuchungen durch CT mit KM (CECT) oder MRT erhalten werden. Malignes Tumorgewebe reichert Kontrastmittel stärker an als gesundes Hirnparenchym, dies erleichtert das Auffinden selbst kleinerer Metastasen. Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik von Hirnmetastasen ist jedoch die kontrastmittelgestützte MRT des Neurokraniums, die neben einer hohen Sensitivität in der Detektion von Hirnläsionen auch eine hohe Spezifität in deren ätiologischer Deutung gewährleistet. Das Ausweichen auf die weniger sensitive und spezifische CECT kann bei individuell bestehenden Kontraindikationen gegen eine MRT notwendig werden (z. B. bei Trägern eines Herzschrittmachers) oder bei fehlender zeitnaher Verfügbarkeit.

1.2.3.4 Behandlung

In der Behandlung von Hirnmetastasen haben sich vor allem die im Folgenden genannten Methoden durchgesetzt. Gereiht nach sinkender Invasivität der Verfahren sind dies chirurgische Eingriffe (OP), stereotaktische Radiochirurgie und Radiotherapie sowie die Ganzhirn-Strahlentherapie. Dabei werden diese Therapien, je nach Schweregrad und Prognose, häufig auch kombiniert angewandt. Die Wahl der richtigen Behandlungsmethode bzw. der Kombination mehrerer Behandlungsmethoden beruht bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand vor allem auf der Größe und Anzahl der vorhandenen Metastasen. Bei solitären Hirnmetastasen sind deren Ausdehnung, die Lage, das Ausmaß ihres Masseneffektes, die begleitenden klinischen Symptome, eventuelle systemische Komorbiditäten sowie nicht zuletzt die persönlichen Wünsche des Patienten von Bedeutung.

Durch die zunehmende Sicherheit der in Neurochirurgie und -anästhesie angewandten Methoden können Operationen für eine wachsende Zahl an Patienten angeboten werden. So sie chirurgisch erreichbar sind, können Läsionen in eloquenten und nicht eloquenten Regionen des Gehirns reseziert werden. Läsionen in eloquenten Regionen sind in Arealen lokalisiert deren Operationen zu neurologischen Defiziten führen kann. Operative Eingriffe führen meist zu einer schnellen und merklichen Reduktion der Symptome und verbessern die lokale Tumorkontrolle. Für kleinere Tumore, die herkömmlichen chirurgischen Eingriffen nicht zugänglich sind, eignet sich die SRS als Monotherapie.

In der Vergangenheit war mit den geschilderten lokalen Therapieverfahren häufig eine adjuvante WBRT verbunden, die helfen sollte, die Rate an Rezidiven lokal und in anderen Hirnregionen zu reduzieren (89). Mittlerweile wurde jedoch aufgezeigt, dass die WBRT negativen Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten haben und die Lebensqualität der Patienten signifikant vermindert kann, ohne aber ein erhöhtes Gesamtüberleben zu garantieren (83, 90, 91).

Wo lokale Ansätze aufgrund von hoher Metastasierungslast oder schwieriger Metastasenlokalisierung an ihre Grenzen kommen, bleibt die WBRT weiterhin die Therapie der Wahl. Als Alternative zur postoperativen WBRT setzt sich aber zunehmend die stereotaktische Radiochirurgie durch. Die Bestrahlung der Resektionshöhle mit SRS verringert gemäß mehreren Studien die kognitiven Beeinträchtigungen der Patienten im Vergleich zur WBRT. Bei kleineren Resektionshöhle (<3 cm Durchmesser) werden für

die Strahlenapplikation einzelne Fraktionierungen, bei größeren Resektionshöhle (>3 cm Durchmesser) dagegen multiple Fraktionierungen bevorzugt. Dadurch sollen Nebenwirkungen und Schädigungen des umliegenden gesunden Gewebes minimiert werden.

Die Ansprechrate therapierter Hirnmetastasen zeigte sich bei SRS unabhängiger vom Primärtumor als bei der WBRT. Melanome und Nierenzellkarzinome, die im Allgemeinen zu eher radioresistenten Gewebetypen neigen, lassen sich mit SRS vergleichbar gut kontrollieren wie die sonst eher radiosensitiven Tumortypen des NSCLC und des Mammakarzinoms.

Unabhängig von der gewählten Therapiemethode sind posttherapeutische Verlaufskontrollen und regelmäßige Re-Staging-Untersuchungen unerlässlich. Die MRT-Bildgebung kann, wie bereits angesprochen, hierfür die präzisesten Daten liefern. Bei fehlender Verfügbarkeit oder beim Vorliegen von Kontraindikationen kann auf eine CECT ausgewichen werden. Vorsicht ist bei den Nachkontrollen von SRS-Patienten geboten: Typische Folgen des Eingriffs können im radiologischen Bild mit einem Tumorprogress verwechselt werden. Dieser Effekt wird auch als Pseudoprogession bezeichnet (92). Ein Monat nach der Behandlung und danach jeweils alle zwei bis drei Monate sind geeignete Intervalle für Folgeuntersuchungen. Die weitere Überwachung nach über einem Jahr kann patientenspezifisch angepasst werden und richtet sich u. a. nach klinischen Symptomen, systemischen Erkrankungen und der individuellen Prognose.

2 METHODEN

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde als retrospektive, unizentrische Studie konzipiert. Anhand der Sichtung elektronischer Patientenakten identifizierten wir Patienten, die an Hirnmetastasen eines NSCLC oder eines malignen Melanoms litten und zunächst eine diagnostische Magnetresonanztomographie des Neurokraniums erhalten hatten und anschließend einer stereotaktischen Radiotherapie zugeführt worden waren. Mithilfe einer neuartigen semiautomatischen, dreidimensionalen Bildanalyse wurden die Tumorkläsionen in den prätherapeutischen MRT-Datensätzen ausgewertet und mit posttherapeutischen Follow-up-Daten, die den Patientenakten entnommen wurden, korreliert: Wir prüften, ob sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang der ermittelten quantitativen Tumorparameter mit dem Outcome der Patienten (im Sinne des Zeitintervalls ohne Tumorprogression bzw. der Dauer des Patientenüberlebens) zeigen lässt (1).

2.2 Patientenkollektiv

Für unser Studienkollektiv identifizierten wir anhand retrospektiver Daten sämtliche Patienten, die an unserer Klinik im Zeitraum zwischen April 2004 und Mai 2014 eine SRT zur Behandlung von Hirnmetastasen eines NSCLC oder eines malignen Melanoms erhalten hatten. Dieses Kriterium erfüllten 90 Patienten mit der Diagnose eines NSCLC und 112 Patienten mit der Diagnose eines malignen Melanoms. Um die Patientenkohorte so homogen wie möglich zu gestalten, zogen wir nur jene Personen in Betracht, die lediglich eine einzige Hirnmetastase aufwiesen und sich bislang noch keiner lokaler therapeutischen Behandlung dieser unterzogen hatten. Zudem mussten die Personen prätherapeutisch eine MRT-Bildgebung des Kopfes erhalten haben; die Untersuchung durfte maximal 2,5 Monate vor der SRT erfolgt sein, musste an einem 1,5 Tesla (1,5 T)-Scanner durchgeführt worden sein und T1-Sequenzen umfassen.

Ausschlusskriterien waren demnach sowohl das Vorliegen von mehr als einer Hirnmetastase, als auch die zurückliegende lokale Behandlung singulärer Hirnmetastasen. Auch Patienten mit fehlender oder nicht zeitgerecht erfolgter MRT-

Diagnostik konnten nicht in das Studienkollektiv aufgenommen werden. Waren MRT-Aufnahmen zwar vorhanden, aber stellten sich als für unsere Bildanalyse qualitativ unzureichend heraus, führte dies ebenso zum Ausschluss (z. B. beim Vorliegen von Bildartefakten, die den Tumorbereich miterfassten).

Unser Studienkollektiv umfasste schließlich 27 Personen mit NSCLC und 21 Personen mit malignem Melanom, deren Bild- und Patientendaten wir zur Auswertung heranziehen konnten. Alle Patienten unterzeichneten eine schriftliche Einwilligungserklärung in Bezug auf die radiotherapeutischen (RT)-Behandlung und die Verwendung ihrer klinischen Daten zu Forschungszwecken.

Es erfolgte eine Prüfung und Bewilligung der Studie durch die zuständige Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Antragsnummer EA2/011/19).

2.3 Untersuchungsmethode (MRT)

Die prätherapeutischen MRT-Aufnahmen des Neurokraniums wurden an 1,5 T-MRT-Geräten unter Anwendung von Kopfspulen generiert. Das Standard-Protokoll beinhaltete native T1- und T2-gewichtete Turbo-Spinecho-Sequenzen (TSE) in axialer Ausrichtung. Nach Injektion einer gewichtsadaptierten Dosis eines gadoliniumhaltigen MRT-Kontrastmittels, folgten abermals T1-gewichtete TSE-Sequenzen. Die Schichtdicke betrug jeweils 5 mm.

Durchgeführt wurden die Untersuchungen an klinikeigenen MRT-Anlagen der Hersteller Siemens, Philips oder General Electrics (GE). Matrixgrößen und Repetitions- bzw. Echozeiten variierten in Abhängigkeit der verwendeten Scanner und wurden nicht standardisiert.

2.4 Therapiemethode (SRT)

Für die stereotaktische Radiotherapie (SRT) wurde ein *Novalis* Linearbeschleuniger (Brainlab, München,) herangezogen. Dieses Gerät verfügt über einen *Multi-Leaf-Kollimator*, ein spezielles Blendensystem, das es ermöglicht, den Bestrahlungsbezirk zielgenau an die individuelle Tumorform und das -volumen anzupassen (*beam shaping*). Die Applikation der Strahlendosis erfolgte bildgeführt (*Image Guided Radiotherapy*, IGRT). Mittels eines raumintegrierten Überwachungssystems (*ExacTrac*® von Novalis) wird dabei zeitgleich zur Bestrahlung durch kontinuierliche „rahmenlose“ Bildgebung die Position des Patienten – unabhängig vom Couch- oder Gantry-Winkel – überprüft, um eine exakte Adaptation an das Tumorzielareal zu gewährleisten.

Zur Fusionsplanung wurden pre-therapeutische MRT- und CT-Bilder benutzt.

Zur dreidimensionalen Therapiekonzeption kam die Planungssoftware *iPlan RT*® von Brainlab zum Einsatz.

Das makroskopische Tumolvolumen (*gross tumor volume*, GTV; gemeint ist die makroskopisch in der Bilddiagnostik erkennbare Tumorausdehnung) wurde definiert als jene Gewebefläche, die in den T1-gewichteten MRT-Bildern malignomsuspekte Kontrastmittelaufnahme zeigte. Das Planungszielvolumen (*planning target volume*, PTV) berücksichtigt bei der Bestrahlung zudem einen konzentrischen Sicherheitssaum um das Tumolvolumen, der in unseren Fällen 1-2 mm betrug (wiesen die Fusionsbilder eine gute Qualität auf, wurde eine isotrope Sicherheitsreserve von 1 mm als ausreichend empfunden; bei Bildern mit schlechter bewerteter Qualität wurde sie auf 2 mm erhöht). Die gewählte Dosis wurde auf einen Referenzpunkt im PTV verschrieben. Die den PTV-Saum umschließende Isodose lag je nach Fraktionierungsschema zwischen 80 % und 95 %.

2.5 Generierung und Auswertung der Bilddaten

Die dreidimensionale quantitative Analyse wurde halbautomatisch mit einer hierfür speziell entwickelten Software durchgeführt. Wir entschieden uns für die Nutzung des qEASL Tool (quantitative-European Association for the Study of the Liver), von *IntelliSpace Portal V.8*, eine Anwendung von Philips Healthcare, die ursprünglich zur Analyse von Leberläsionen entwickelt wurde. Die Zuverlässigkeit der halbautomatischen Segmentierungsanalyse wurde in früheren Studien bereits gezeigt. Die dreidimensionale Segmentierung gelingt dabei mit großer Präzision und weist eine hohe Reproduzierbarkeit auf.

In den T1-gewichteten kontrastmittelgestützten MRT-Aufnahmen des Neurokraniums wurden die Tumorgrenzen zunächst in einer aussagekräftigen Bildebene manuell gekennzeichnet. Im Anschluss erweiterte die Software die Auswahl automatisch auf alle andere Bildschichten und passte die Markierung an das Tumorgewebe an. In einem zweiten Schritt wurden die Bilder mit Aufnahmen aus der Bildserie vor Kontrastmittelgabe verglichen, um das native Hintergrundsignal subtrahieren zu können. Vitales Tumorgewebe wurde dabei über die Intensität der Kontrastmittelaufnahme im Vergleich zu gesundem Hirnparenchym definiert. Zu diesem Zweck wurde in der kontralateralen Hemisphäre auf Höhe der Tumorläsion eine Referenzregion von 1 cm^3 manuell als *region of interest* (ROI) markiert. Die Unterscheidung zwischen Gewebe mit verstärkter bzw. nicht verstärkter Kontrastmittelaufnahme nahm die Software basierend auf dem mittleren Helligkeitswert (*mean brightness value*, MBV) vor. Helligkeitswerte, die mehr als zwei Standardabweichungen (SD) über dem MBV lagen, wurden als kontrastmittelaufnehmend (hyperenhancendes Volumen) eingestuft. Das übrige Gewebe wurde als nicht kontrastmittelaufnehmend eingestuft. Bei der manuellen Markierung der ROI wurden graue Substanz, Ventrikel und Bewegungsartefakte nach Möglichkeit ausgespart. Eine manuelle Korrektur sämtlicher von Computer gesetzter Schritte blieb während des gesamten Prozesses möglich.

Die Software quantifizierte schließlich Tumorausdehnung und -volumen und stellte das kontrastmittelaufnehmende Tumolvolumen in absoluten Zahlen sowie als prozentualer Anteil am Gesamttumorgewebe dar.

Der beschriebene computerisierte Analyseprozess benötigte pro Patientenfall etwa eine Minute. Für die weiterführende Untersuchung wurden die Patienten auf Grundlage der Intensität der Kontrastmittelaufnahme ihrer Tumorläsionen in zwei Gruppen eingeteilt

(Gruppe mit höherem Volumenenhancement, Gruppe mit weniger Volumenenhancement); zum Schwellenwert der Einteilung der Patientengruppen siehe Kapitel 3.2). Ein Beispiel für die visuelle Tumorsegmentierung und die 3D-Reproduktion ist in Abb. 1 wiedergegeben.

2.6 Statistische Analyse

Für die statistischen Analysen benutzten wir die Programme SPSS (Version 20.0, Armonk, NY, USA), GraphPad (Version 7, San Diego, CA, USA) und Charité Cutoff Finder (93).

Das Gesamtüberleben und das iPFS wurden ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung gemessen. Die Überlebenszeit der Patienten wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse ausgewertet und mittels Log-Rank-Test sowie Proportional Hazard Ratios verglichen. Wir verwendeten das *Cox Proportional-hazards model* (Cox-Regression) für die multivariable Analyse. (Eine Anwendung der Cox-Regression beim iPFS war nicht möglich, da die Anzahl der Ereignisse für eine statistisch angemessene Analyse zu niedrig war.)

Die aus der Bildanalyse gewonnenen Daten zum KM-anreichernden Tumorumfang wurden schließlich dichotomisiert, um die Patienten in zwei Gruppen zu unterteilen:

Die Definition des Cutoffs richtete sich danach, einen möglichen Unterschied im Überleben der beiden Patientengruppen bestmöglich und mit der größten Signifikanz abzubilden. Bei den Berechnungen wurde zunächst die NSCLC-Kohorte herangezogen, um den optimalen Cutoff zu ermitteln; danach wurde dieser anhand der Melanom-Kohorte validiert.

Ein p-Wert von weniger als 0,05 wurde in dieser Studie als statistisch signifikant gewertet. Ein p-Wert von weniger als 0,1 wurde als Trend angesehen und war das Kriterium für die Einbeziehung in die multivariable Analyse.

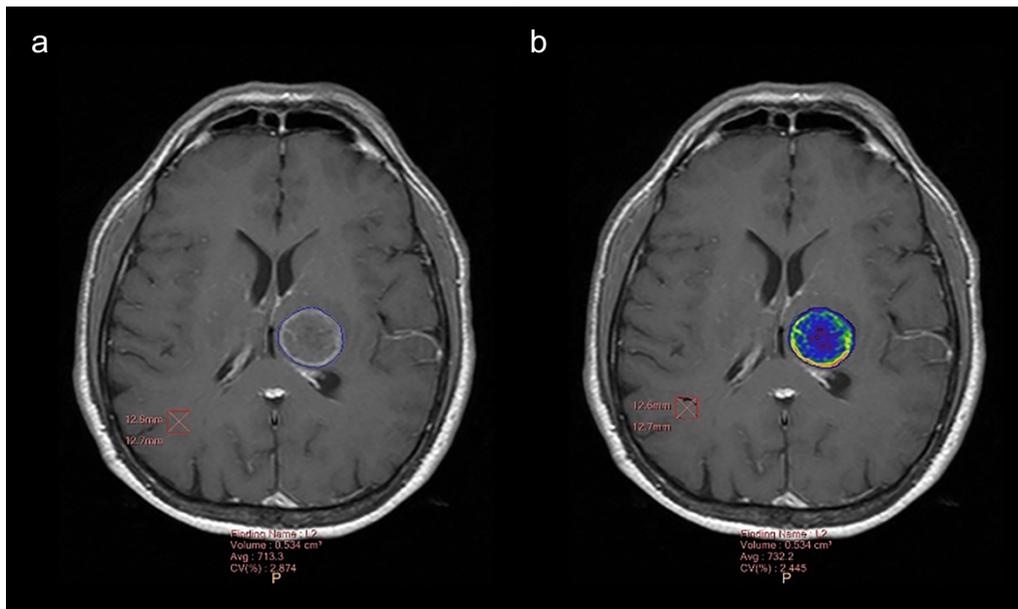


Abbildung 1: **Bildbeispiel cMRT: Tumorsegmentierung und ROI-Platzierung**

- (a) Quantitative 3D-Bildanalyse. Kontrastmittelgestützte T1w MRT-Aufnahmen zeigen die semiautomatische Tumor-Segmentierung (hier in der linken Hemisphäre) und die Platzierung der ROI in der Referenzregion (hier in der rechten Hemisphäre).
- (b) Quantitative 3D-Bildanalyse. qEASL-Farbkarte der Tumorregion (jeweils rechnerisch korreliert mit der neutralen Referenzregion): Rot markierte Bereiche entsprechen dem Areal mit der relativ gesehen stärksten KM-Aufnahme, blaue und grüne Bereiche zeigen geringere KM- Aufnahme, dunkelblaue bis schwarze Bereiche weisen keine KM-Aufnahme auf und repräsentieren nekrotisches Tumorgewebe.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientencharakteristika

Die Eigenschaften der Patientenkollektive werden in Tabelle 5 in der Übersicht gezeigt. Die Studienkohorte umfasste 48 Patienten (27 Patienten mit NSCLC, 21 Patienten mit malignem Melanom). Verzeichnet wurden Rahmenparameter wie das Alter und Geschlecht der Patienten, ihr KPS, des extrakraniellen Erkrankungsstatus (Primärtumor und Metastasierung außerhalb des Neurokraniums), die Pathohistologie des Primärtumors und das Zeitintervall zwischen der Bildgebung und der SRT. Das mittlere Patientenalter betrug 62 Jahre, mehr als die Hälfte der Teilnehmer war männlich (58,3 %). Der vorherrschende histologische Subtyp unter den NSCLC-Patienten was das Adenokarzinom (59 %). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befanden sich mehr als die Hälfte der Betroffenen (56,25 %) im Erkrankungsstadium IV nach Kriterien der UICC. 35 Patienten (72,9 %) litten zum Zeitpunkt der SRT unter extrakranieller Metastasierung. Das mittlere Zeitintervall zwischen der prätherapeutischen Bildgebung und Durchführung der SRT belief sich auf 29 (\pm 23) Tage. Der mittlere Tumordurchmesser und das mittlere Tumorgesamtvolumen der Hirnmetastasen betrugen 20,4 mm bzw. 6,0 cm³. Das mittlere kontrastverstärkte Tumolvolumen machte 3,9 cm³ bzw. 71,8 % am Gesamttumolvolumen aus (1).

	n, Mittelwert \pm sd	%
Alter (Jahre)	62 \pm 11.6	
Geschlecht (m/w)	28/20	58.3/41.7
NSCLC	27	56.25
Melanom	21	43.75
UICC IV (bei Diagnose des Primärtumors)	27	56.25
Extrakranielle Metastasen zur Zeit der Radiotherapie	35	72.92

Tabelle 5: Eigenschaften der Patienten.

3.2 Schwellenwert zur Differenzierung der Patientengruppen

In der Kohorte der NSCLC-Patienten konnten wir für die Dichotomisierung nach anteiliger KM-Aufnahme des Tumolvolumens einen optimalen Schwellenwert von 68,61 % ermitteln: Eine Aufteilung der NSCLC-Kohorte in zwei Gruppen anhand dieses Schwellenwertes erbrachte das signifikanteste Ergebnis im Log-rank-Test ($p = 0,045$; HR 0,41; 95 % KI 0,17 – 1,01). Dieser Schwellenwert wurde in der Kohorte der Melanom-Patienten validiert und lieferte ein ähnlich signifikantes Ergebnis ($p = 0,043$; HR 0,33; 95 % KI 0,11 – 1,01) (1).

3.3 Follow-up und Outcome-Analyse (iPFS und Gesamtüberleben)

Die Analyseergebnisse der prädikativen Faktoren für die Gesamtüberlebensdauer der Patienten sind in den Tabellen 6, 7 und 8 aufgeführt. Das mediane Gesamtüberleben nach SRT betrug 8,9 Monate (95 % KI 6,4 – 11,4). Die univariable Analyse ergab, dass Patienten mit mehr als 68,61 % KM-aufnehmendem Tumolvolumen (siehe obige Erläuterungen zum Schwellenwert) eine signifikant längere Gesamtüberlebensdauer zeigten als Patienten, deren Hirnmetastasen initial ein geringeres KM-aufnehmendes Tumolvolumen aufwiesen (Abbildung 2; $p = 0,005$; HR 0,37; 95 % KI 0,19 – 0,74). Es ließ sich ein Trend hinsichtlich eines kürzeren Gesamtüberlebens bei älteren Patienten nachweisen ($p = 0,07$; HR 1,832; 95 % KI 0,95 – 3,53).

Keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben hatten in der univariablen Analyse die folgenden Faktoren: Geschlecht, KPS, UICC-Stadium, extrakranieller Erkrankungsstatus, Tumolvolumen und Entität des Primärtumors (NSCLC versus malignes Melanom). In der univariablen Subgruppenanalyse der Lungenkrebspatienten zeigte sich allerdings, dass Patienten mit Adenokarzinom signifikant länger überlebten als Patienten, die an anderen histologischen Unterformen des NSCLC erkrankt waren.

Multivariable Analysen bestätigten sowohl das prognostische Potential der Intensität des KM-aufnehmenden Tumolvolumens ($p = 0,006$; HR 0,376; 95 % KI 0,19 – 0,76) als auch jenes der histologischen Zugehörigkeit zur Unterform Adenokarzinom beim NSCLC ($p=0,032$; HR 0,35; 95 % KI 0,13 – 0,92).

Die hinsichtlich des iPFS ermittelten Ergebnisse werden in Tabelle 9 wiedergegeben. Die mittlere Überlebensdauer bis zum intrakraniellen Tumorprogress betrug 4,6 Monate. Patienten mit initial höheren Anteilen KM-aufnehmenden Tumorumfängen hatten dabei einen merklichen Überlebensvorteil mit signifikant längeren iPFS-Werten (univariable Regressionsanalyse: $p < 0,001$; HR 0.046; 95 % KI 0,009 – 0,245) (1).

	univariabel			multivariabel				
	p	HR	95% CI	p	HR	95 % CI		
Geschlecht								
weiblich vs.								
männlich	.555	.827	.44	1.554				
% KM-								
aufnehmendes								
Tumorumfang								
(\leq vs. >68.61 %)	.005 (*)	.372	.186	.744	.006 (*)	.376	.186	.757
KPS								
(\leq vs. >70 %)	.429	.777	.416	1.452				
UICC								
(I-III vs. IV)	.156	1.584	.839	2.991				
ECM	.134	1.777	.837	3.772				
Alter	.07	1.832	.952	3.528	.211	1.563	.777	3.146
Volumen								
(\leq vs. $>$ median)	.923	.97	.52	1.808				
Entität								
(Melanom vs.								
NSCLC)	.076	.562	.297	1.062	.207	.645	.326	1.275

Tabelle 6: Univariable und multivariable Analyse potentieller prädikativer Faktoren des Gesamtüberlebens in der Gesamtkohorte. Ein höherer Anteil KM-aufnehmenden Tumorumfängen ist ein positiv prädikativer Faktor für das Gesamtüberleben nach SRT.

	univariabel				multivariabel			
	p	HR	95 % CI		p	HR	95 % CI	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	.319	.636	.261	1.548				
% KM-aufnehmendes Tumorvolumen (≤ vs. >68.61%)	.052	.413	.169	1.007	.332	.989	.967	1.011
KPS (≤ vs. >70%)	.158	.538	.228	1.271				
UICC (I-III vs. IV)	.055	2.902	.976	8.633	.319	1.861	.548	6.317
ECM (ohne vs. vorhanden)	.126	2.106	.811	5.464				
Alter (≤ vs. >64)	.475	1.342	.598	3.009				
Histologie (Adenokarzinom vs. andere)	.006 (*)	.266	.104	.682	.032 (*)	.349	.133	.915
Volumen (≤ vs. > Median)	.073	2.172	.931	5.066	.47	1.444	.533	3.917

Tabelle 7: Univariable und multivariable Analyse potentieller prädikativer Faktoren des Gesamtüberlebens in der NSCLC-Kohorte. Tumorhistologie (Adenokarzinom) ist ein positiv prädikativer Faktor für das Gesamtüberleben.

	univariabel				multivariabel			
	p	HR	95 % CI	p	HR	95 % CI		
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	.334	1.689	.584	4.885				
% KM- aufnehmendes Tumorzvolumen (≤ vs. >68.61%)	.053	.335	.111	1.015	.053	.335	.111	1.015
KPS (≤ vs. >70%)	.729	.832	.294	2.357				
UICC (I-III vs. IV)	.194	.465	.146	1.478				
ECM (ohne vs. vorhanden)	.353	2.04	.453	9.195				
Alter (≤ vs >54)	.498	1.421	.514	3.932				
Volumen (≤ vs. > Median)	.284	.565	.199	1.604				

Tabelle 8: Univariable und multivariable Analyse potentieller prädikativer Faktoren des Gesamtüberlebens in der Melanom-Kohorte.

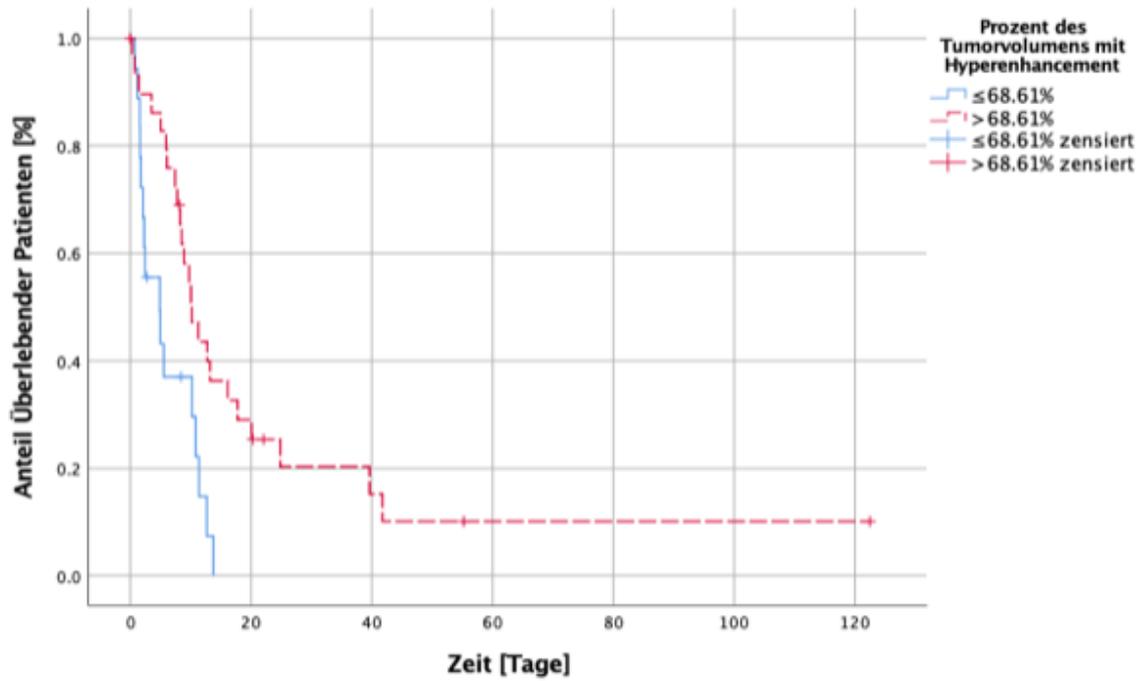


Abbildung 2: **Gesamtüberleben der Patienten** in Bezug auf das Volumenhancement der Metastase ($p = 0,005$; HR 0,37; 95 % CI 0,19 – 0,74).

	univariabel			
	p	HR		95 % CI
Geschlecht weiblich vs. männlich	.525	1.335	.548	3.250
% KM-aufnehmendes				
Tumorvolumen				
(≤ vs. >68.61 %)	<.001(*)	.046	.009	.245
KPS (≤ vs. >70 %)	.869	1.080	.434	2.686
UICC (I-III vs. IV)	.169	.523	.207	1.318
ECM	.636	1.282	.458	3.587
Alter	.905	.945	.376	2.374
Volumen (≤ vs. > Median)	.570	.766	.305	1.923
Entität (Melanom vs. NSCLC)	.781	.875	.342	2.242

Tabelle 9: **Univariable Analyse potentieller prädiktiver Faktoren des iPFS in der Gesamtkohorte.** Eine multivariable Cox-Regression wurde aufgrund der zu geringen Anzahl an Events nicht durchgeführt.

4 DISKUSSION

Die Bezeichnung „Radiomics“ vereint ethymologisch den Begriff *Radiology* mit dem Suffix *-omics*, welches verwendet wird um Forschungsfelder der Lebenswissenschaften zu beschreiben, die sich der Analyse umfangreicher biologischer Daten widmen (vergleiche z. B. Genomics) (94). *Radiomics* ist eine noch junge Disziplin, die sich im Prozess der Standardisierung befindet und einen innovativen Ansatz der Nutzung radiologischer Bilder verfolgt. Aus den Aufnahmen sollen nicht allein die bisher üblichen qualitativen Eigenschaften herausgelesen werden, sondern softwaregestützt durch quantitative, objektivierbare Analysen auch weiterführende Informationen über spezielle Gewebeeigenschaften gewonnen werden. Dies kann die Differentialdiagnostik erleichtern und eröffnet darüber hinaus die Möglichkeit, auf nicht-invasivem Weg prognostische Merkmale zu identifizieren, die Aufschluss über individuelle Krankheitsverläufe geben können, ohne dabei auf genetische Diagnostik zurückgreifen zu müssen.

Konkret bedeutet dies, MRT-, CT- und PET-Aufnahmen nicht in ihrer Einheit als Gesamtbild, sondern als Ansammlung zahlreicher distinkter Voxel zu verstehen. Die Informationen der einzelnen Voxel können durch leistungsstarke Computer für sich isoliert oder zusammenhängend ausgelesen und analysiert werden (95).

Radiomics will damit buchstäblich einen tieferen Einblick in die im Rahmen radiologischer Bildgebung gewonnene Bildinformation ermöglichen. So können die Datenpunkte genutzt werden um pathophysiologische Informationen und Zusammenhänge zu entschlüsseln, die mit herkömmlichen Methoden nicht erkennbar wären. Genutzt wird dabei neben der Erhebung von sogenannten „semantischen Charakteristika“ (d. h. Parameter, die im klinischen Alltag etabliert sind, wie Größe, Volumen, Form, oder Vaskularisierung einer Struktur) die Erfassung sogenannter „agnostischer Charakteristika“ (als agnostisch versteht man quantitative Informationen, die mit Hilfe von Algorithmen aus Bildern extrahiert werden (95)). Der in dieser Arbeit verwendete Parameter des KM-Enhancements ist ein gutes Beispiel für eine Schnittstelle zwischen semantischen und agnostischen Informationen: Das Enhancement ist ein diagnostisch relevantes Merkmal, das Rückschlüsse auf Vaskularisierung von (Tumor-)Gewebe zulässt und als etabliertes Malignitätskriterium dient. Eine Abwägung der prozentualen Anteile des Enhancements ist in dieser detaillierten Form jedoch im klinischen Alltag nicht relevant. Erst eine technische Unterstützung macht sie auswertbar und praktikabel.

Damit radiologisch erhobene Daten wie Tumolvolumen, -größe oder, wie in unserem Fall, Volumenhancement valide Schlüsse über individuelle Tumorphänotypen, oder geeignete Therapieoptionen zulassen, müssen evidenzbasierte statistische Auswertungen erfolgen. Aktuell verspricht man sich Erfolg durch die Gewinnung von großen Datenmengen (*Big Data*) aus zahlreichen vernetzten Datenpools. Die Daten können genutzt werden um maschinelles Lernen anhand von *Learning Sets* zu trainieren, also großen Datensätzen an Lehrbeispielen aus denen künstliche Intelligenzen logische Schlussfolgerungen ableiten können. So können anhand einer stetig wachsenden Zahl von quantitativen Daten durch maschinelle Unterstützung bekannte Korrelationen hinterfragt oder bestätigt werden sowie neue Verbindungen aufgedeckt werden. Diese Zusammenhänge können dann im klinischen Alltag und in der Forschung in bestehende Diagnosetools integriert werden.

Bereits bei dieser kurzen Beschreibung zeigen sich erste Schwierigkeiten im Zusammenhang mit Radiomics: Die erlernten Zusammenhänge sind maßgeblich abhängig von der Qualität der vorhandenen *Learning Sets*. So ist etwa die bildliche Segmentierung von Tumoren noch immer ein vorrangig manueller Vorgang. (Die oft unscharfe Randbegrenzung macht es, anders als bei intakten Organen, besonders schwierig vollautomatische Segmentierungsprogramme anzuwenden.) Auch die Vergrößerung der Datenpools ist, selbst bei Verwendung hochwertiger Daten, kein Garant für die Präzision der Voraussagen. Desweiteren wird auch in Zukunft die ärztliche und menschliche Perspektive bei klinischen Entscheidungen eine zentrale Rolle spielen. In Bezug auf Hirntumoren wurde Radiomics bereits eingesetzt um beispielsweise die Entität des Primärtumors, aus dem die Hirnmetastasen stammen, zu bestimmen oder um primäre Hirntumore, wie das Glioblastom, von Metastasen zu differenzieren (96, 97). Es gibt nach unserem Kenntnisstand hingegen noch nicht viele Studien, die versuchten, das Überleben von Patienten mit Hirnmetastasen mithilfe von Radiomics vorherzusagen. Zumal Radiomics einen immer größeren Stellenwert in der radiologischen Forschung und perspektivisch auch in der klinischen Praxis einnimmt, setzten wir uns zum Ziel, zu prüfen, ob es mithilfe des Werkzeuges der quantitativen 3D-Analyse möglich ist, prognostische Aussagen über so essentielle Fragen wie die Lebenserwartung von Malignompatienten zu treffen.

Unser Fokus lag auf der Vorhersage der Überlebensdauer bei Patienten mit zerebralen Metastasen nach SRT. Hirnmetastasen bilden die häufigsten intrakraniellen Malignome und sind damit die vorwiegenden Auslöser krebserzeugter neurologischer

Komplikationen. Als histologische Primärtumoren haben das Lungenkarzinom und das maligne Melanom die größte Bedeutung und sollten deshalb Gegenstand unserer Untersuchung werden: Häufigster Primarius einer zerebralen Metastasierung ist absolut gesehen das NSCLC, das maligne Melanom streut allerdings relativ gesehen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit ins Gehirn.

Das Gesamtüberleben von Krebspatienten ist beim Vorkommen von Hirnmetastasen stark limitiert. Aus diesem Grund konzentrieren sich weltweite Forschungsbestrebungen auf die Entwicklung prognostischer Indizes, die Therapieentscheidungen erleichtern und beschleunigen sollen. Dies trifft insbesondere auf oligometastatische Patienten zu, für die gezielte fokale Therapien wie SRT oder die chirurgische Resektion in Frage kommen.

Zwar stehen mehrere prognostische Indices zur Abschätzung des Überlebens von Patienten mit Hirnmetastasen zur Verfügung, allerdings haben sich diese bislang nur im Rahmen von Studien bewährt. Diese Indices sind zumeist komplex und verlangen den Einbezug zahlreicher Parameter, die mitunter zeitaufwändig zu evaluieren sind und in vielen Fällen nicht vollständig erhoben werden können. Dies ist auch der Grund, weshalb sich letztlich keiner davon in der Praxis zu etablieren vermochte.

Einzelne dieser im wissenschaftlichen Kontext genutzten Klassifizierungen sind die *RPA*, die *GPA* und die *Ds-GPA*. Weitere beschriebene Methoden sind der *NSCLC-RADES* und der *SIR* (75, 81, 82, 85, 98, 99). Zu den Parametern, die in diese Indices einfließen, gehören Geschlecht, Patientenalter, der *KPS*, das Vorliegen von extrakraniellen Erkrankungen, die Anzahl detektierter Hirnmetastasen oder das gesamte intrakranielle Tumolvolumen. Weitere berücksichtigte Faktoren sind etwa das Intervall zwischen den Zeitpunkten der primären Tumordiagnostik und der schließlich erfolgten Radiotherapie sowie der Verlauf der Primärerkrankung.

Unsere Arbeiten hatten zum Ziel, mittels quantitativer Analyse einen einfachen, objektiven und reproduzierbaren Prognoseindex zu entwerfen, der in der klinischen Anwendung die behandelnden Ärzte in ihren Therapieentscheidungen und dem Patientenmanagement unterstützen kann. Rechnerische Grundlage war dabei die volumetrische Messung der Kontrastmittelaufnahme des Tumors bei Patienten mit singulärer Hirnmetastase in einer prä-therapeutischen MRT vor Durchführung einer SRT. Wir korrelierten die prätherapeutische Kontrastmittelaufnahme des Tumors mit der Überlebensdauer der Patienten, um zu evaluieren, ob dieser bildmorphologische

Parameter eine valide Prognose des Gesamtüberlebens nach erhaltener Therapie erlaubt.

Nach SRT zeigten Patienten mit initial hypervaskularisierten Läsionen ($> 68,61\%$ KM-aufnehmendes Tumolvolumen) eine signifikant erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu Patienten mit hypovaskularisierten Läsionen ($\leq 68,61\%$ KM-aufnehmendes Tumolvolumen). Dieses Resultat wirft interessante Fragen auf: Vermehrte Vaskularisierung eines Gewebes ist ein gängiges radiologisches Malignitätsmerkmal – warum aber zeigt sich bei verstärkter Vaskularisierung singulärer Hirnmetastasen dann keine erhöhte Mortalität der betroffenen Patienten im Vergleich zu jenen mit hypovaskularisierten Läsionen?

Der Schlüssel zur Erklärung dieser auf den ersten Blick paradox anmutenden Korrelation liegt, gemäß unserer Hypothese, in einem entscheidenden Punkt: Zumal die Patienten zwischenzeitlich eine fokale Therapie in Form der SRT erhalten hatten, kann gefolgert werden, dass hypervaskularisierte metastastische Hirnläsionen insgesamt besser auf die Behandlung ansprechen. Eine denkbare Ursache stellt die Beziehung von Gewebekaskularisierung und Sauerstoffversorgung der malignen Zellen dar: Stärker vaskularisiertes Gewebe weist höhere intrazelluläre Sauerstoffkonzentrationen auf. Tumorzellen mit hoher Oxygenierung reagieren bekanntermaßen empfindlicher auf Strahlentherapie im Vergleich zu hypoxischen Zellen (100).

Zumal Metastasen mit höheren Proliferationsraten posttherapeutisch wahrscheinlicher zentrale Nekrosen entwickeln, könnte das Ausmaß des KM-aufnehmenden Tumolvolumens zugleich ein Marker für die Tumorphiliferationsrate sein.

Als wichtige Limitation unserer Studie muss der bereits beschriebene retrospektive Charakter angesehen werden. Dieser hatte insofern auch methodische Auswirkungen, als dass er eine Standardisierung unserer Bildanalyse auf 5 mm Schichtdicke notwendig machte; feinere Schichtdicken wären zwar erstrebenswert, waren aber nicht in allen uns zur Verfügung stehenden Bilddatensätzen vorhanden.

Eine weitere Einschränkung ist der relativ kleine Umfang unserer Patientenstichprobe ($n = 48$). Dieser war höchstwahrscheinlich auch ausschlaggebend dafür, dass mehrere von uns erhobene Faktoren (wie Metastasenvolumen, KPS, UICC und Tumorphistologie) in unseren Berechnungen letztlich keine statistisch signifikante Korrelation mit iPFS und OS aufwiesen. Allerdings ist zu beachten, dass die Größe unserer Studienkohorte mit den vielen anderen Publikationen zur quantitativen 3D-Analyse vergleichbar ist.

Aus den von uns erhobenen Daten lässt sich ableiten, dass ein prätherapeutisch stark vaskularisierter Tumor generell besser auf eine SRT anspricht, als eine schwach perfundierte Läsion. Demnach könnten also Patienten mit hypervaskularisierten Hirnmetastasen in höherem Maße von fokalen und aggressiven Behandlungsstrategien, wie jener der SRT, profitieren. Die hier präsentierte quantitative Analyse­methode könnte somit künftig als prognostischer Maßstab für das iPFS bzw. das Gesamtüberleben von Patienten mit zerebraler Metastasierung bei NSCLC und malignem Melanom herangezogen werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Obwohl Hirnmetastasen zu den häufigsten Todesursachen von Krebspatienten gehören, hat sich bis heute kein standardisierter Prognose-Index im klinischen Alltag als Entscheidungsgrundlage für die Wahl der Therapie etabliert. Ein zentraler Grund ist, dass in die bisher zur Verfügung stehenden Indices (RPA, GPA, DS-GPA, NSCLC-RADES und SIR) eine Vielzahl von Parametern einfließen muss, um eine möglichst präzise Aussage treffen zu können. Diese Indices sind daher aufwendig zu berechnen und abhängig von einer vollständigen und kohärenten Datenlage. Mit Hilfe unseres auf Radiomics basierenden Ansatzes könnten demgegenüber Aussagen auf Grundlage von nur einer Messung, nämlich der KM-Aufnahme des metastatischen Tumorgewebes im MRT-Bild, getroffen werden.

Um eine hohe Homogenität des Kollektivs zu erreichen, wurden nur Patienten mit singulärer Hirnmetastase in unsere Studie aufgenommen. Retrospektiv wurden nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien 48 Patienten (27 NSCLC, 21 Melanom) in das Studienkollektiv eingeschlossen. Alle Patienten wurden mit SRT behandelt und hatten prätherapeutisch eine MRT des Neurokraniums erhalten. Für die Analyse wurden T1-gewichtete native sowie kontrastmittelgestützte Bilder verwendet. Das Tumolvolumen und der prozentuale Anteil der KM-Aufnahme wurde mit Hilfe einer semiautomatischen Software (IntelliSpace Portal V.8 von Philips Healthcare) berechnet. Dadurch konnte auf der einen Seite eine möglichst hohe Objektivität der Tumorsegmentierung erreicht

werden und andererseits ein zeitsparender und effizienter Weg für die Erhebung im Klinikalltag demonstriert werden.

Anhand des größeren Patientenkollektivs der NSCLC-Patienten ermittelten wir eine anteilige KM-Aufnahme des Tumolvolumens von 68,61 % als aussagekräftigsten Schwellenwert. Dieser Grenzwert wurde erfolgreich für die Melanomgruppe validiert. NSCLC- sowie Melanom-Patienten mit Läsionen oberhalb dieses Schwellenwerts, d. h. mit initial vergleichsweise hohem Anteil an KM-aufnehmendem Metastasenvolumen, zeigten nach SRT signifikante Überlebensvorteile in Form einer längeren Gesamtüberlebensdauer und einem längeren iPFS.

Es ließ sich überdies ein Trend hinsichtlich eines kürzeren Gesamtüberlebens bei älteren Patienten nachweisen. Weitere Daten, die typischerweise in Indizes verwendet werden (z. B. der KPS), konnten, in unserer Studie hingegen nicht signifikant mit dem Gesamtüberleben korreliert werden. Neben der Intensität der KM-Aufnahme des Tumolvolumens zeigte auch die histologische Zugehörigkeit zur Unterform des Adenokarzinoms beim NSCLC ein prognostisches Potential (die Patienten mit Adenokarzinom überlebten signifikant länger als Patienten, die an anderen histologischen NSCLC-Unterformen erkrankt waren).

Unseren Ergebnissen zufolge bietet sich für die Abschätzung des iPFS und des Gesamtüberlebens von Patienten mit singulären Hirnmetastasen bei NSCLC und Malignem Melanom nach SRT prätherapeutisch die quantitative 3D-Analyse der KM-Aufnahme des Tumolvolumens als prognostischer Parameter an. Dieser einfache, objektive und reproduzierbare Prognoseindex könnte in der klinischen Anwendung die behandelnden Ärzte in ihren Therapieentscheidungen und dem Patientenmanagement frühzeitig unterstützen. Für die Anwendung im klinischen Alltag gilt es nun, unsere Ergebnisse in umfassenderen Untersuchungen zu bestätigen.

6 BIBLIOGRAPHIE

1. Della Seta M, Collettini F, Chapiro J, Angelidis A, Engeling F, Hamm B, Kaul D. A 3D quantitative imaging biomarker in pre-treatment MRI predicts overall survival after stereotactic radiation therapy of patients with a singular brain metastasis. *Acta Radiol.* 2019;284185119831692.
2. Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. *Neurosurg Clin N Am.* 1996;7(3):337-44.
3. Fabi A, Felici A, Metro G, Mirri A, Bria E, Telera S, Moscetti L, Russillo M, Lanzetta G, Mansueto G, Pace A, Maschio M, Vidiri A, Sperduti I, Cognetti F, Carapella CM. Brain metastases from solid tumors: disease outcome according to type of treatment and therapeutic resources of the treating center. *J Exp Clin Cancer Res.* 2011;30:10.
4. Shojania KG, Burton EC, McDonald KM, Goldman L. Changes in rates of autopsy-detected diagnostic errors over time: a systematic review. *JAMA.* 2003;289(21):2849-56.
5. Stelzer KJ. Epidemiology and prognosis of brain metastases. *Surg Neurol Int.* 2013;4(Suppl 4):S192-202.
6. Greenspoon JN, Ellis PM, Pond G, Caetano S, Broomfield J, Swaminath A. Comparative survival in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer treated before and after implementation of radiosurgery. *Curr Oncol.* 2017;24(2):e146-e51.
7. Kaul D, Angelidis A, Budach V, Ghadjjar P, Kufeld M, Badakhshi H. Prognostic indices in stereotactic radiotherapy of brain metastases of non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol.* 2015;10:244.
8. Badakhshi H, Engeling F, Budach V, Ghadjjar P, Zschaek S, Kaul D. Are prognostic indices for brain metastases of melanoma still valid in the stereotactic era? *Radiat Oncol.* 2018;13(1):3.
9. Nieder C, Mehta MP. Prognostic indices for brain metastases--usefulness and challenges. *Radiat Oncol.* 2009;4:10.
10. Arrieta O, Villarreal-Garza C, Zamora J, Blake-Cerda M, de la Mata MD, Zavala DG, Muniz-Hernandez S, de la Garza J. Long-term survival in patients with non-small cell lung cancer and synchronous brain metastasis treated with whole-brain radiotherapy and thoracic chemoradiation. *Radiat Oncol.* 2011;6:166.
11. Di Lorenzo R, Ahluwalia MS. Targeted therapy of brain metastases: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol.* 2017;9(12):781-96.

12. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, Ammirati M, Cobbs CS, Gaspar LE, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Kalkanis SN. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96(1):45-68.
13. Jenkinson MD, Haylock B, Shenoy A, Husband D, Javadpour M. Management of cerebral metastasis: evidence-based approach for surgery, stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *Eur J Cancer.* 2011;47(5):649-55.
14. Cancer IAFRo. Cancer Fact Sheet - Lung: World Health Organization; 2018 [Available from: <https://qco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>].
15. Krebsregisterdaten GdeKiDeVZf. Krebs in Deutschland für 2013/2014: Robert Koch Institut 2017 [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c33_c34_lunge.pdf?blob=publicationFile].
16. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2011;32(4):605-44.
17. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I, Panel WHO. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.
18. Myers DJ, Wallen JM. Cancer, Lung Adenocarcinoma. StatPearls. Treasure Island (FL)2018.
19. Feng RE. [IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary new classification of lung adenocarcinoma and its clinical significance]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2012;35(2):95-6.
20. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, Powell CA, Beer D, Riely G, Garg K, Austin JH, Rusch VW, Hirsch FR, Jett J, Yang PC, Gould M, American Thoracic S. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(5):381-5.
21. Heist RS, Sequist LV, Engelman JA. Genetic changes in squamous cell lung cancer: a review. *J Thorac Oncol.* 2012;7(5):924-33.
22. Riaz SP, Luchtenborg M, Coupland VH, Spicer J, Peake MD, Moller H. Trends in incidence of small cell lung cancer and all lung cancer. *Lung Cancer.* 2012;75(3):280-4.

23. Riihimaki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer*. 2014;86(1):78-84.
24. Milovanovic IS, Stjepanovic M, Mitrovic D. Distribution patterns of the metastases of the lung carcinoma in relation to histological type of the primary tumor: An autopsy study. *Ann Thorac Med*. 2017;12(3):191-8.
25. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, Eberhardt WE, van Meerbeeck J, Rami-Porta R, Staging, Prognostic Factors Committee AB, Participating I, Staging, Prognostic Factors Committee Advisory B, Participating I. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(3):300-11.
26. Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(1):356-9.
27. Griesinger F EW, Früh M. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) Onkopedia Leitlinien2019 [cited 2019 01.10.2019]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
28. Otterson GA ED, Wood DE. Lung Cancer Early and Locally Advanced NON-SMALL CELL LUNG CANCER NCCN Guidelines for patients2019 [cited 2019 01.10.2019]. Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/lung-early-stage/files/assets/common/downloads/files/lungearlystage.pdf>.
29. Chatwal MS, Tanvetyanon T. Combination chemotherapy and immunotherapy in metastatic non-small cell lung cancer: a setback for personalized medicine? *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(Suppl 3):S208-S10.
30. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC, Investigators K-. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-92.
31. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res*. 2016;5(3):288-300.
32. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.

33. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schuz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW, Bray F. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008--are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer*. 2013;132(2):385-400.
34. Ciarletta P, Foret L, Ben Amar M. The radial growth phase of malignant melanoma: multi-phase modelling, numerical simulations and linear stability analysis. *J R Soc Interface*. 2011;8(56):345-68.
35. Guerry Dt, Synnestvedt M, Elder DE, Schultz D. Lessons from tumor progression: the invasive radial growth phase of melanoma is common, incapable of metastasis, and indolent. *J Invest Dermatol*. 1993;100(3):342S-5S.
36. Singh P, Kim HJ, Schwartz RA. Superficial spreading melanoma: an analysis of 97 702 cases using the SEER database. *Melanoma Res*. 2016;26(4):395-400.
37. Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(5):938-45 e4.
38. Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkiewicz R, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, Strobel W, Garbe C. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer*. 2006;107(6):1331-9.
39. Faut M, Wevers KP, van Ginkel RJ, Diercks GF, Hoekstra HJ, Kruijff S, Been LB, van Leeuwen BL. Nodular Histologic Subtype and Ulceration are Tumor Factors Associated with High Risk of Recurrence in Sentinel Node-Negative Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(1):142-9.
40. Clark WH, Jr., Mihm MC, Jr. Lentigo maligna and lentigo-maligna melanoma. *Am J Pathol*. 1969;55(1):39-67.
41. Coleman WP, 3rd, Loria PR, Reed RJ, Kremenz ET. Acral lentiginous melanoma. *Arch Dermatol*. 1980;116(7):773-6.
42. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin*. 1985;35(3):130-51.
43. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, Kopf AW, Polsky D. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA*. 2004;292(22):2771-6.
44. March J, Hand M, Grossman D. Practical application of new technologies for melanoma diagnosis: Part I. Noninvasive approaches. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):929-41; quiz 41-2.

45. Domingues B, Lopes JM, Soares P, Populo H. Melanoma treatment in review. *Immunotargets Ther.* 2018;7:35-49.
46. Luke JJ, Schwartz GK. Chemotherapy in the management of advanced cutaneous malignant melanoma. *Clin Dermatol.* 2013;31(3):290-7.
47. Coit DG TJ, Albertini MR. Melanoma: NCCN Guidelines for patients; 2019 [cited 2019 01.10.2019]. Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/melanoma/files/assets/common/downloads/files/melanoma.pdf>.
48. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443-54.
49. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med.* 2001;344(2):114-23.
50. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol.* 2005;75(1):5-14.
51. Soffietti R, Ruda R, Mutani R. Management of brain metastases. *J Neurol.* 2002;249(10):1357-69.
52. Chang EL, Wefel JS, Maor MH, Hassenbusch SJ, 3rd, Mahajan A, Lang FF, Woo SY, Mathews LA, Allen PK, Shiu AS, Meyers CA. A pilot study of neurocognitive function in patients with one to three new brain metastases initially treated with stereotactic radiosurgery alone. *Neurosurgery.* 2007;60(2):277-83; discussion 83-4.
53. Kocher M, Wittig A, Piroth MD, Treuer H, Seegenschmiedt H, Ruge M, Grosu AL, Guckenberger M. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2014;190(6):521-32.
54. Soffietti R, Ruda R, Trevisan E. Brain metastases: current management and new developments. *Curr Opin Oncol.* 2008;20(6):676-84.
55. Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin.* 2003;21(1):1-23, vii.
56. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau 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.

57. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002;94(10):2698-705.
58. Hubbs JL, Boyd JA, Hollis D, Chino JP, Saynak M, Kelsey CR. Factors associated with the development of brain metastases: analysis of 975 patients with early stage nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2010;116(21):5038-46.
59. Shi AA, Digumarthy SR, Temel JS, Halpern EF, Kuester LB, Aquino SL. Does initial staging or tumor histology better identify asymptomatic brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? *J Thorac Oncol*. 2006;1(3):205-10.
60. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, Holmberg SB, Lindtner J, Collins J, Crivellari D, Fey MF, Murray E, Pagani O, Simoncini E, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A, International Breast Cancer Study G. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol*. 2006;17(6):935-44.
61. Posner JB. Management of brain metastases. *Rev Neurol (Paris)*. 1992;148(6-7):477-87.
62. Latief KH, White CS, Protopapas Z, Attar S, Krasna MJ. Search for a primary lung neoplasm in patients with brain metastasis: is the chest radiograph sufficient? *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(5):1339-44.
63. Mavrakis AN, Halpern EF, Barker FG, 2nd, Gonzalez RG, Henson JW. Diagnostic evaluation of patients with a brain mass as the presenting manifestation of cancer. *Neurology*. 2005;65(6):908-11.
64. Kromer C, Xu J, Ostrom QT, Gittleman H, Kruchko C, Sawaya R, Barnholtz-Sloan JS. Estimating the annual frequency of synchronous brain metastasis in the United States 2010-2013: a population-based study. *J Neurooncol*. 2017;134(1):55-64.
65. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, Wen PY, Dunn IF, Bi WL, Weiss SE, Haas-Kogan DA, Alexander BM, Aizer AA. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol*. 2017;19(11):1511-21.
66. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol*. 1988;45(7):741-4.
67. Quattrocchi CC, Errante Y, Gaudino C, Mallio CA, Giona A, Santini D, Tonini G, Zobel BB. Spatial brain distribution of intra-axial metastatic lesions in breast and lung cancer patients. *J Neurooncol*. 2012;110(1):79-87.
68. Liotta LA, Kohn EC. Cancer's deadly signature. *Nat Genet*. 2003;33(1):10-1.

69. Markesbery WR, Brooks WH, Gupta GD, Young AB. Treatment for patients with cerebral metastases. *Arch Neurol.* 1978;35(11):754-6.
70. Alexander E, 3rd, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, Kooy HM, Loeffler JS. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(1):34-40.
71. Joseph J, Adler JR, Cox RS, Hancock SL. Linear accelerator-based stereotaxic radiosurgery for brain metastases: the influence of number of lesions on survival. *J Clin Oncol.* 1996;14(4):1085-92.
72. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 1990;69(1):1-33.
73. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(4):745-51.
74. Saito EY, Viani GA, Ferrigno R, Nakamura RA, Novaes PE, Pellizzon CA, Fogaroli RC, Conte MA, Salvajoli JV. Whole brain radiation therapy in management of brain metastasis: results and prognostic factors. *Radiat Oncol.* 2006;1:20.
75. Nieder C, Nestle U, Motaref B, Walter K, Niewald M, Schnabel K. Prognostic factors in brain metastases: should patients be selected for aggressive treatment according to recursive partitioning analysis (RPA) classes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(2):297-302.
76. Fleckenstein K, Hof H, Lohr F, Wenz F, Wannemacher M. Prognostic factors for brain metastases after whole brain radiotherapy. Data from a single institution. *Strahlenther Onkol.* 2004;180(5):268-73.
77. Agboola O, Benoit B, Cross P, Da Silva V, Esche B, Lesiuk H, Gonsalves C. Prognostic factors derived from recursive partition analysis (RPA) of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials applied to surgically resected and irradiated brain metastatic cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(1):155-9.
78. Chidel MA, Suh JH, Reddy CA, Chao ST, Lundbeck MF, Barnett GH. Application of recursive partitioning analysis and evaluation of the use of whole brain radiation among patients treated with stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(4):993-9.
79. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Moraes Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, de Oliveira Borges SR, Wajsbrodt DB. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(5):1155-61.

80. Yamamoto M, Sato Y, Serizawa T, Kawabe T, Higuchi Y, Nagano O, Barfod BE, Ono J, Kasuya H, Urakawa Y. Subclassification of recursive partitioning analysis Class II patients with brain metastases treated radiosurgically. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(5):1399-405.
81. Lutterbach J, Bartelt S, Stancu E, Guttenberger R. Patients with brain metastases: hope for recursive partitioning analysis (RPA) class 3. *Radiother Oncol.* 2002;63(3):339-45.
82. Venur VA, Ahluwalia MS. Prognostic scores for brain metastasis patients: use in clinical practice and trial design. *Chin Clin Oncol.* 2015;4(2):18.
83. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ, Jr. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet.* 2004;363(9422):1665-72.
84. Antoni D, Noel G. [Radiotherapy of brain metastases according to the GPA score (Graded Prognostic Assessment)]. *Cancer Radiother.* 2013;17(5-6):424-7.
85. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih H, Kirkpatrick J, Schwer A, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely J, Sperduto CM, Mehta M. 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.
86. Golden DW, Lamborn KR, McDermott MW, Kunwar S, Wara WM, Nakamura JL, Sneed PK. Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site. *J Neurosurg.* 2008;109 Suppl:77-86.
87. Fink KR, Fink JR. Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int.* 2013;4(Suppl 4):S209-19.
88. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F, American College of Chest P. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):178S-201S.
89. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA.* 1998;280(17):1485-9.
90. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller RP. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus

observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(2):134-41.

91. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Mueller RP, Tridello G, Collette L, Bottomley A. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(1):65-72.

92. Thust SC, van den Bent MJ, Smits M. Pseudoprogression of brain tumors. *J Magn Reson Imaging*. 2018.

93. Budczies J, Klauschen F, Sinn BV, Gyorffy B, Schmitt WD, Darb-Esfahani S, Denkert C. Cutoff Finder: a comprehensive and straightforward Web application enabling rapid biomarker cutoff optimization. *PLoS One*. 2012;7(12):e51862.

94. Edward Florez AF, Pier Paolo Claudio, Candace M Howard. Emergence of Radiomics: Novel Methodology Identifying Imaging Biomarkers of Disease in Diagnosis, Response, and Progression . *SM Journal of Clinical and Medical Imaging*. 2018.

95. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016;278(2):563-77.

96. Kniep HC, Madesta F, Schneider T, Hanning U, Schonfeld MH, Schon G, Fiehler J, Gauer T, Werner R, Gellissen S. Radiomics of Brain MRI: Utility in Prediction of Metastatic Tumor Type. *Radiology*. 2019;290(2):479-87.

97. Artzi M, Bressler I, Ben Bashat D. Differentiation between glioblastoma, brain metastasis and subtypes using radiomics analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2019.

98. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(2):510-4.

99. Rades D, Dziggel L, Segedin B, Oblak I, Nagy V, Marita A, Schild SE, Trang NT, Khoa MT. A new survival score for patients with brain metastases from non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol*. 2013;189(9):777-81.

100. Conger AD. The effect of oxygen on the radiosensitivity of mammalian cells. *Radiology*. 1956;66(1):63-9.

7 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Marta Della Seta, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Ein neuer quantitativer Biomarker aus der prätherapeutischen MRT zur Voraussage des Überlebens nach stereotaktischer Radiotherapie einer singulären Hirnmetastase - A 3D quantitative imaging biomarker in pre-treatment MRI predicts overall survival after stereotactic radiation therapy of patients with a singular brain metastasis*, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, und statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Der der vorliegenden Arbeit zugrundeliegende Datensatz des Patientenkollektivs entspricht jenem der publizierten Studie „A 3D quantitative imaging biomarker in pre-treatment MRI predicts overall survival after stereotactic radiation therapy of patients with a singular brain metastasis” Acta Radiol 2019.

Aus meiner statistischen Auswertung sind die Tabellen 5, 6, 7, 8, 9 und die Abbildungen 1 und 2 entstanden.

Marta Della Seta hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Della Seta M, Colletini F, Chapiro J, Angelidis A, Engeling F, Hamm B, Kaul D. A 3D quantitative imaging biomarker in pre-treatment MRI predicts overall survival after stereotactic radiation therapy of patients with a singular brain metastasis Acta Radiol 2019.

Beitrag im Einzelnen:

- Planung der Studie.
- Datenerhebung –analyse und –verwaltung.
- Statistische Auswertung und graphische Aufarbeitung.
- Publikationsmanuskripterstellung und Revisionen.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

8 CURRICULUM VITAE

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 PUBLIKATIONEN

Della Seta M, Collettini F, Chapiro J, Angelidis A, Engeling F, Hamm B, Kaul D. *A 3D quantitative imaging biomarker in pre-treatment MRI predicts overall survival after stereotactic radiation therapy of patients with a singular brain metastasis.* Acta Radiol 2019: 284185119831692

10 DANKSAGUNG

Ein besonderer Dank gilt Federico Collettoni, der mich nach meiner Ankunft in Berlin zur Charite führte. Für seine Begleitung im neuen Umfeld, meiner akademischen und medizinischen Ausbildung sowie bei der Doktorarbeit bin ich zutiefst dankbar. Grazie.

Meinem Doktorvater David Kaul danke ich für die enge und freundschaftliche Betreuung meiner Arbeit. Sein Engagement für die Forschung und Ausbildung sind vorbildlich.

Herr Hamm gab mir als junge italienische Ärztin die Chance mich zu beweisen. Durch sein Vertrauen und seine Geduld wusste ich mich auch in schwierigen Phasen der Doktorarbeit bestärkt. Dafür bin ich sehr dankbar.

Meine deutsche Doktorarbeit war, neben der akademischen, auch eine sprachliche Herausforderung. Nicolas und Helena standen mir in der Auseinandersetzung mit dieser Aufgabe stets zur Seite. Mit dem Abschluss der Arbeit entspannt sich auch ihr Alltag.