

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

DISSERTATION

Prognosefaktoren und Bewertungsziffern bei stereotaktischer
Bestrahlung von Hirnmetastasen des nicht-kleinzelligen
Lungenkarzinoms

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Angelidis

aus Thessaloniki, Griechenland

Datum der Promotion: 10.03.2017

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	1
Einleitung.....	4
<i>Lungenkarzinom</i>	4
Epidemiologie.....	4
Risikofaktoren	4
Histologie	4
Klinik.....	5
Diagnostik	6
Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms	7
<i>Hirnmetastasen</i>	7
Behandlung von Hirnmetastasen	7
Oligometastasierter Zustand	8
Stereotaktische Radiochirurgie (SRS)	9
Radiobiologie	10
Prognose-Bewertungsziffern und Prognosefaktoren	10
<i>Ziel der Arbeit</i>	11
Methodik.....	12
<i>Patientenpopulation</i>	12
<i>Tumorcharakteristika</i>	13
Primärtumor.....	13
Hirnmetastasen	16
Prognose-Bewertungsziffern	16
<i>Behandlung von Hirnmetastasen</i>	19
Behandlungsplanung und -ablauf	19
Nachsorge	20
Toxizität	20
Weitere Behandlungen.....	21
<i>Überlebensstatus</i>	21
<i>Statistische Auswertung</i>	22

Ergebnisse	22
<i>Deskriptive Statistik</i>	22
Studienpopulation	22
Primärtumor.....	23
Hirnmetastasen	23
Bestrahlung	25
Toxizität.....	26
Metastasenkontrolle	27
Prognose-Bewertungsziffern	27
<i>Univariate Datenanalyse</i>	28
Überleben und Prognosefaktoren	28
<i>Allgemeines</i>	28
<i>Patientencharakteristika</i>	29
<i>Primärtumor</i>	30
<i>Hirnmetastasen</i>	33
Prognose-Bewertungsziffern	35
<i>Multivariable Datenanalyse</i>	39
Diskussion	40
<i>Prognose-Bewertungsziffern</i>	40
Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA).....	40
Golden Grading System (GGS)	42
RADES II und NSCLC-RADES	42
Vergleich	43
<i>Tumorhistologie</i>	45
<i>Tumorzvolumen und Anzahl der Metastasen</i>	47
<i>Extrakranielle Metastasen (ECM)</i>	48
<i>Alter und Geschlecht</i>	49
<i>Karnofsky-Index (KI)</i>	49
<i>Vorherige Lungen- oder Lungenteilresektion</i>	50
<i>Behandlungsintervall und Synchronität</i>	51
<i>Bestrahlungsschemata</i>	51
<i>Bestrahlungsindikation</i>	52
<i>Toxizität</i>	53

<i>Zusammenfassung</i>	53
Anhang	54
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	54
<i>Literaturverzeichnis</i>	56
<i>Lebenslauf</i>	66
<i>Publikationsliste</i>	68
<i>Danksagung</i>	68

Abstrakt

Hintergrund: Ziel dieser Arbeit war die Analyse von potentiellen Prognosefaktoren und Prognose-Bewertungsziffern in Hinblick auf die Überlebenszeit von Patienten mit Hirnmetastasen des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach Linearbeschleuniger-basierter stereotaktischer Radiochirurgie (SRS) oder fraktionierter stereotaktischer Radiotherapie (FSRT).

Material und Methoden: Wir führten eine retrospektive Analyse der Überlebenszeit von 90 Patienten mit Hirnmetastasen des NSCLC durch, deren Hirnmetastasen zwischen 04/2004 und 05/2014 mittels SRS oder FSRT ohne eine vorherige Ganzhirnbestrahlung (WBRT) oder eine vorherige chirurgische Resektion behandelt wurden. Nachsorgedaten wurden bis Mai 2015 erfasst. Potentielle Prognosefaktoren wurden in der univariaten und multivariablen Datenanalyse untersucht. Die erfassten Prognose-Bewertungsziffern waren das Golden Grading System (GGs), das Disease-Specific Prognostic Assessment (DS-GPA), sowie die Indices RADES II und NSCLC-RADES (1-4). Diese wurden univariat analysiert sowie auf ihren prädiktiven Wert hin untersucht.

Ergebnisse: Das mediane Nachsorge-Zeitintervall für Patienten, die beim letzten Kontakt noch am Leben waren, betrug 14 Monate. Die 6-Monats-Überlebensrate bzw. die 12-Monats-Überlebensrate lagen bei 51% bzw. 29,9%. Statistisch signifikante positive Prädiktoren für die Überlebenszeit waren in der univariaten Datenanalyse ein niedriges Stadium nach der International Union Against Cancer (UICC) zum Diagnosezeitpunkt des NSCLC, ein Adenokarzinom als histologischer Subtyp, eine vorherige Lungen- oder Lungenteilresektion und ein niedriges Gesamtvolumen der Hirnmetastasen. In der multivariablen Datenanalyse blieb das Adenokarzinom als histologischer Subtyp ein signifikanter Faktor. Ein höherer Karnofsky-Index (KI) sowie die Abwesenheit von extrakraniellen Metastasen (ECM) waren ebenfalls signifikante Faktoren in der multivariablen Datenanalyse.

Von den Prognose-Bewertungsziffern waren RADES II und NSCLC-RADES signifikante Prädiktoren der Überlebenszeit. NSCLC-RADES konnte jedoch nicht zwischen den Subgruppen mit mittlerem und niedrigem Risiko differenzieren. Das DS-GPA sowie das GGS waren in der univariaten Datenanalyse keine signifikanten Prädiktoren der

Überlebenszeit.

Zusammenfassung: Im untersuchten Patientenkollektiv war RADES II die präziseste Prognose-Bewertungsziffer. Die ideale Prognose-Bewertungsziffer wurde jedoch noch nicht gefunden. Wir schlagen aufgrund unserer Ergebnisse den histologischen Subtyp als prädiktiven Faktor für eine neue oder weiterentwickelte Prognose-Bewertungsziffer vor.

Abstract

Background: Our purpose was to analyze the long-term clinical outcome and to identify prognostic factors after Linac-based stereotactic radiosurgery (SRS) or fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) on patients with brain metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC).

Materials and methods: We performed a retrospective analysis of survival on 90 patients who underwent SRS or FSRT of intracranial NSCLC metastases between 04/2004 and 05/2014 that had not undergone prior surgery or whole brain radiotherapy (WBRT) for brain metastases. Follow-up data was analyzed until May 2015. Potential prognostic factors were examined in univariate and multivariable analyses. The Golden Grading System (GGS), the Disease-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA), the RADES II prognostic index as well as the NSCLC-RADES (1-4) were calculated and their predictive values were tested in univariate analysis.

Results: The median follow-up time of the surviving patients was 14 months. The overall survival (OS) rate was 51% after 6 months and 29.9% after 12 months. Statistically significant factors of better OS after univariate analysis were lower International Union Against Cancer (UICC) stage at first diagnosis, adenocarcinoma histology, prior surgery of the primary tumor and lower total brain metastases volume. After multivariable analysis adenocarcinoma histology remained a significant factor; higher Karnofsky Performance Score (KPS) and the presence of extracranial metastases (ECM) were significant in the multivariable analysis as well. The RADES II and the NSCLC-RADES indices were significant predictors of OS. However, the

NSCLC-RADES failed to differentiate between intermediate- and low-risk patients. The DS-GPA and GGS were not statistically significant predictors of survival in univariate analysis.

Conclusion: The RADES II index had the highest predictive value in the examined patient cohort. Nevertheless, the ideal prognostic index has not been defined yet. Our results indicate that the histologic subtype of NSCLC could add to the prognostic value of specialized future indices.

Einleitung

Lungenkarzinom

Epidemiologie

Das Lungenkarzinom ist bei Männern nach dem Prostatakarzinom die zweithäufigste und bei Frauen nach Brustkrebs und kolorektalem Krebs die dritthäufigste maligne Erkrankung in Deutschland (5). Im Jahr 2011 erkrankten laut Robert-Koch-Institut rund 35.000 Männer und 17.500 Frauen in Deutschland an einem Lungenkarzinom, was einen Gesamtanteil von 13,8% bzw. 7,7% an allen malignen Erkrankungen ausmacht. Der Anteil an der Gesamtmortalität durch maligne Erkrankungen entsprach dabei sogar 24,8% bei Männern und 14,1% bei Frauen (5).

Das Lungenkarzinom ist zudem die vierthäufigste Todesursache in Deutschland; insgesamt starben 2013 rund 44.800 Menschen an dieser Erkrankung (6).

Risikofaktoren

Der größte Risikofaktor für die Erkrankung an einem Lungenkarzinom ist aktives Rauchen, das bei Männern für 91% und bei Frauen für 57% aller Erkrankungen ursächlich ist (7). In Europa ist das Erkrankungsrisiko für männliche Raucher 24-mal und für weibliche Raucher 8,7-mal höher als bei Nichtrauchern (7). Auch für das Passivrauchen wurde 2004 in einer Metaanalyse von der International Agency of Research on Cancer (IARC) ein kanzerogener Effekt bestätigt (8).

Zu den beruflichen Karzinogenen zählen unter anderem Asbest, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, künstliche Mineralfasern, Chromate, Arsen, kristallines Siliziumdioxid, Nickelverbindungen, Beryllium, Cadmium, wolfram- und kobalthaltige Hartmetallstäube sowie Mono- und Dichlordimethylether (9).

Wichtige Umweltfaktoren für die Entstehung eines Lungenkarzinoms sind die Belastung durch das natürlich vorkommende radioaktive Gas Radon sowie eine Luftverunreinigung durch Feinstaub (10, 11).

Histologie

Aufgrund ihrer Histologie wird zwischen kleinzelligen (SCLC) und nicht-kleinzelligen (NSCLC) Lungenkarzinomen unterschieden. NSCLC können weiter in Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, großzellige Karzinome, adenosquamöse

Karzinome, Karzinome mit pleomorphen, sarkomatoiden oder sarkomatösen Elementen, Karzinoide oder Karzinome vom Speicheldrüsentyp eingeteilt werden (12). Das Adenokarzinom hat die höchste Prävalenz bei Frauen und Nichtrauchern, während das Plattenepithelkarzinom und das SCLC verstärkt bei Rauchern auftreten (13). Mit Daten aus Europa, Nordamerika und Ozeanien konnten Trends bezüglich der Histologie ausgemacht werden. Bei Frauen ist das Adenokarzinom historisch betrachtet der häufigste Subtyp. Bei Männern ist das Adenokarzinom inzwischen ebenfalls der häufigste Subtyp und hat das Plattenepithelkarzinom abgelöst, dessen Häufigkeit ebenso wie die des SCLC sinkt (14).

Klinik

Das Lungenkarzinom hat in einem frühen Stadium keine spezifischen Symptome und wird daher oftmals erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die häufigsten Symptome des Primärtumors sind Husten, Dyspnoe, Brustschmerz und Hämoptysen. Systemisch können Gewichtsverlust, Schwäche und Müdigkeit sowie Fieber auftreten (15). Bei einer intrathorakalen Ausbreitung kann es unter anderem zu Nervenschäden (Nervus laryngeus recurrens, Nervus phrenicus, Plexus brachialis oder sympathische Nervenfasern), zu einer Infiltration der Brustwand sowie zu einer oberen Einflusstauung der Vena cava superior kommen (15). Beim sogenannten Pancoast-Tumor werden durch lokale Ausbreitung in der Lungenspitze der Plexus brachialis und das Ganglion stellatum geschädigt, was zu einer Neuralgie, Muskelatrophien des beschädigten Innervationsgebiets und einem Horner-Syndrom führen kann (15).

Paraneoplastische Syndrome weisen beim Lungenkarzinom vielfältige Erscheinungsformen auf, es kann unter anderem zu endokrinen (Cushing-Syndrom, Hypoglykämie), neurologischen (Kleinhirndegeneration, Lambert-Eaton-Syndrom), dermatologischen (Dermatomyositis), rheumatologischen, hämatologischen und ophthalmologischen Syndromen sowie zu einer Glomerulopathie oder Koagulopathie kommen. Die beiden häufigsten paraneoplastischen Syndrome sind die Hyperkalzämie beim Plattenepithelkarzinom und das Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon beim SCLC (16).

Das Lungenkarzinom metastasiert häufig in das zentrale Nervensystem (ZNS) und ist für 18-64% aller Hirnmetastasen verantwortlich (17). Diese können beispielsweise durch Kopfschmerzen, epileptische Anfälle oder neurologische Herdsymptome wie

Hemiparese, Aphasie, Ataxie oder Sehstörungen symptomatisch werden (9). Weitere häufige Metastasierungsorte sind Knochen, Leber, Nebennieren und Lymphknoten (15).

Diagnostik

Die Kapitel Diagnostik und Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms und der Hirnmetastasen sind an die S3-Leitlinien für Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft angelehnt (9). Bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom wird eine Röntgen-Thorax-Übersichtsaufnahme in zwei Ebenen als primäre Bildgebung empfohlen. Für die Ausbreitungsdiagnostik werden Computer-Tomographie- (CT) und Magnetresonanztomographie- (MRT) Aufnahmen herangezogen. Das Positronen-Emissions-Tomographie-CT (PET-CT) kann zur Dignitätsbeurteilung von Lungenherden und zur Exploration bei Patienten mit unbekanntem Primärtumor genutzt werden. Bei unklaren Befunden stellt außerdem eine chirurgische Exploration mittels videoassistierter Thorakoskopie ein mögliches diagnostisches Verfahren dar (9).

Die zytologische Sicherung der Diagnose erfolgt zumeist mittels Bronchoskopie und Biopsie. Bei peripheren Tumoren kann auch eine transthorakale ultraschall- oder CT-gestützte Nadelaspiration erwogen werden. Sind beide Verfahren nicht möglich, sollte eine Sputum-Zytologie erfolgen. Zudem kann bei Patienten mit unklarem Pleuraerguss eine Thorakoskopie und bei Patienten mit vergrößerten Lymphknoten eine Mediastinoskopie durchgeführt werden (9).

Bei Verdacht auf eine Metastasierung sind ein Ganzkörper-PET-CT sowie ein kraniales MRT indiziert. Alternativ sind ein Ganzkörper-MRT, eine Knochenszintigrafie mit Abdomen-CT und eine Abdomen-Sonografie möglich (9). Für eine einheitliche Erfassung des Tumorstadiums wird die Tumor, Node and Metastasis Staging (TNM) Klassifikation für Lungenkarzinome der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) genutzt. Diese vergibt jeweils für die Ausdehnung des Primärtumors (T), den Lymphknotenbefall (N) sowie die Metastasierung (M) Punktwerte, anhand derer das Stadium der Erkrankung nach der International Union against Cancer (UICC) bestimmt wird und sich die Therapieoptionen orientieren (18).

Wichtig für die Erfassung bei Tumorpatienten ist zudem der Karnofsky-Index (KI), welcher einen Marker für die Lebensqualität und Selbstversorgung von Tumorpatienten darstellt. Den Patienten kann in Zehnerschritten ein Prozentwert von 0% bis 100%

zugeordnet werden. Dabei entspricht ein Wert von 0% dem Tod des Patienten und ein Wert von 100% einem beschwerdefreien Zustand (19).

Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

Die Therapie des NSCLC ist je nach Stadium sehr unterschiedlich. In den Stadien I/II/IIIA erfolgt eine operative Therapie mit mediastinaler Lymphknotendissektion und adjuvanter Chemotherapie (in Stadium I nur Nachsorge). Bei Inoperabilität, unvollständiger Resektion oder Brustwandinfiltration ist eine Radiotherapie indiziert. Ein Pancoast-Tumor wird durch neoadjuvante Chemo- oder Radiotherapie behandelt und anschließend chirurgisch versorgt. Ist eine Resektion nicht möglich, kann eine Radio-/Chemotherapie durchgeführt werden. Je nach Stadium III kann die oben genannte Therapie (IIIA1 und IIIA2), eine neoadjuvante Radiatio mit anschließender Operation (IIIA3) oder eine Radio-/Chemotherapie erfolgen (IIIA4). Ab Stadium IIIB sowie Stadium IV (Fernmetastasierung) ist eine Kombinationschemotherapie angezeigt (9).

Zudem werden gezielte Krebstherapien gegen genetische Mutationen in Zukunft einen größeren Stellenwert in der Behandlung des NSCLC einnehmen. Dabei sind insbesondere die aktivierende Mutation des Epidermal Growth Factor Receptor Gene (EGFR) und das Fusiononkogen Microtubule-associated Protein-like 4 anaplastic-lymphoma-kinase (EML-4ALK) zu nennen, die vor allem bei Patienten mit einem Adenokarzinom als histologischem Subtyp, bei Nichtrauchern und bei Frauen auftreten (20, 21). Patienten mit diesen Mutationen können von spezifischen Tyrosinkinase-Inhibitoren profitieren, die auch bei Hirnmetastasen mit einer solchen Mutation Wirkung zeigen können. (22-24).

Hirnmetastasen

Behandlung von Hirnmetastasen

Patienten mit Hirnmetastasen haben verschiedene Behandlungsmöglichkeiten. Grundsätzlich wird das Glukokortikoid Dexamethason bei symptomatischen Hirnmetastasen eingesetzt (9). Bei Patienten mit einem KI \geq 70%, einer geringen extrazerebralen Krankheitsaktivität oder bei Patienten mit bis zu vier Hirnmetastasen ist laut S3-Leitlinien eine stereotaktische Radiochirurgie (SRS) oder eine chirurgische Resektion in beiden Fällen gefolgt von einer Ganzhirnbestrahlung (WBRT) indiziert (9). Bei palliativen Patienten mit einem KI $<$ 70%, einer hohen extrazerebralen

Krankheitsaktivität oder Patienten mit vier oder mehr Hirnmetastasen ist laut S3-Leitlinien eine alleinige WBRT indiziert (9).

Bei solitärer Hirnmetastasierung ist eine SRS bezüglich des Überlebens und der lokalen Kontrolle im Gebiet der bestrahlten Metastase einer chirurgischen Resektion ebenbürtig (25). Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus SRS plus WBRT bei solitärer Hirnmetastasierung im Vergleich zu einer alleinigen WBRT in der Nachsorge bessere Resultate bezüglich des Überlebens sowie des KI zeigt (26). Unklarheit herrscht jedoch über den Nutzen und die Nebenwirkungen einer adjuvanten WBRT. In mehreren Studien wurde eine alleinige SRS mit einer Kombination aus SRS plus WBRT verglichen. Dabei konnte kein Überlebensvorteil für eine der beiden Behandlungen festgestellt werden. Einerseits war bei Patienten mit einer alleinigen SRS die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv im ZNS signifikant erhöht (27, 28). Andererseits scheint eine WBRT im Verlauf zur Entwicklung neurokognitiver Defizite und zu einer Minderung der Lebensqualität führen zu können (29, 30).

Eine Risikoabwägung zwischen der Entwicklung von neurokognitiven Defiziten durch einen zerebralen Progress der Hirnmetastasen oder durch eine zu frühe WBRT scheint nötig zu sein. Kocher et al. (2011) sowie Brown et al. (2015) folgerten in ihren Arbeiten, dass bei regelmäßiger Nachsorge und Bildgebung auf eine WBRT verzichtet werden kann (27, 31).

Oligometastasierter Zustand

Paget beschrieb schon 1889 die noch heute akzeptierte Hypothese von ‚seed and soil‘, wonach metastasierte Tumorzellen bevorzugt bestimmte Gewebe befallen, ähnlich wie Samen nur in der geeigneten Erde gedeihen können (32).

Heutzutage wissen wir, dass maligne Zellen in ihrer Evolution über mehrere Schritte diese Fähigkeit entwickeln. Tumorzellen wachsen invasiv und infiltrieren lokales Gewebe, um ab einem bestimmten Punkt in die Blutbahn einzutreten. Im nächsten Schritt heften sie sich an Kapillarbetten von fremdem Gewebe und es kommt zur Extravasation. Schließlich müssen Tumorzellen in diesem Gewebe überleben und proliferieren, um im letzten Schritt erfolgreich zu metastasieren (33).

Der Begriff der Oligometastasen wurde 1995 von Hellman und Weichselbaum geprägt (34). Die Autoren beschrieben das Tumorwachstum als eine Kombination aus lokaler und systemischer Erkrankung mit mehreren Zwischenformen und postulierten daher den Begriff eines intermediär oligometastasierten Zustands mit einer limitierten Anzahl

an Metastasen und betroffenen Organsystemen. In diesem Zustand kann eine Behandlung in kurativer Absicht erfolgen. Ein oligometastasierter Zustand kann dabei bereits bei Erstdiagnose vorliegen oder bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung bei gutem Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie herbeigeführt werden (34).

Es besteht keine genaue Definition des Begriffes der Oligometastasierung bezüglich der Anzahl an Metastasen und dem Auftreten in Organsystemen. Salama et al. (2015) berichteten in einer Übersichtsarbeit von Studien, die bis zu acht Metastasen einschließen, während die meisten Studien sich auf fünf oder weniger Metastasen beschränken (35). Neben der Anzahl an Metastasen spielen jedoch unter anderem auch Genexpressionen sowie bestimmte Mikroribonukleinsäuren eine wichtige Rolle in der Entstehung des oligometastasierten Zustands (36, 37).

Stereotaktische Radiochirurgie (SRS)

Der Begriff der stereotaktischen Radiochirurgie wurde erstmals 1951 von dem schwedischen Neurochirurgen Lars Leksell eingeführt und bezeichnet die einmalige hochdosierte Bestrahlung eines definierten Ziels im Schädel (38, 39). Heutzutage kann das Zielvolumen durch hochauflösende Bildgebung und dreidimensionale Computersimulationen genau festgelegt werden. Strahlenbögen aus unterschiedlichen Richtungen, die den gleichen Fokus haben und sich somit alle auf dem Zielvolumen schneiden, sorgen für eine maximale Dosis im Zielvolumen und einen starken Dosisabfall am Rand (40). Bei großen Tumoren oder bei Tumoren, die nahe an empfindlichen Hirnstrukturen wie dem Hirnstamm oder der Capsula interna liegen, kann eine fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (FSRT) in mehreren Sitzungen erfolgen, die bei geringer Einzeldosis trotzdem die Applikation einer hohen kumulativen Dosis erlaubt (41). Die stereotaktische Bestrahlung bietet viele Vorteile bei der Behandlung von Hirnmetastasen. Aufgrund ihrer meist kugelförmigen Anatomie und ihres verdrängenden und nur minimal invasiven Wachstums sind diese auch bei multiplem Auftreten in der heutigen radiologischen Bildgebung gut zu erfassen und zu bestrahlen. Ein weiterer Vorteil der stereotaktischen Bestrahlung ist zudem die Limitierung des Krankenhausaufenthalts auf maximal 48 Stunden (40).

Radiobiologie

Die SRS unterscheidet sich hinsichtlich ihres biologischen Wirkmechanismus aufgrund der hohen verabreichten Einzeldosis von der fraktionierten Radiotherapie, bei der geringe Dosen in mehreren Fraktionen verabreicht werden (42).

Die fraktionierte Radiotherapie hat einen direkten Zelltod durch Strangbrüche der Desoxyribonukleinsäure (DNS) von Tumorzellen zur Folge (42). Die Effektivität dieser Therapie wird durch die 4 R beschrieben, die 1975 erstmalig von Withers beschrieben und 1989 von Steel um ein fünftes R erweitert wurden: Reparatur von entstandenen sublethalen Schäden, Repopulation der überlebenden Tumorzellen, Redistribution der Tumorzellen im Zellzyklus, Reoxygenierung von hypoxischen Tumorzellen sowie Radiosensitivität eines histologischen Zelltyps (43, 44). Im Gegensatz dazu ist eine SRS nicht nur bei radiosensitiven, sondern auch bei radioresistenten Metastasen wirksam (45), was auf einen anderen Wirkmechanismus zurückzuführen ist. Durch die hohe Einzeldosis einer SRS kommt es neben dem direkten Zelltod durch Strangbrüche der DNS zur Freisetzung immunmodulatorischer und inflammatorischer Mediatoren und zur Proliferation zytotoxischer T-Zellen, was zu einer Immunantwort gegen Tumorzellen führt (46); zudem führt eine hohe Einzeldosis zu einer direkten Gefäßschädigung (47). Diese Mechanismen haben einen indirekten Zelltod zur Folge (42).

Um die Effekte der Strahlung auf das Gewebe genauer betrachten und berechnen zu können, wird das linear-quadratische Modell (LQ) genutzt. Die Anwendbarkeit des LQ ist bei hohen Einzeldosen jedoch eingeschränkt, da die bereits erwähnten immunologischen und vaskulären Effekte in diesem nicht berücksichtigt werden (42). Im LQ ist der α/β -Wert das Verhältnis zwischen der linearen (α) und quadratischen (β) Komponente des Zelltodes (48). Er kann für verschiedene Gewebe gebildet werden und ist unter anderem bei der Berechnung der biologisch effektiven Dosis (BED) von Bedeutung. Diese eignet sich dazu, bei unterschiedlicher Fraktionierung und Dosis einer Bestrahlung den quantitativen biologischen Effekt auf das Gewebe vergleichbarer zu machen (49, 50).

Prognose-Bewertungsziffern und Prognosefaktoren

Die erste Prognose-Bewertungsziffer für Hirnmetastasen, die Recursive Partitioning Analysis (RPA), wurde 1997 von Gaspar et al. vorgestellt. Patienten wurden anhand von vier Faktoren (KI, Status des Primärtumors (kontrolliert versus unkontrolliert), Alter,

Vorhandensein von extrakraniellen Metastasen (ECM)) in drei Klassen eingeteilt, die signifikante Unterschiede bezüglich der Überlebenszeit zeigten (51).

Sperduto et al. entwarfen 2008 das Graded Prognostic Assessment (GPA), das zwei Jahre später zum Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) erweitert wurde. Dieses wird je nach Histologie des Primärtumors (Lungenkarzinom, malignes Melanom, Nierenzellkarzinom, Brustkrebs, gastrointestinales Karzinom) spezifisch aus verschiedenen Faktoren gebildet. Das GPA sowie das spätere DS-GPA für das NSCLC setzen sich beide aus dem Patientenalter, der Anzahl der Hirnmetastasen, dem KI sowie dem Auftreten von ECM zusammen (4, 52). Das Golden Grading System (GGS) wurde 2008 von Golden et al. entwickelt und setzt sich aus den drei Faktoren Alter, KI und dem Vorhandensein von ECM zusammen (1).

Zwei weitere Prognose-Bewertungsziffern wurden 2011 (RADES II) sowie 2013 (NSCLC-RADES) von Rades et al. vorgestellt (2, 3). RADES II stellt eine Weiterentwicklung der ersten, 2008 von Rades publizierten Prognose-Bewertungsziffer RADES I dar und wird von den Autoren als Kombination aus GPA und RADES I beschrieben (2, 53). RADES II setzt sich als einzige Prognose-Bewertungsziffer aus fünf Faktoren zusammen: dem Alter, dem KI, dem Vorhandensein von ECM, der Anzahl an Metastasen und dem Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und dem Bestrahlungsbeginn. NSCLC-RADES ist eine speziell für Patienten eines NSCLC entwickelte Prognose-Bewertungsziffer mit den drei Faktoren Geschlecht, KI sowie dem Vorhandensein von ECM (3). Rodrigues et al. haben 2012 in einer Übersichtsarbeit alle weiteren relevanten Prognose-Bewertungsziffern zusammengefasst: den Score Index for Radiosurgery in Brain Metastases (SIR), den Basic Score for Brain Metastases (BS-BM), sowie das Rotterdam System (54-57). Auf die Letztgenannten wird in dieser Arbeit jedoch nicht weiter eingegangen.

Neben den Prognosefaktoren, die für die Bildung der Prognose-Bewertungsziffern notwendig sind, gibt es weitere Prognosefaktoren, die diskutiert werden, jedoch bislang keinen oder nur vereinzelt Einzug in Prognose-Bewertungsziffern gefunden haben. Diese beinhalten unter anderem den histologischen Subtyp des NSCLC (58) sowie das Metastasenvolumen (59, 60).

Ziel der Arbeit

Prognose-Bewertungsziffern werden anhand unterschiedlicher klinischer Parameter berechnet und unterscheiden sich hinsichtlich der Gewichtung dieser Parameter. Mit

ihrer Hilfe lassen sich die Patienten in unterschiedliche Subgruppen einteilen. Die Prognose-Bewertungsziffern werden durch statistische Verfahren an einzelnen großen Patientenkollektiven entwickelt. Dies führt dazu, dass der Nutzen und die Rolle der einzelnen Prognose-Bewertungsziffer ohne Überprüfung an Vergleichskollektiven schwer objektivierbar sind und teilweise unklar bleiben. Für eine optimale Behandlung aller Patienten ist jedoch eine einheitliche Prognoseabschätzung sehr wichtig. Diese Arbeit verfolgt daher mehrere Ziele: Die speziell für Patienten mit Hirnmetastasen des NSCLC wichtigen klinischen prädiktiven Faktoren zu bestimmen, die präziseste Prognose-Bewertungsziffer für dieses Patientenkollektiv aus der Vielzahl an publizierten Prognose-Bewertungsziffern zu ermitteln, sowie eine objektive Prognose bezüglich der Überlebenszeit von Patienten bei alleiniger initialer stereotaktischer Bestrahlung abzugeben.

Methodik

Patientenpopulation

Alle Daten wurden retrospektiv erhoben. Zur Ermittlung von Patienten mit Hirnmetastasen des NSCLC wurde im Zeitraum von April 2004 bis Mai 2014 eine Suche in den Datenbanken der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Dies schloss sowohl eine Volltextsuche des elektronischen Epikrisen-Archivs als auch eine Durchsicht der Bestrahlungsprotokolle mit ein. Einschlusskriterien für Patienten waren ein histologisch gesichertes NSCLC und die initiale alleinige stereotaktische Bestrahlung (SRS oder FSRT) der Hirnmetastasen mit dem stereotaktischen Linearbeschleuniger Novalis der Firma Varian mit Novalis ExacTrac-System. Ausschlusskriterium für Patienten war eine vorherige Behandlung der Hirnmetastasen durch eine WBRT oder durch operative Versorgung.

Alle erfassten Informationen über die Patienten wurden über die elektronische Datenbank SAP (SAP Basiskomponente Release 740, SAP Anwendungsübergreifende Komponente Release 740, SAP SE, Walldorf, Deutschland), das elektronische Epikrisen-Archiv sowie über die Patientenakten der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin gewonnen.

Für alle in die Studie aufgenommenen Patienten wurde das Geschlecht sowie das Alter zu Bestrahlungsbeginn erfasst. Vor Bestrahlungsbeginn wurde zudem für jeden Patienten der KI durch den behandelnden Arzt eingeschätzt. Wenn die Angabe des KI als Prozentangabe fehlte, wurde der Wert mithilfe des Anamnesebogens und der Angaben zum Pflegeaufwand abgeschätzt.

Tumorcharakteristika

Primärtumor

Der histologische Subtyp des NSCLC konnte anhand der pathologischen Befunde des Instituts für Pathologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin bestimmt werden. Dabei teilten wir die histologischen Subtypen in Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, großzellige Karzinome und eine als Andere bezeichnete Zusammenfassung der restlichen histologischen Subtypen ein.

Für die Erfassung von Ausdehnung und Stadium nach UICC des Primärtumors wurde die TNM-Klassifikation für Lungenkarzinome (18) herangezogen. Das *Staging* erfolgte durch die jeweils behandelnden Ärzte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des NSCLC und konnte anhand von Arztbriefen und Epikrisen nachvollzogen werden. Einen Überblick über die TNM- und Stadieneinteilung nach UICC liefern *Tabelle 1* und *2*.

Tumor	Tx	Der Primärtumor ist entweder nicht beurteilbar oder es finden sich maligne Zellen in Sputum oder Bronchialspülung, ohne dass der Tumor radiologisch oder bronchoskopisch sichtbar ist.
	T0	Kein Nachweis des Primärtumors
	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Größter Durchmesser $\leq 3\text{cm}$, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, ohne bronchoskopischen Nachweis einer Invasion des Hauptbronchus
	T1a	Größter Durchmesser $\leq 2\text{cm}$
	T1b	Größter Durchmesser $> 2\text{cm}$ und $\leq 3\text{cm}$
	T2	Größter Durchmesser $> 3\text{cm}$ und $\leq 7\text{cm}$, oder: <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration des Hauptbronchus ($\geq 2\text{cm}$ distal der Karina) • Infiltration der viszeralen Pleura

		<ul style="list-style-type: none"> • Assoziierte Atelektase oder obstruktive Pneumonitis (nicht die gesamte Lunge betreffend)
	T2a	Größter Durchmesser > 3cm und ≤ 5cm
	T2b	Größter Durchmesser > 5cm und ≤ 7cm
	T3	Größter Durchmesser > 7cm, oder: <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration von Brustwand, Zwerchfell, Nervus phrenicus, mediastinaler Pleura, parietalem Perikard • Tumor infiltrierte den Hauptbronchus < 2cm distal der Karina • Assoziierte Atelektase oder obstruktive Bronchitis der gesamten Lunge • Weitere Tumorknoten im selben Lungenlappen
	T4	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Nervus laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina • Weitere Tumorknoten ipsilateral in anderem Lungenlappen
Nodus	Nx	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen, hilären oder intrapulmonalen Lymphknoten
	N2	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
Metastase	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
	M1a	Tumorknoten in kontralateralen Lungenlappen, knotiger Pleurabefall oder maligner Pleura- oder Perikarderguss
	M1b	Fernmetastasen

Tabelle 1. TNM-Stadium nach dem Staging Project der IASLC (18).

Stadium	Tumor	Nodus	Mestastase
Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stadium IIIB	T4	N2	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b

Tabelle 2. Stadieneinteilung nach der UICC; basierend auf den Vorschlägen der IASLC (18).

Für jeden Patienten wurde das Therapieschema des Primärtumors in Form einer Lungen- oder Lungenteilresektion sowie einer Chemotherapie dokumentiert. In der vorliegenden Patientenpopulation wurden insgesamt acht verschiedene Medikamentengruppen für eine Chemotherapie verwendet: Platinderivate, Vincaalkaloide, Taxane, Pemetrexed, Gemcitabin, Bevacizumab, Etoposid und Tyrosinkinaseinhibitoren. Wir entschieden uns aufgrund der Komplexität der chemotherapeutischen Behandlung und unserer Fokussierung auf die Behandlung der Hirnmetastasen durch stereotaktische Bestrahlung dafür, eine stattgefunden Chemotherapie nur als dichotome Variable (ja/nein) zu erfassen. Zudem wurde für

jeden Patienten eine extrakranielle Metastasierung (ECM) zum Zeitpunkt des Bestrahlungsbegins dokumentiert.

Hirnmetastasen

Für alle Patienten wurden die folgenden Charakteristika der Hirnmetastasen erfasst: die Synchronität, das Zeitintervall zwischen der Diagnose des NSCLC und dem Bestrahlungsbeginn, die Anzahl, die Lokalisation sowie das Volumen der Hirnmetastasen.

Die Synchronität beschreibt das Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose des NSCLC und der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung. Wenn dieses Zeitintervall weniger als einen Monat betrug oder eine Hirnmetastasierung vor der Erstdiagnose des NSCLC festgestellt wurde, so bezeichneten wir dies als synchrones Auftreten. Trat die Hirnmetastasierung mehr als einen Monat nach der Erstdiagnose des NSCLC auf, so wurde dies als metachrone Metastasierung definiert. Beweisend für das Vorliegen von NSCLC und Hirnmetastasen war ein eindeutiger Befund in CT- oder MRT-Untersuchungen. Als weiteres Zeitintervall wurde der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose des NSCLC und dem Bestrahlungsbeginn berechnet.

Die Patienten waren für eine bis maximal fünf Metastasen in Behandlung. Neben der Einteilung der Patienten nach der Anzahl der Hirnmetastasen wurden diese für statistische Berechnungen ebenfalls in die beiden Gruppen solitäre (1) und multiple (2-5) Hirnmetastasierung eingeteilt.

Die Tumorlokalisierung wurde nach Durchsicht von radiologischen Befunden und Bildmaterial bei der Diagnose und der Therapieplanung der Hirnmetastasierung ausgewertet. Für die Einteilung wurden die Hirnmetastasen nach ihrer Lokalisation jeweils einer von sieben Gruppen zugeteilt: Okzipitallappen, Frontallappen, Temporallappen, Parietallappen, Hirnstamm, Cerebellum und Basalganglien. Das Volumen einzelner Hirnmetastasen, ausgedrückt durch das weiter unten definierte *Planning Target Volume* (PTV), konnte für die meisten Patienten durch die Bestrahlungsprotokolle erfasst werden. Nach Addition aller Volumina ergab sich das Gesamtvolumen für Patienten mit mehreren Hirnmetastasen.

Prognose-Bewertungsziffern

Aus der Vielzahl aller publizierten Prognose-Bewertungsziffern haben wir für unsere Studie diejenigen ausgesucht, die unserer Meinung nach praktikabel waren und sich

einfach erheben ließen. Damit wurden in unserer Studie die folgenden vier Prognose-Bewertungsziffern erhoben und verglichen: DS-GPA, GGS, RADES II sowie NSCLC-RADES. Andere Prognose-Bewertungsziffern, die beispielsweise das Gesamtvolumen der Hirnmetastasen als Faktor einschließen, wurden nicht erhoben, da das Volumen erst bei der Bestrahlungsplanung genau bestimmt werden kann und somit für eine schnelle Therapieempfehlung als Faktor nicht geeignet ist. Ebenfalls nicht eingeschlossen wurden Prognose-Bewertungsziffern, die den Status des Primärtumors (kontrolliert versus unkontrolliert) einschließen. Dieser ist teilweise nicht eindeutig definiert und birgt die Gefahr einer subjektiven Einschätzung. Zudem kann er unter Umständen nicht zum Zeitpunkt des ersten Patientenkontakts erhoben werden, sondern nur im Verlauf (52). Das Volumen wird für den SIR und der Status des Primärtumors unter anderem für SIR, RPA, BS-BM und das Rotterdam-System genutzt (51, 55-57). Eine Zusammenfassung über die Bildung der vier erhobenen Prognose-Bewertungsziffern DS-GPA, GGS, RADES II sowie NSCLC-RADES liefern die *Tabellen 3-6*.

Faktoren/Punkte	0	0,5	1
Alter (in Jahren)	> 60	50-60	< 50
KI (in Prozent)	< 70	70-80	90-100
ECM	Ja	-	Nein
Anzahl der Hirnmetastasen	> 3	2-3	1

Tabelle 3. DS-GPA. Punkteverteilung nach Sperduto et al. (2010) (4).

Faktoren/Punkte	Ja	Nein
Alter ≥ 65 Jahre	1	0
KI < 70%	1	0
ECM	1	0

Tabelle 4. GGS. Punkteverteilung nach Golden et al. (2008) (1).

Faktoren	Punkte
Alter (in Jahren)	
≤ 60	5
> 60	4
KI (in Prozent)	
< 70	1
= 70	5
> 70	7
ECM	
Ja	3
Nein	6
Anzahl der Hirnmetastasen	
1	7
2-3	6
≥ 4	3
Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und dem Bestrahlungsbeginn (in Monaten)	
≤ 6	4
> 6	5

Tabelle 5. RADES II. Punkteverteilung nach Rades et al. (2011) (2).

Faktoren	Punkte
Geschlecht	
Weiblich	5
Männlich	2
KI (in Prozent)	
< 70	1
≥ 70	5
ECM	
Nein	5
Ja	2

Tabelle 6. NSCLC-RADES. Punkteverteilung nach Rades et al. (2013) (3).

Für die statistischen Berechnungen wurden die Patienten anschließend in die von den Autoren gebildeten Subgruppen unterteilt. Für das DS-GPA werden vier Subgruppen mit den folgenden Punktwerten gebildet: 0-1 Punkt, 1,5-2,5 Punkte, 3 Punkte sowie 3,5-4 Punkte. Das GGS teilt die Patienten ebenfalls in vier prognostische Subgruppen mit 0 Punkten, 1 Punkt, 2 Punkten und 3 Punkten ein. Für RADES II werden die drei Subgruppen A mit 15-19 Punkten, B mit 20-25 Punkten und C mit 26-30 Punkten gebildet. NSCLC-RADES ist ähnlich aufgebaut und hat für die drei Subgruppen A, B und C eine Verteilung von 5-9 Punkten, 11-12 Punkten und 15 Punkten.

Behandlung von Hirnmetastasen

Behandlungsplanung und -ablauf

Die stereotaktische Bestrahlung von Hirnmetastasen wurde an der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin seit Mai 2004 mit dem stereotaktischen Linearbeschleuniger Novalis der Firma Varian mit Novalis ExacTrac-System, integriertem mikro-Multilamellenkollimator und bildgeführter dynamischer Bogenbestrahlung durchgeführt. Das ExacTrac-System ermöglichte die Nutzung von relokalisierbaren thermoplastischen Masken, die für jeden Patienten persönlich angefertigt wurden. Dadurch konnte auf eine invasive Fixierung durch einen stereotaktischen Ring mit Bissplatte verzichtet werden. Zur dreidimensionalen Planung des Zielvolumens wurde das Planungssystem Brainscan (Brain Lab AG, Feldkirchen, Deutschland) verwendet, das ab dem Jahr 2009 von iplanRT (Brain Lab AG, Feldkirchen, Deutschland) ersetzt wurde. Um eine optimale Planung zu gewährleisten, wurden MRT- und CT-Aufnahmen der Patienten fusioniert. Dadurch ließen sich empfindliche Hirnstrukturen wie der Nervus opticus, das Chiasma opticum, die Linsen und der Hirnstamm darstellen und konturieren. Eine genaue Abgrenzung des Tumolvolumens konnte durch eine T1-gewichtete MRT-Bildgebung mit Kontrastmittel erreicht werden. Dabei wurde das Hirnmetastasenvolumen zunächst ohne Sicherheitsabstand konturiert (*Gross Tumor Volume* (GTV)) und anschließend mit einem Sicherheitsabstand von 1-2 mm (*Planning Target Volume* (PTV)) berechnet. Schätzte der behandelnde Arzt die Fusionsbilder als qualitativ gut ein, konnte für die Bestrahlung ein Sicherheitsabstand von 1 mm gewählt werden. War die Bildqualität schlecht, musste ein Sicherheitsabstand von 2 mm gewählt werden. Als Bezugspunkt für die geplante Abgabe der Dosis wurde das Isozentrum des GTV definiert.

Die Therapieplanung erfolgte interdisziplinär und wurde für jeden Patienten individuell festgelegt. Sie hing von mehreren Faktoren ab, unter anderem von dem Tumorzvolumen, der Anzahl und Lokalisation der Metastasen sowie dem KI. Wir bezeichneten eine stereotaktische Bestrahlung in einer Fraktion als stereotaktische Radiochirurgie (SRS) und eine stereotaktische Bestrahlung in mehr als einer Fraktion als fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (FSRT). Hirnmetastasen wurden entweder mittels SRS oder FSRT behandelt. Indikationen für eine SRS waren kleine Hirnmetastasen mit einem Volumen $\leq 10 \text{ cm}^3$ oder Hirnmetastasen, die nicht in der Nähe von empfindlichen oder eloquenten Hirnregionen lagen. Dementsprechend waren Indikationen für eine FSRT größere Hirnmetastasen mit einem Volumen $> 10 \text{ cm}^3$ oder Hirnmetastasen in der Nähe von empfindlichen oder eloquenten Hirnregionen. Dabei waren jedoch Ausnahmen aufgrund individueller Faktoren möglich.

In dieser Arbeit wurde zudem für jeden Patienten anhand seines Bestrahlungsplans die BED für jede Hirnmetastase berechnet. Bei Patienten mit mehr als einer Hirnmetastase und unterschiedlichen Bestrahlungsplänen wurde die maximale BED pro Patient berechnet. Für die Berechnungen wurde die folgende Formel genutzt (49, 50):

$$BED = nd \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

Dabei steht n für die Anzahl der Fraktionen und d für die Dosis pro Fraktion. Für den α/β -Wert für Hirnmetastasen verwendeten wir in Anlehnung an das LQ einen Wert von 10 (61).

Nachsorge

Kontrolluntersuchungen mit einer kontrastmittelgestützten MRT-Bildgebung sowie einer klinisch neurologischen Untersuchung erfolgten planmäßig alle 6-8 Wochen. Bei Auftreten von klinischen Symptomen nach der Bestrahlung konnten Patienten vorübergehend mit dem Glukokortikoid Dexamethason behandelt werden.

Toxizität

Radiogene Nebenwirkungen wurden in akut (≤ 90 Tage) und chronisch (> 90 Tage) eingeteilt. Diese konnten durch Epikrisen und dokumentierte Nachsorgeuntersuchungen an der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité – Universitätsmedizin

Berlin erfasst werden. Für die standardisierte Auswertung wurden folgende vier Gruppen von radiogenen Nebenwirkungen mit Hilfe der Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 gebildet: Blutung, Parese, Epilepsie und Raumforderung. Die Toxizität wurde dabei in die Schweregrade 1 (mild) bis 5 (tödlich) eingeteilt (62).

Weitere Behandlungen

Wird in der Nachsorge ein Progress einer oder mehrerer Hirnmetastasen festgestellt, ergeben sich drei Behandlungsmöglichkeiten für den Patienten. In einigen Fällen besteht die Möglichkeit, Hirnmetastasen operativ zu entfernen. Alternativ kann eine weitere stereotaktische Bestrahlung (SRS oder FSRT) oder eine WBRT durchgeführt oder angeschlossen werden.

Überlebensstatus

Für den Überlebensstatus der Patienten wurden die elektronische Datenbank SAP (SAP Basiskomponente Release 740, SAP Anwendungsübergreifende Komponente Release 740, SAP SE, Walldorf, Deutschland), das elektronische Epikrisen-Archiv sowie die Patientenakten der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin umfassend durchsucht. Zudem wurden die Berliner Einwohnermeldeämter sowie das gemeinsame Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (63) unter freundlicher Mithilfe von Herrn Steffen Sander und Frau Silvia Blass kontaktiert. Das genaue Todesdatum von verstorbenen Patienten konnte durch Auskünfte aus dem Berliner Melderegister ermittelt werden (64). Die letzte Abfrage bezüglich des Überlebensstatus der Patienten wurde am 19.05.2015 von Herrn Steffen Sander sowie am 26.05.2015 von Frau Silvia Blass durchgeführt. Zusätzlich konnten die behandelnden Hausärzte, deren Kontaktdaten den Epikrisen und den Patientenakten entnommen wurden, bei Bedarf kontaktiert werden.

Die Überlebenszeit von verstorbenen Patienten wurde vom Bestrahlungsbeginn bis zum Todestag berechnet. Für lebende Patienten wurde der Tag der letzten Abfrage und für Patienten mit unbekanntem Überlebensstatus der letzte ermittelbare Kontakt als Endpunkt für Berechnungen genutzt. Patienten, die zur letzten Abfrage noch am Leben waren und Patienten mit unbekanntem Überlebensstatus wurden zudem für statistische Berechnungen als *zensiert* klassifiziert.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics (Version 22.0.0.0, SPSS Inc., IBM Inc., Chicago, IL, USA). Kaplan-Meier-Schätzer sowie Überlebenszeitkurven nach dem Kaplan-Meier-Verfahren wurden zur Erfassung und graphischen Darstellung von Überlebenszeiten und Korrelationen benutzt. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als signifikant und ein p-Wert $> 0,05$ und $\leq 0,1$ als Trend definiert. Univariate Datenanalysen wurden mit dem log-rank Test, multivariable Datenanalysen mit dem Cox Proportional Hazards Model durchgeführt. In die multivariable Datenanalyse wurden alle Faktoren eingeschlossen, die in der univariaten Datenanalyse signifikant waren oder einen Trend aufweisen konnten. Eine schrittweise rückwärtsgerichtete Elimination wurde durchgeführt, um statistisch signifikante Faktoren in der multivariablen Datenanalyse darzustellen. Neben dem p-Wert wurde in der multivariablen Datenanalyse auch die Hazard Ratio (HR) sowie das 95%-Konfidenzintervall (CI) für jeden signifikanten Faktor berechnet.

Ergebnisse

Deskriptive Statistik

Studienpopulation

Im Folgenden werden die für diese Arbeit relevanten Patientencharakteristika dargestellt. Dabei wird insbesondere auf Primärtumor, Hirnmetastasierung, Bestrahlung, Toxizität sowie auf die Prognose-Bewertungsziffern eingegangen. Die wichtigsten Charakteristika sind in *Tabelle 7* zusammengefasst und liefern einen Überblick über die Häufigkeiten in der untersuchten Patientenpopulation.

Insgesamt wurden im erfassten Zeitraum von April 2004 bis Mai 2014 262 Patienten am Campus Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin an Hirnmetastasen eines Lungenkarzinoms bestrahlt. Es konnten nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien 90 geeignete Patienten für unsere Studie identifiziert werden.

Das mediane Alter der Patientenpopulation zu Bestrahlungsbeginn betrug 63,3 Jahre (38,9-83 Jahre). Es wurden mehr Männer als Frauen in die Studie eingeschlossen (57 versus 33). Die Mehrheit der Patienten ($n = 64$; 71,1%) hatte einen KI $\geq 70\%$. Sechs Patienten (6,7%) hatten einen KI von 100% ohne erfassbare Beeinträchtigungen und

zwölf Patienten (13,3%) einen KI von 90% mit minimalen Beeinträchtigungen. Die meisten Patienten hatten mit 80% (n = 25; 27,8%) oder 70% (n = 21; 23,3%) einen guten bis mäßigen KI. Sechs Patienten (6,7%) hatten einen KI von 60% und sieben Patienten (7,8%) einen KI von 50%. Kein Patient hatte einen KI < 50%, bei dreizehn Patienten (14,4%) war der KI jedoch retrospektiv nicht ermittelbar.

Primärtumor

Alle Patienten hatten ein histologisch gesichertes NSCLC. Der häufigste histologische Subtyp war das Adenokarzinom mit 55 Patienten (61,1%), gefolgt von dem Plattenepithelkarzinom mit neunzehn Patienten (21,1%) und dem großzelligen Karzinom mit sechs Patienten (6,7%). Acht Patienten (8,9%) hatten einen anderen histologischen Subtyp eines NSCLC. Das Tumorstadium war beim Großteil der Patienten bei der Diagnose des NSCLC schon weit fortgeschritten. 67 Patienten (74,4%) hatten zum Diagnosezeitpunkt schon Fernmetastasen und damit ein UICC Stadium IV. Bei fünf Patienten (5,6%) konnte das NSCLC in Stadium I entdeckt werden, bei sieben Patienten (7,8%) in Stadium II und bei weiteren sieben Patienten (7,8%) in Stadium III.

Bei 23 Patienten (25,6%) wurde eine Lungen- oder Lungenteilresektion durchgeführt, 71 Patienten (78,9%) erhielten im Verlauf ihrer Erkrankung eine Chemotherapie. Bei 51 Patienten (56,7%) wurden bis zum Bestrahlungsbeginn ECM diagnostiziert.

Hirnmetastasen

Mehr als die Hälfte der Patienten (n = 55; 61,1%) war wegen einer solitären Hirnmetastasierung in Behandlung. 24 Patienten (26,7%) hatten zum Zeitpunkt der Bestrahlung 2 Hirnmetastasen und elf Patienten (12,2%) 3 oder mehr Hirnmetastasen. Das Gesamtvolumen aller Hirnmetastasen je Patient betrug im Median 2,32 cm³. Hirnmetastasen sind bei 42 Patienten (46,7%) synchron und bei 45 Patienten (50,0%) metachron aufgetreten. Das Zeitintervall betrug je Patient im Median 1,04 Monate. In 12 Fällen wurde erst durch die Diagnose der Hirnmetastasierung der Primärtumor festgestellt. Dementsprechend ergaben sich auch negative Werte für das Zeitintervall und ein Bereich von -0,9-85 Monaten. Das zweite erfasste Zeitintervall zwischen der Diagnose des NSCLC und dem Bestrahlungsbeginn betrug im Median 2,53 Monate (0,16-86,87 Monate).

Patientencharakteristika	Anzahl/Median (Bereich)	Prozent (%)
Geschlecht (männlich/weiblich)	57/33	63,3/36,7
Alter zu Bestrahlungsbeginn (in Jahren)	63,3 (38,9-83)	
KI (in Prozent)		
100	6	6,7
90	12	13,3
80	25	27,8
70	21	23,3
60	6	6,7
50	7	7,8
Keine Daten	13	14,4
Histologie		
Adenokarzinom	55	61,1
Plattenepithelkarzinom	19	21,1
Großzelliges Karzinom	6	6,7
Andere	8	8,9
Keine Daten	2	2,2
Stadium nach UICC		
I	5	5,6
II	7	7,8
III	7	7,8
IV	67	74,4
Keine Daten	4	4,4
Synchrones Auftreten	42	46,7
Metachrones Auftreten	45	50,0
Keine Daten	3	3,3
ECM		
Ja	51	56,7
Nein	36	40
Keine Daten	3	3,3
Anzahl der Hirnmetastasen		
1	55	61,1

2	24	26,7
≥ 3	11	12,2
Gesamtvolumen in cm ³ (PTV)	2,32 (0,16-45,23)	
Höchste BED pro Patient	91,14 (20,98-97,36)	
Fraktionierung		
SRS	108	78,8
FSRT	28	20,4
Keine Daten	1	0,7
Lokalisation		
Temporallappen	15	10,8
Okzipitallappen	29	20,9
Parietallappen	34	24,5
Frontallappen	28	20,1
Kleinhirn	21	15,1
Hirnstamm	5	3,6
Basalganglien	4	2,9
Keine Daten	3	2,2
Weitere Behandlung		
SRS/FSRT	10	11,1
WBRT	13	14,4
Operative Resektion	5	5,6

Tabelle 7. Häufigkeiten der Patientencharakteristika.

Bestrahlung

Insgesamt wurden von den erfassten 139 Metastasen 137 stereotaktisch bestrahlt. Dabei wurde ein Großteil der Metastasen (n = 108; 78,8%) in einer Fraktion (SRS) bestrahlt. Die anderen 28 Metastasen (20,4%) wurden in mehreren Fraktionen (FSRT) bestrahlt. Bei einer Metastase (0,7%) konnte das Fraktionierungsschema nicht nachvollzogen werden. Eine SRS wurde üblicherweise mit einer Dosis von 25,6 Gy durchgeführt (n = 98; 90,7%). Eine FSRT wurde zum Großteil in 11 oder 13 Fraktionen à 3,8 Gy durchgeführt (n = 18; 64,3%). Die Gesamtdosis dieser Behandlung lag demnach für dieses Fraktionierungsschema bei 41,8 Gy oder 49,4 Gy. Die mediane Gesamtdosis sowie die mediane Einzeldosis aller bestrahlten Hirnmetastasen betrug in

unserem Patientenkollektiv 25,6 Gy. Die minimale Gesamtdosis betrug 15,2 Gy und die maximale Gesamtdosis 49,4 Gy. Die Einzeldosis variierte von 2,8-26,6 Gy. Zudem wurde für jeden Patienten die maximale BED erfasst. Diese betrug im Median 91,14 Gy (20,98-97,36 Gy).

Bei zwei Patienten musste eine fraktionierte Strahlentherapie abgebrochen werden. Dadurch ließ sich sowohl die niedrige minimale Gesamtdosis von 15,2 Gy als auch die niedrige BED von 20,98 Gy erklären. Der eine Patient entwickelte im Bestrahlungsverlauf eine schwere Pneumonie. Bei dem anderen Patienten kam es zu einer progredienten Parese der Hand, die durch Dexamethason behandelt wurde. Im Verlauf trat auch bei diesem Patienten eine Pneumonie auf. Beide verstarben wenige Tage nach Abbruch der Bestrahlung.

Toxizität

Eine akute Toxizität trat bei insgesamt acht Patienten und eine chronische Toxizität bei einem Patienten auf. Dabei waren fokal-epileptische Anfälle die häufigste akute Nebenwirkung und traten bei drei Patienten auf. Bei einem der Patienten wurde diese als milde Nebenwirkung 1. Grades bewertet. Der zweite Patient hatte am Tag nach der Bestrahlung einen zerebralen Krampfanfall 2. Grades. Bei dem dritten Patienten kam es nach der Bestrahlung zur Ausbildung eines perifokalen Ödems und einer Serie einfach-fokaler Anfälle sowie Sensibilitätsstörungen. Diese Nebenwirkung wurde als Toxizität 3. Grades gewertet. Paresen 2. Grades traten bei zwei Patienten auf. Ein Patient entwickelte eine Fazialisparese und der andere Patient eine Parese der Hand.

Bei einem Patienten kam es zu Kopfschmerzen und Schwindel, welche als Raumforderungszeichen 2. Grades eingestuft wurden. Ein Patient klagte nach der Bestrahlung über eine generelle Kraftminderung, die als Nebenwirkung 2. Grades bewertet wurde. Zu einem Mediainfarkt und damit einer Toxizität 4. Grades kam es bei einem Patienten. Hier ist nicht mit letzter Sicherheit zu sagen, ob der Mediainfarkt eine Nebenwirkung der Bestrahlung war, durch die Hirnmetastase ausgelöst wurde oder eine andere Ursache hatte.

Eine milde chronische Toxizität (1. Grades) wurde bei einem Patienten in Form von Kopfschmerzen festgestellt.

Metastasenkontrolle

Insgesamt wurden 28 Patienten (31,1%) nach der initialen stereotaktischen Bestrahlung noch ein weiteres Mal behandelt. Zehn Patienten (11,1%) hatten eine erneute stereotaktische Bestrahlung, dreizehn Patienten (14,4%) eine WBRT und bei fünf Patienten (5,6%) wurde eine chirurgische Resektion von Hirnmetastasen durchgeführt.

Prognose-Bewertungsziffern

Wir erhoben in unserer Arbeit die vier Prognose-Bewertungsziffern DS-GPA, GGS, RADES II sowie NSCLC-RADES. Die Patienten wurden anschließend in die von den Autoren gebildeten Subgruppen unterteilt. Die *Tabellen 8* und *9* geben einen Überblick über die Verteilung der Patienten in den jeweiligen Prognose-Bewertungsziffern.

Subgruppe	0-1	1,5-2,5	3	3,5-4	Keine Daten
DS-GPA	13 (14,4)	53 (58,9)	10 (11,1)	2 (2,2)	12 (13,3)
Subgruppe	0	1	2	3	Keine Daten
GGS	16 (17,8)	36 (40)	18 (20)	6 (6,7)	14 (15,6)

Tabelle 8. Gruppierung der Patienten (%) nach Sperduto et al. (2010) und Golden et al. (2008) (1, 4).

Bewertungsziffer / Subgruppe	A	B	C	Keine Daten
RADES II	7 (7,8)	32 (35,6)	36 (40)	15 (16,7)
NSCLC-RADES	38 (42,2)	29 (32,2)	11 (12,2)	12 (13,3)

Tabelle 9. Gruppierung der Patienten (%) nach Rades et al. (2011 und 2013) (2, 3).

Bei dem DS-GPA machte die Subgruppe mit 1,5-2,5 Punkten mehr als die Hälfte aller Patienten (58,9%) aus, während die Subgruppe mit 3,5-4 Punkten nur 2,2% der Patienten ausmachte. Im GGS war die Subgruppe mit einem Punkt die größte Subgruppe (40%). Bei RADES II war Subgruppe C die mit Abstand größte Subgruppe (40%) und Subgruppe A die kleinste Subgruppe (7,8%). Bei NSCLC-RADES war die Verteilung genau umgekehrt, hier war Subgruppe A am größten (42,2%) und Subgruppe C am kleinsten (12,2%). Fehlende Werte waren für alle erfassten Prognose-Bewertungsziffern in der Größenordnung von 13,3-16,7%.

Univariate Datenanalyse

Überleben und Prognosefaktoren

Allgemeines

Zum Zeitpunkt der Studie lebten von den erfassten 90 Patienten noch vier, 72 waren verstorben und bei vierzehn konnte nur der letzte Kontakt ermittelt werden. Die mediane Überlebenszeit für alle Patienten basiert auf Kaplan-Meier-Schätzern und Überlebenszeitkurven nach dem Kaplan-Meier-Verfahren und lag bei 6,05 Monaten (0-129,4 Monate). Das mediane dokumentierte Nachsorge-Zeitintervall für Patienten, die zum letzten Kontakt am Leben waren, betrug 14 Monate. Die 6-Monats-Überlebensrate nach der Bestrahlung lag bei 51%, die 12-Monats-Überlebensrate bei 29,9%. Die 2- und 5-Jahres-Überlebensraten betragen 15,7% und 9,1%.

In *Abbildung 1* ist die mediane Überlebenszeit mittels Überlebenszeitkurve nach dem Kaplan-Meier-Verfahren dargestellt. *Tabelle 10* zeigt die univariate Datenanalyse der prädiktiven Faktoren mithilfe des log-rank Tests.

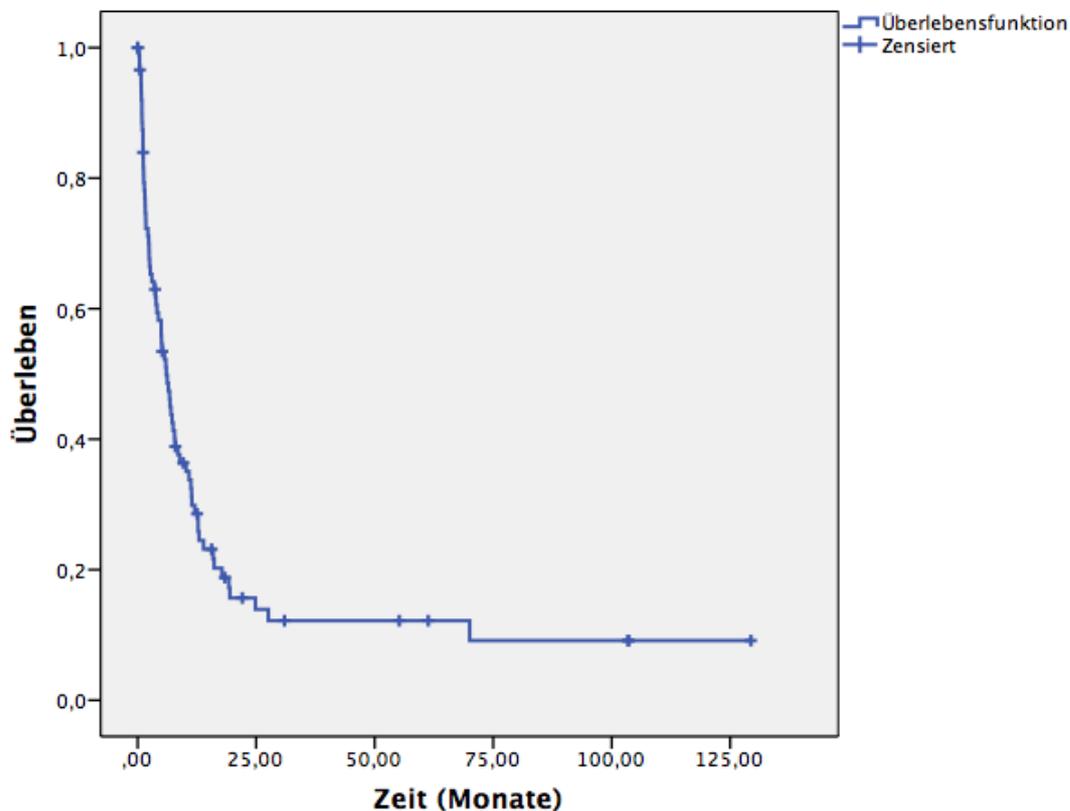


Abbildung 1. Überlebenszeitkurve nach dem Kaplan-Meier-Verfahren. Überlebenszeit in Monaten.

Faktor	p-Wert
Alter (< versus ≥ Median)	0,65
Geschlecht	0,42
KI (< versus ≥ Median)	0,09 (+)
Vorherige operative Therapie des NSCLC	0,001 (*)
Histologie (Adenokarzinom versus Rest)	0,016 (*)
Stadium nach UICC	0,020 (*)
ECM	0,076 (+)
Chemotherapie (ja versus nein)	0,99
Gesamtvolumen der Hirnmetastasen (< versus ≥ Median)	0,078 (+)
Gesamtvolumen der Hirnmetastasen (< versus ≥ 5 cm ³)	0,026 (*)
Synchronität	0,065 (+)
Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose des NSCLC und dem Bestrahlungsbeginn (< versus ≥ Median)	0,17
Solitäre versus multiple Hirnmetastasierung	0,41
Anzahl der Hirnmetastasen	0,59
Höchste BED pro Patient (< versus ≥ Median)	0,52

Tabelle 10. Univariate Datenanalyse mittels log-rank Test. (*) p-Wert ≤ 0,05, (+) p-Wert ≤ 0,1.

Patientencharakteristika

In der univariaten Datenanalyse ließ sich für den KI (< versus ≥ Median) ein Trend beobachten (p = 0,09). Patienten mit einem KI von 100% hatten mit 17,8 Monaten die längste mediane Überlebenszeit. Bei Patienten mit einem KI von 90% betrug die mediane Überlebenszeit 8,5 Monate, bei einem KI von 80% 3,8 Monate, bei einem KI von 70% 5 Monate, bei einem KI von 60% 4,4 Monate und bei einem KI von 50% 1,1 Monate. *Abbildung 2* zeigt die Überlebenszeitkurve nach dem Kaplan-Meier-Verfahren für den KI (< versus ≥ Median).

Alter und Geschlecht hatten keinen signifikanten Einfluss auf das mediane Überleben (p = 0,65 und p = 0,42).

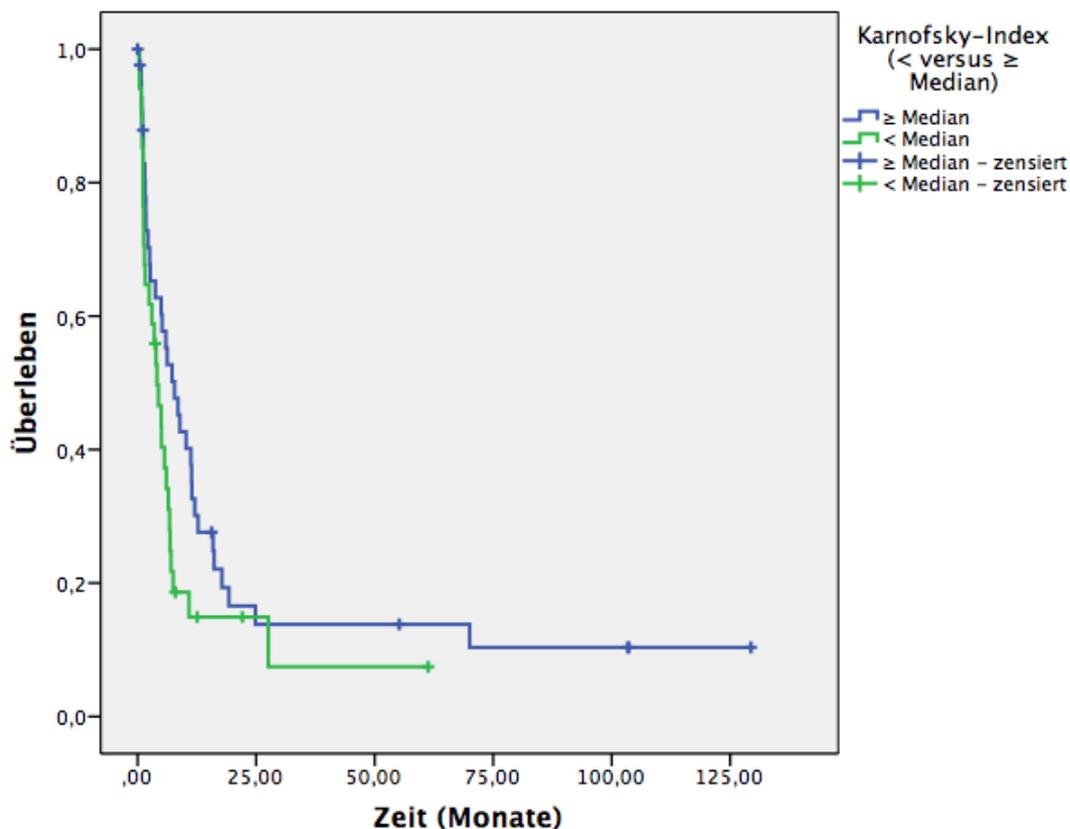


Abbildung 2. Überlebenszeitkurve nach dem Kaplan-Meier-Verfahren für den Karnofsky-Index (< versus ≥ Median). Überlebenszeit in Monaten.

Primärtumor

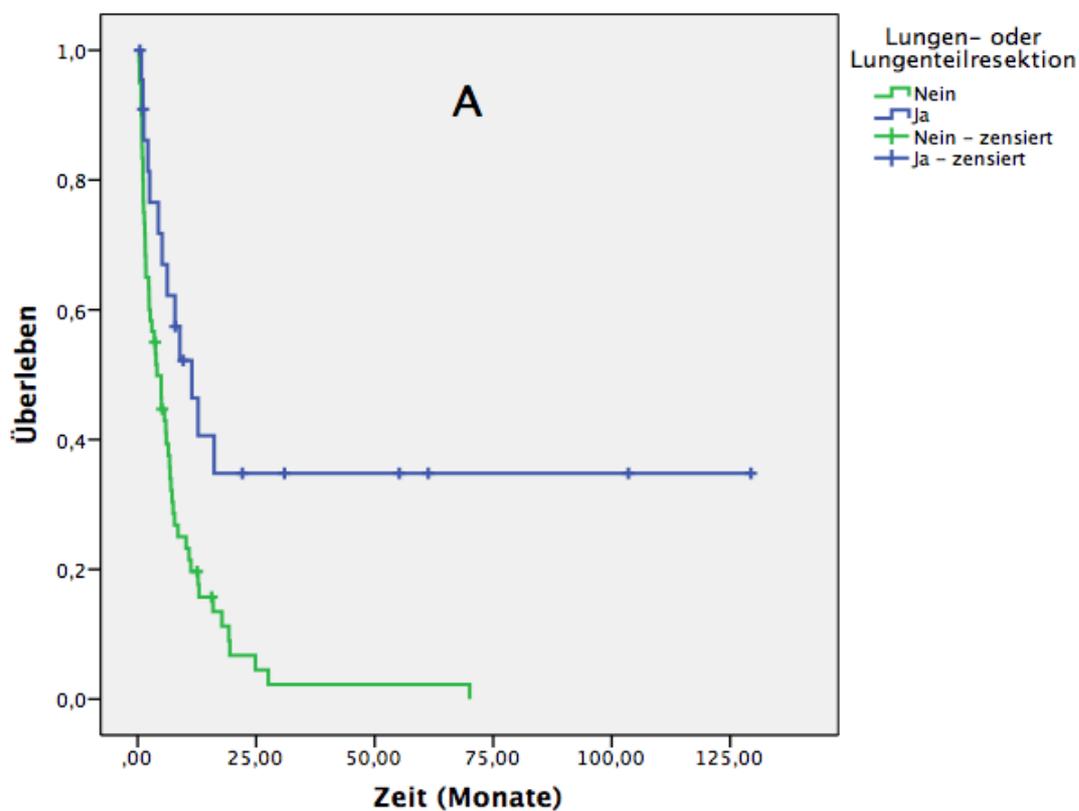
Konnte der Primärtumor operiert werden, ließ sich die mediane Überlebenszeit von Patienten deutlich verlängern. So lebten Patienten mit einer Lungen- oder Lungenteilresektion im Median 11,4 Monate und Patienten ohne eine operative Therapie knapp 4,1 Monate ($p = 0,001$).

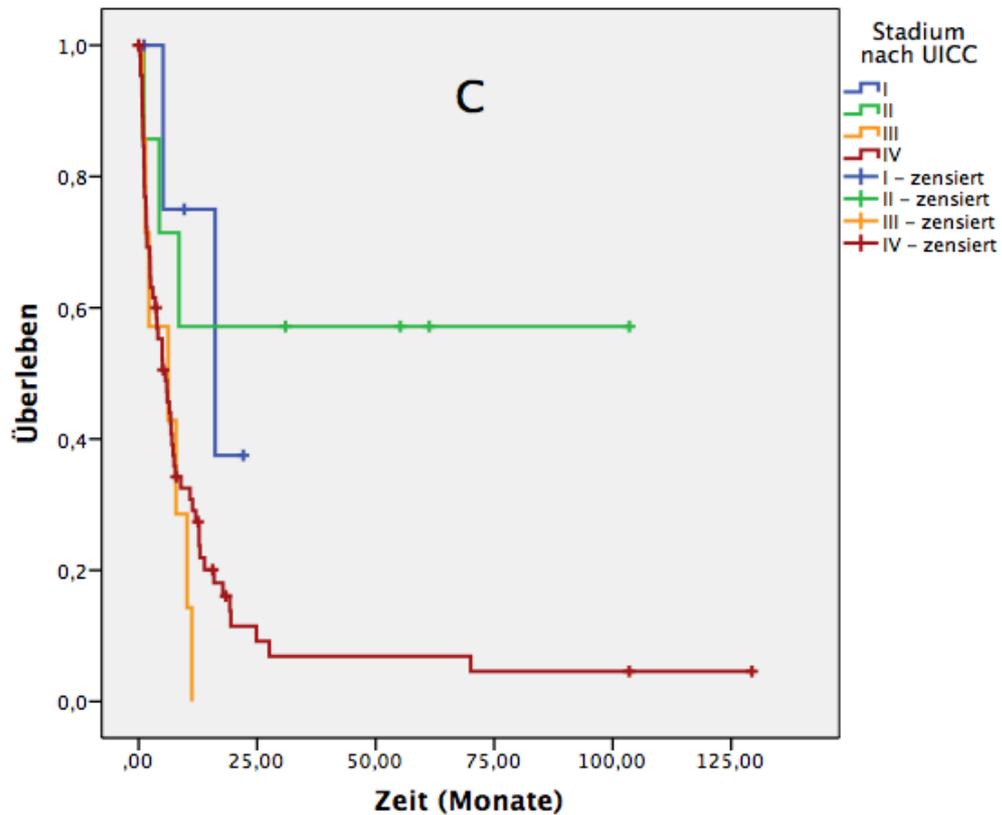
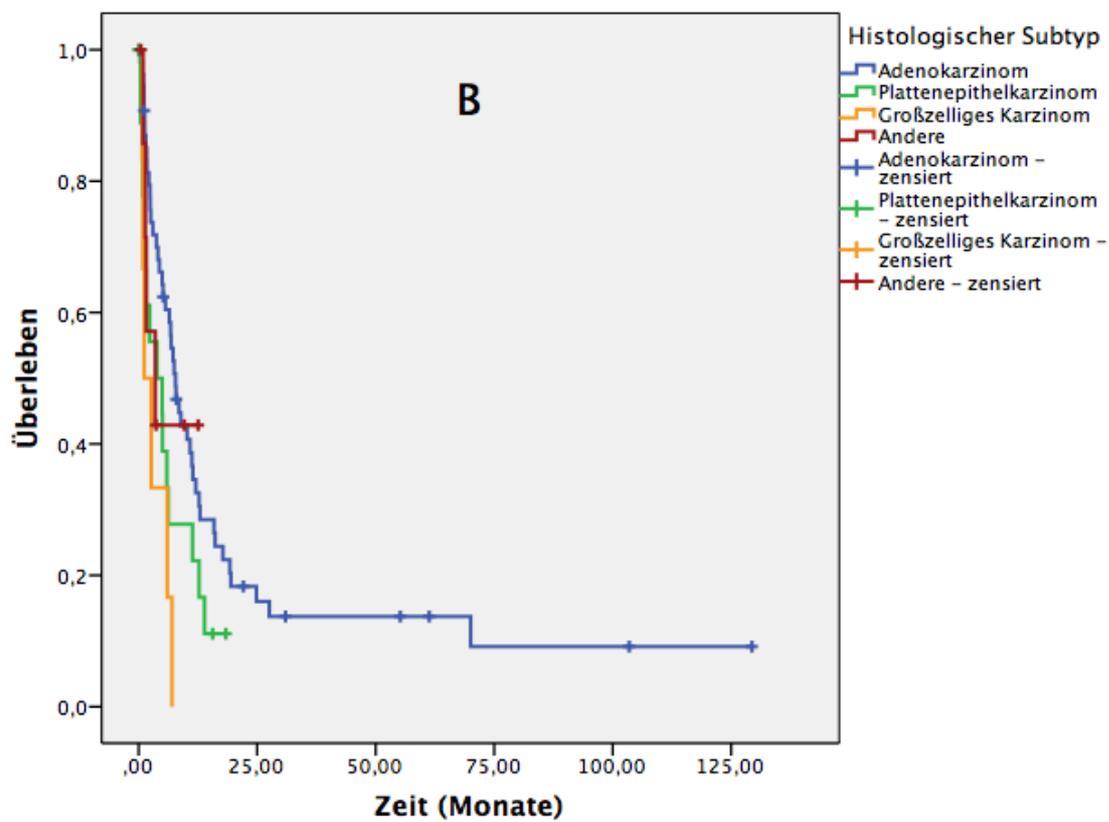
Der histologische Subtyp des NSCLC (Adenokarzinom versus eine Zusammenfassung der restlichen histologischen Subtypen) war ebenfalls ein prädiktiver Faktor für die Überlebenszeit ($p = 0,016$). Patienten mit einem Adenokarzinom hatten eine mediane Überlebenszeit von 7,8 Monaten, während Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom oder einem großzelligen Karzinom im Median 3,9 Monate beziehungsweise 1,2 Monate überlebten. Patienten mit einem als Andere bezeichneten Subtyp hatten eine mediane Überlebenszeit von 3,5 Monaten.

Das Stadium nach UICC bei Erstdiagnose des NSCLC erwies sich ebenfalls als signifikanter Einflussfaktor für die Überlebenszeit ($p = 0,020$). Patienten in Stadium I überlebten im Median 16,1 Monate, während Patienten in Stadium III und IV im Median

6,2 Monate und 5,7 Monate überlebten. Bei Patienten in Stadium II wurde der Median in den Berechnungen nicht erreicht, sodass hier keine mediane Überlebenszeit berechnet werden konnte.

Das Vorliegen von ECM wies mit einem p-Wert von 0,076 einen Trend auf. Patienten mit ECM hatten mit 5 Monaten eine kürzere mediane Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten ohne ECM, die im Median 7 Monate überlebten. *Abbildung 3* zeigt die Überlebenszeitkurve nach dem Kaplan-Meier-Verfahren für die oben beschriebenen Faktoren.





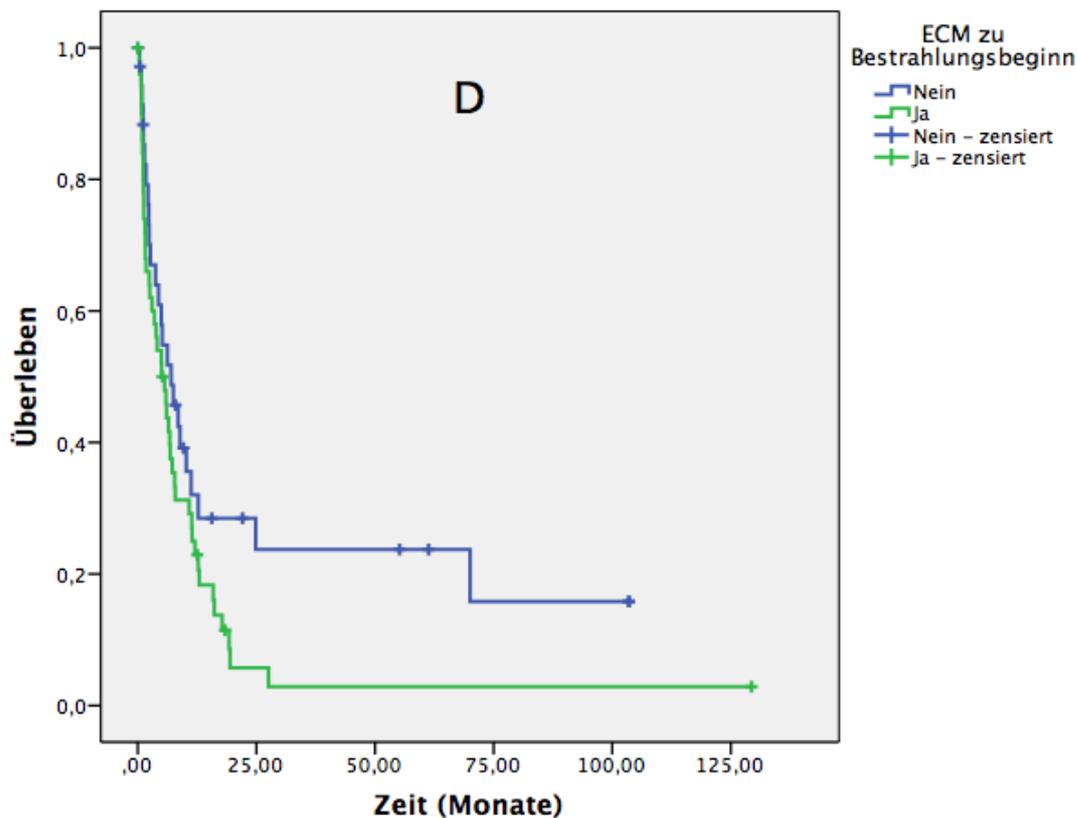


Abbildung 3. Überlebenszeitkurven nach dem Kaplan-Meier-Verfahren für A) eine Lungen- oder Lungenteilresektion, B) den histologischen Subtyp, C) das Stadium nach UICC sowie D) das Vorhandensein von ECM. Überlebenszeit in Monaten.

Hirnmetastasen

Das Tumorzvolumen wies in einer Dichotomisierung am Median einen Trend auf ($p = 0,078$). Patienten mit einem Volumen unterhalb des Medians überlebten 6,5 Monate und Patienten mit einem Volumen oberhalb des Medians 3,5 Monate. Mit einem Cut-Off-Wert bei 5 cm^3 war das Gesamtvolumen der Hirnmetastasen eines Patienten mit einem p -Wert von 0,026 ein signifikanter prädiktiver Faktor für die mediane Überlebenszeit. Patienten mit einem Gesamtvolumen unter 5 cm^3 lebten im Median 6,2 Monate und Patienten mit einem Gesamtvolumen über 5 cm^3 im Median 2,4 Monate.

Die Synchronität der Hirnmetastasierung wies einen Trend auf ($p = 0,065$). Während die mediane Überlebenszeit bei einem synchronen Auftreten von Primärtumor und Hirnmetastasierung knapp 5 Monate betrug, lag diese bei einem metachronen Auftreten der Hirnmetastasierung im Median bei 8,5 Monaten. Im Gegensatz dazu hatte das Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose des NSCLC und dem Bestrahlungsbeginn keinen signifikanten Einfluss auf die mediane Überlebenszeit ($p = 0,17$).

Die Anzahl der Hirnmetastasen sowie die Unterscheidung zwischen solitärer Hirnmetastasierung und multipler Hirnmetastasierung waren keine signifikanten Faktoren für die mediane Überlebenszeit ($p = 0,59$ und $p = 0,41$). Auch die maximale BED pro Patient hatte mit einem p -Wert von $0,52$ keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. *Abbildungen 4* und *5* zeigen die Überlebenszeitkurve nach dem Kaplan-Meier-Verfahren für das Gesamtvolumen ($<$ versus $\geq 5 \text{ cm}^3$) sowie für die Synchronität.

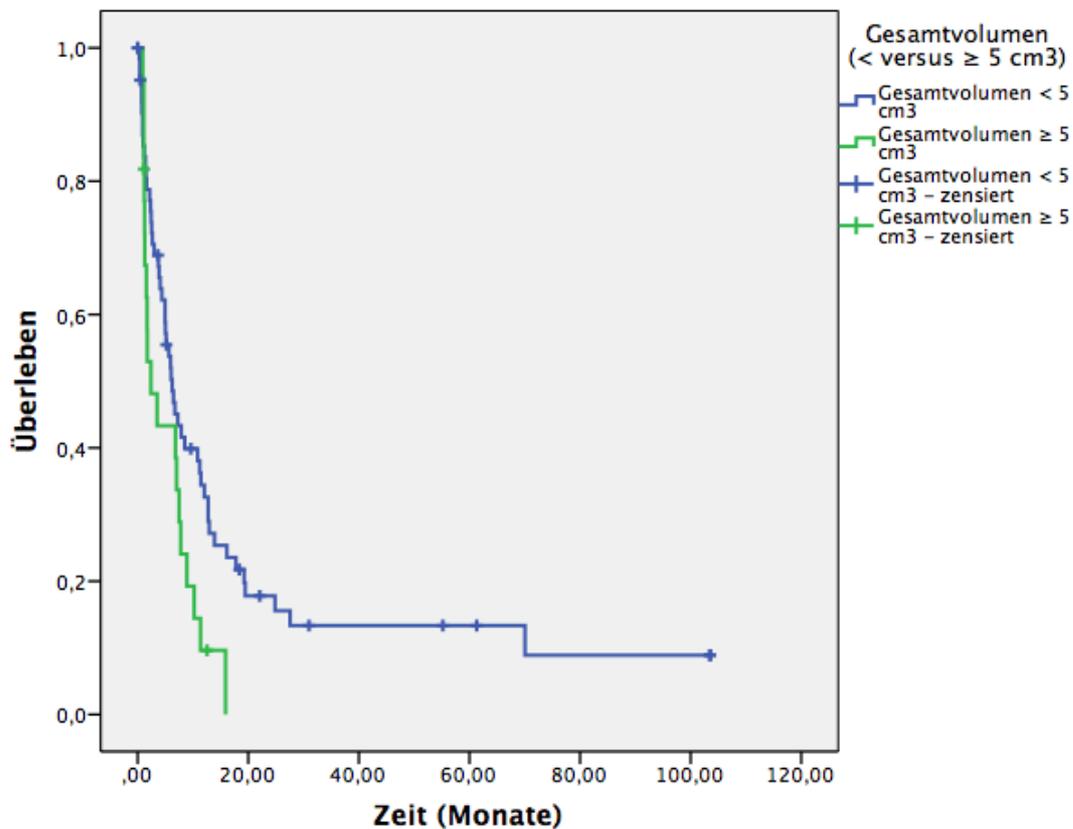


Abbildung 4. Überlebenszeitkurve nach dem Kaplan-Meier-Verfahren für das Gesamtvolumen ($<$ versus $\geq 5 \text{ cm}^3$). Überlebenszeit in Monaten.

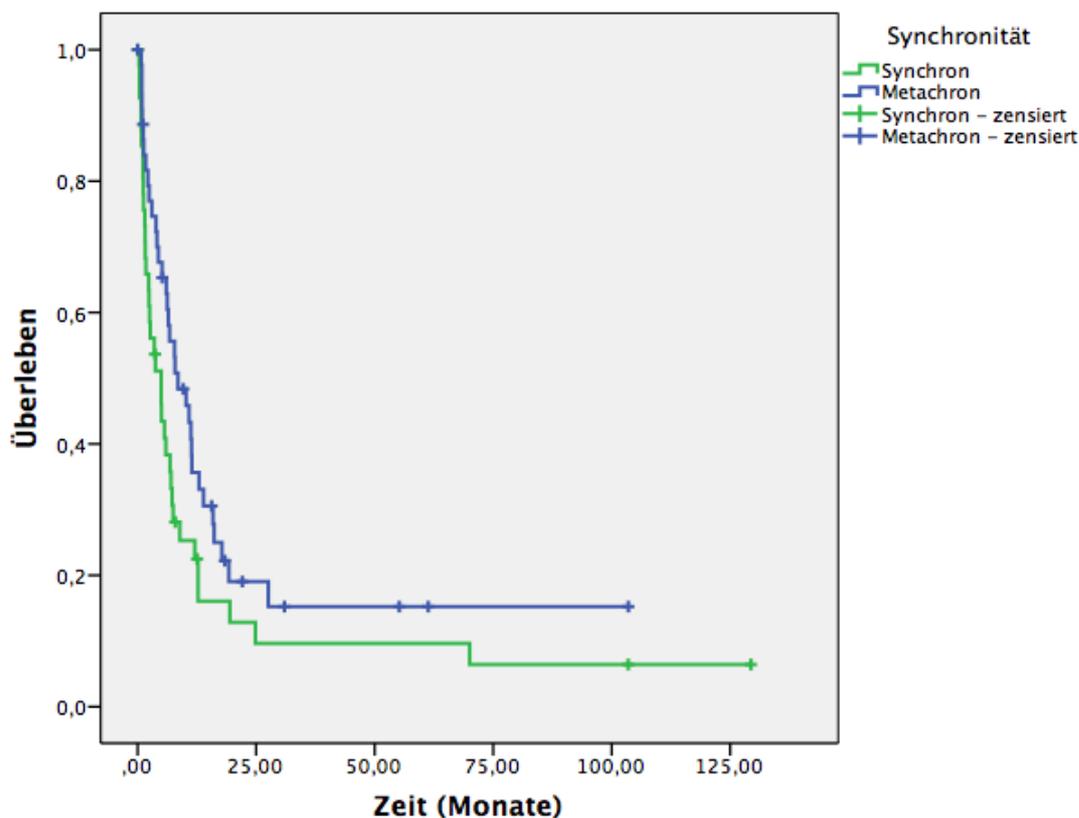


Abbildung 5. Überlebenszeitkurve nach dem Kaplan-Meier-Verfahren für die Synchronität. Überlebenszeit in Monaten.

Prognose-Bewertungsziffern

Einen Überblick über die univariate Datenanalyse der Prognose-Bewertungsziffern sowie über die medianen Überlebenszeiten der Subgruppen geben die *Tabellen 11, 12* und *13*. Die Überlebenszeitkurven nach dem Kaplan-Meier-Verfahren für die vier Prognose-Bewertungsziffern sind in *Abbildung 6* dargestellt. In unserer Patientenpopulation waren die Prognose-Bewertungsziffern RADES II sowie NSCLC-RADES signifikante Prädiktoren der Überlebenszeit. Das DS-GPA sowie das GGS hingegen waren statistisch nicht signifikant.

Bei RADES II überlebten Patienten in Subgruppe C im Median 8,9 Monate, Patienten in Subgruppe B 4,1 Monate und Patienten in Subgruppe A 1,3 Monate. Die 6-Monats-Überlebensrate lag für RADES II in unserer Arbeit für Subgruppe A bei 14,3%, für Subgruppe B bei 37,5% und für Subgruppe C bei 62%. NSCLC-RADES war signifikant, konnte jedoch nicht zwischen der Subgruppe B mit mittlerem Risiko und der Subgruppe C mit geringem Risiko differenzieren. Hier hatten Patienten in Subgruppe B eine

mediane Überlebenszeit von 10,8 Monaten und Patienten in Subgruppe C eine mediane Überlebenszeit von 5,2 Monaten. Patienten in Subgruppe A mit dem höchsten Risiko hatten mit 3 Monaten die kürzeste mediane Überlebenszeit. Für NSCLC-RADES lag die 6-Monats-Überlebensrate in unserer Arbeit für Subgruppe A bei 34,7%, für Subgruppe B bei 67% und für Subgruppe C bei 45,5%. Die mediane Überlebenszeit des DS-GPA lag in unserer Arbeit für die Subgruppe mit 0-1 Punkt bei 2,4 Monaten, für die Subgruppe mit 1,5-2,5 Punkten bei 6,7 Monaten, für die Subgruppe mit 3-3,5 Punkten bei 5 Monaten und für die Subgruppe mit 4 Punkten bei 8,9 Monaten.

Für das GGS lag die mediane Überlebenszeit in der Subgruppe mit 0 Punkten bei 6,2 Monaten, in der Subgruppe mit 1 Punkt bei 6,7 Monaten, in der Subgruppe mit 2 Punkten bei 4,4 Monaten und in der Subgruppe mit 3 Punkten bei 1,3 Monaten.

Prognose-Bewertungsziffer	p-Wert
DS-GPA	0,22
GGS	0,11
RADES II	0,001 (*)
NSCLC-RADES	0,002 (*)

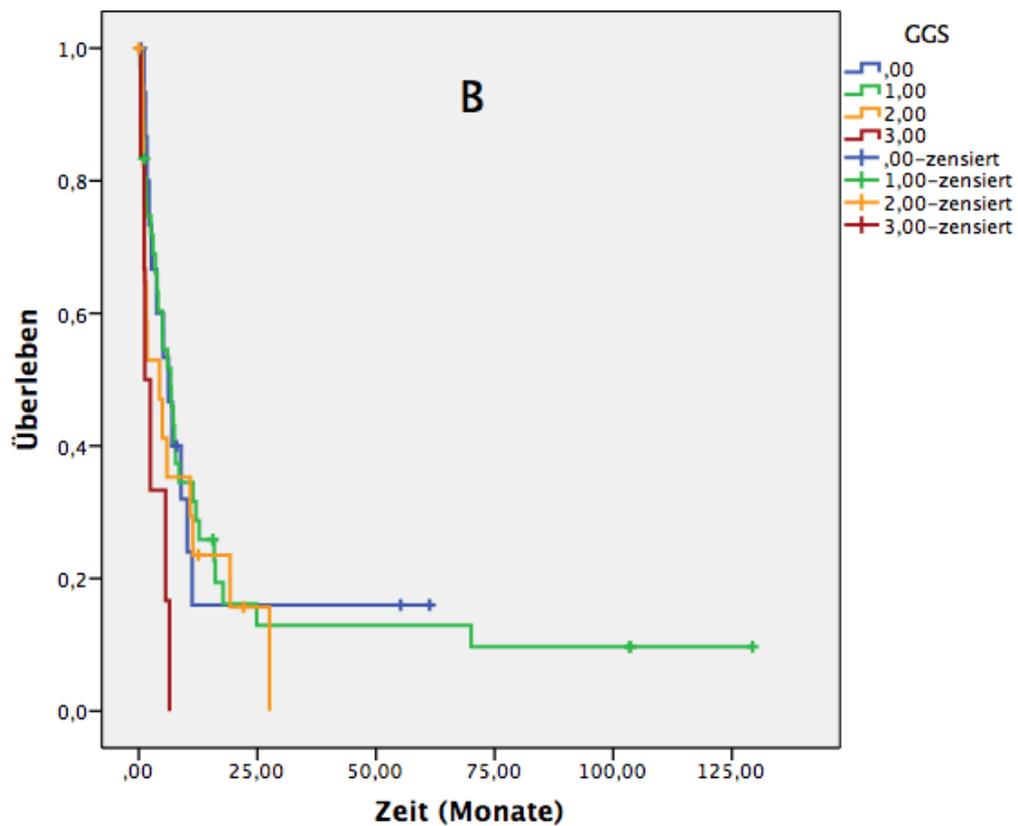
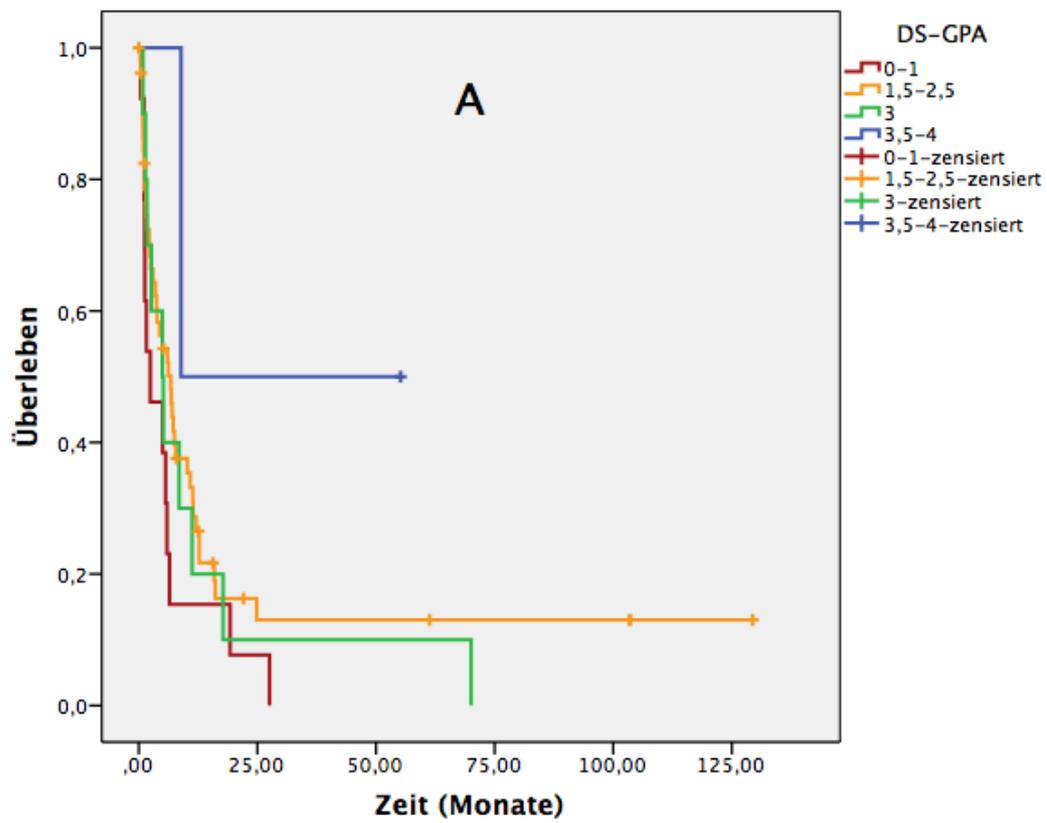
Tabelle 11. Univariate Datenanalyse der Prognose-Bewertungsziffern. () p-Wert $\leq 0,05$.*

Subgruppen von DS-GPA	0-1	1,5-2,5	3	3,5-4
Mediane Überlebenszeit	2,4	6,7	5	8,9
Subgruppen von GGS	0	1	2	3
Mediane Überlebenszeit	6,2	6,7	4,4	1,3

Tabelle 12. Mediane Überlebenszeiten der Subgruppen in Monaten nach Sperduto et al. (2010) und Golden et al. (2008) (1, 4).

Subgruppen von RADES II	A	B	C
Mediane Überlebenszeit	1,3	4,1	8,9
Subgruppen von NSCLC-RADES	A	B	C
Mediane Überlebenszeit	3	10,8	5,2

Tabelle 13. Mediane Überlebenszeiten der Subgruppen in Monaten nach Rades et al. (2011 und 2013) (2, 3).



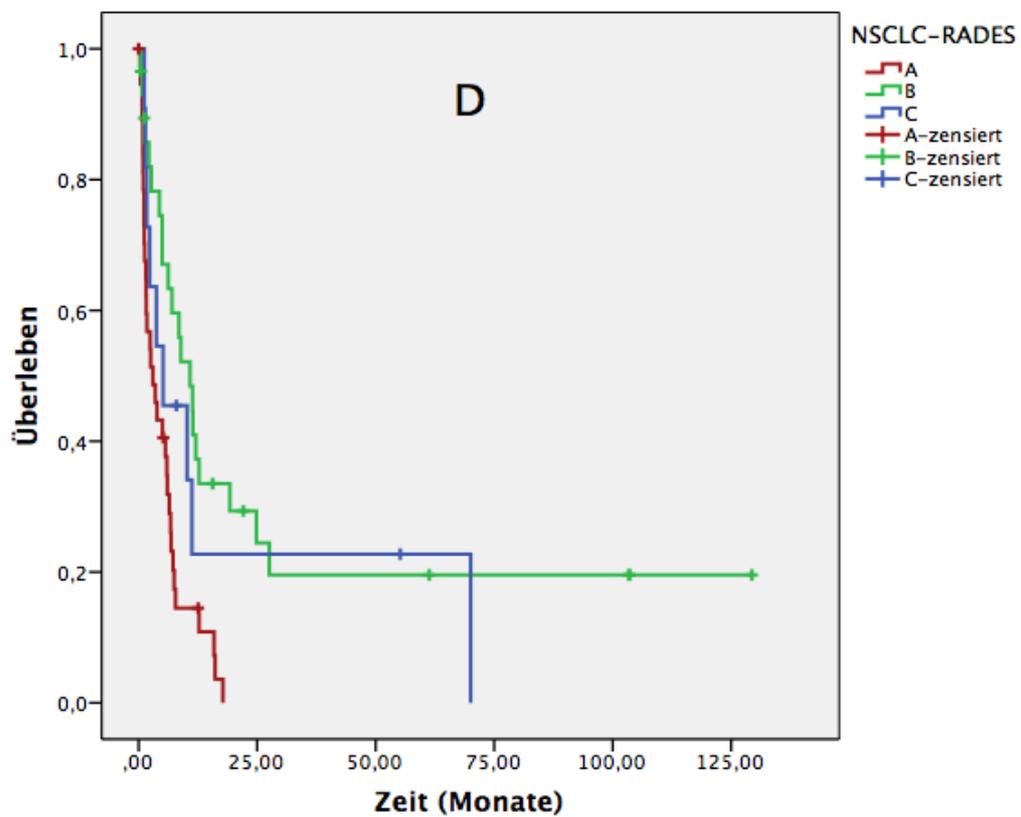
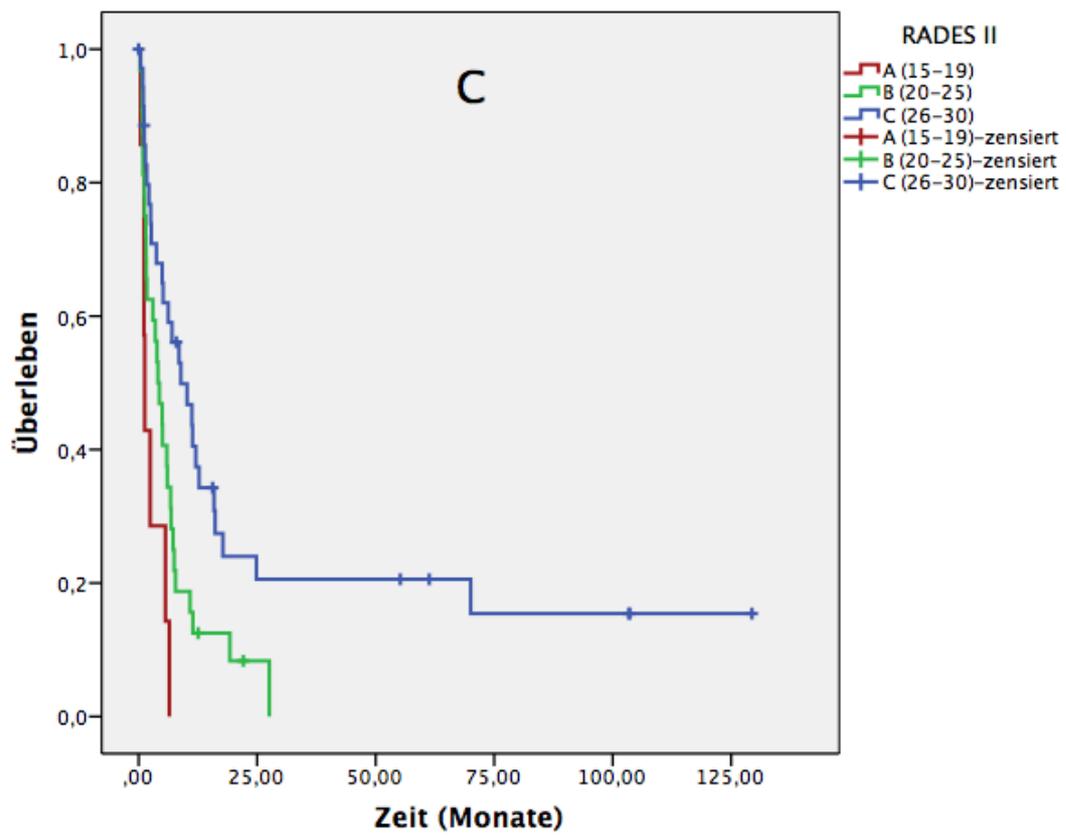


Abbildung 6. Überlebenszeitkurven nach dem Kaplan-Meier-Verfahren für die Prognose-Bewertungsziffern A) DS-GPA, B) GGS, C) RADES II und D) NSCLC-RADES. Überlebenszeit in Monaten.

Multivariable Datenanalyse

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der multivariablen Datenanalyse mithilfe des Cox Proportional Hazard Models. Alle Faktoren mit einem p-Wert $\leq 0,1$ in der univariaten Datenanalyse wurden in die multivariable Datenanalyse eingeschlossen. Bei der schrittweisen rückwärtsgerichteten Elimination in der multivariablen Datenanalyse waren ein höherer KI ($p = 0,042$) und die Abwesenheit von ECM ($p = 0,026$) signifikant. In der univariaten Datenanalyse wiesen sie einen Trend auf. In Bezug auf die Patienten mit einem KI von 100% ergab sich für die Subgruppe mit einem KI von 50% die höchste Hazard Ratio (HR) mit einem Wert von 7,16, gefolgt von der Subgruppe mit einem KI von 60% (HR = 2,52). Patienten mit einem KI von 70% wiesen mit 1,09 annäherungsweise die gleiche HR wie Patienten mit 100% auf. Die Subgruppen mit einem KI von 80% und 90% zeigten HR-Werte von 1,84 und 1,81. Patienten mit ECM hatten im Vergleich zu Patienten ohne ECM mit 2,00 ebenfalls eine höhere HR.

Das Adenokarzinom als histologischer Subtyp war in der univariaten Datenanalyse ein signifikanter prädiktiver Faktor für eine längere Überlebenszeit ($p = 0,016$). Auch in der schrittweisen rückwärtsgerichteten Elimination in der multivariablen Datenanalyse blieb es ein signifikanter Faktor ($p = 0,002$). Patienten mit einem Adenokarzinom als histologischem Subtyp hatten im Vergleich zu Patienten mit einem anderen histologischen Subtyp eine niedrigere HR von 0,34.

Faktor	HR	95% CI	p-Wert
KI (in Prozent)			0,042
50	7,16	1,61-31,73	
60	2,52	0,59-10,80	
70	1,09	0,29-4,12	
80	1,84	0,53-6,45	
90	1,81	0,46-7,13	
100 (Referenz)			

Histologie (Adenokarzinom versus Rest)	0,34	0,17-0,67	0,002
ECM	2,00	1,09-3,69	0,026

Tabelle 14. Multivariable Datenanalyse. Hazard Ratio (HR), Konfidenzintervall (CI).

Diskussion

In unserer Arbeit betrug das mediane Nachsorge-Zeitintervall für Patienten, die beim letzten Kontakt am Leben waren, 14 Monate. Die mediane Überlebenszeit lag in unserer Patientenpopulation bei 6,05 Monaten.

Statistisch signifikante Prädiktoren für die Überlebenszeit waren in der univariaten Datenanalyse ein niedriges Stadium nach UICC zum Diagnosezeitpunkt des NSCLC, ein Adenokarzinom als histologischer Subtyp, eine vorherige Lungen- oder Lungenteilresektion und ein niedriges Gesamtvolumen der Hirnmetastasen. In der multivariablen Datenanalyse blieb das Adenokarzinom als histologischer Subtyp ein signifikanter Faktor. Ein höherer KI sowie die Abwesenheit von ECM waren ebenfalls signifikante Faktoren in der multivariablen Datenanalyse, nachdem sie in der univariaten Datenanalyse einen Trend ($p \leq 0,1$) aufwiesen.

Von den Prognose-Bewertungsziffern waren RADES II sowie NSCLC-RADES signifikante Prädiktoren der Überlebenszeit. NSCLC-RADES konnte jedoch nicht zwischen den Subgruppen mit mittlerem und niedrigem Risiko unterscheiden. Das DS-GPA sowie das GGS waren in der univariaten Datenanalyse keine signifikanten Prädiktoren der Überlebenszeit.

Prognose-Bewertungsziffern

Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA)

Das DS-GPA erwies sich in unserer Arbeit nicht als signifikante Prognose-Bewertungsziffer ($p = 0,22$). In einer Arbeit von Kress et al. (2013) wurden von den Autoren bei Patienten mit solitärer Hirnmetastasierung eines NSCLC und stereotaktischer Bestrahlung ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen des DS-GPA ausgemacht ($p = 0,32$) (65). In der Arbeit von Kress et al. (2013) befanden sich 68% aller Patienten in der Subgruppe mit 1,5-2,5 Punkten und wiesen eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten auf. In der ursprünglichen Arbeit

von Sperduto et al. (2010) lag die mediane Überlebenszeit in dieser Subgruppe bei 6,5 Monaten (4). Die Autoren folgerten daher, dass Patienten mit solitärer Hirnmetastasierung, die wegen der anderen für die Bildung der Subgruppen verantwortlichen Faktoren des DS-GPA (Alter, ECM, KI) in prognostisch schlechtere Subgruppen eingeordnet wurden, eine längere Überlebenszeit aufweisen könnten. Es scheint also möglich, dass eine Heterogenität innerhalb der Subgruppen des DS-GPA besteht, was bei Patienten zu Fehlern in der Prognoseeinschätzung führen kann (65).

In einer Arbeit von Zairi et al. (2014) war das DS-GPA in der univariaten Datenanalyse signifikant, in der multivariablen Datenanalyse konnte jedoch nur für die RPA eine Signifikanz bestätigt werden. Auch hier war die Mehrheit der Patienten in der Subgruppe von 1,5-2,5 Punkten (61,8%) und hatte eine solitäre Hirnmetastasierung (82%) (66).

In unserer Arbeit waren 58,9% der Patienten in der Subgruppe mit 1,5-2,5 Punkten und hatten eine mediane Überlebenszeit von 6,7 Monaten. Die Mehrheit der Patienten (61,1%) war wegen einer solitären Hirnmetastase in Behandlung, sodass Parallelen zu der Argumentation von Kress et al. (2013) gezogen werden können (65). Unsere Arbeit lieferte jedoch keine so lange mediane Überlebenszeit für die Subgruppe von 1,5-2,5 Punkten wie die Arbeit von Kress et al. (2013). Weiterhin konnten für die Subgruppen mit 3 und 3,5-4 Punkten die hohen medianen Überlebenszeiten von 11,3 Monaten und 14,8 Monaten der Arbeit von Sperduto et al. (2010) nicht bestätigt werden (4). In unserer Arbeit lagen die Überlebenszeiten für diese Subgruppen bei 5 Monaten und 8,9 Monaten. Damit hatte die Subgruppe mit 1,5-2,5 Punkten sogar eine längere mediane Überlebenszeit als die Subgruppe mit 3 Punkten. Ein Grund dafür könnte die geringe Anzahl an Patienten in der Subgruppe mit 3 (zehn Patienten, 11,1%) und 3,5-4 Punkten (zwei Patienten, 2,2%) in unserer Arbeit sein. Rodrigues et al. (2013) wiesen in einer Übersichtsarbeit ebenfalls darauf hin, dass beim GPA nur ein relativ kleiner Anteil der untersuchten Patienten in die Subgruppen mit guter Prognose eingeteilt werden, sodass eventuell keine ausreichende Patientenzahl für eine statistisch ausreichende Trennschärfe erreicht wird (54).

Andere Studien betrachten das DS-GPA als eine valide Prognose-Bewertungsziffer für Patienten, die stereotaktisch behandelt werden (67, 68). Im Gegensatz zu unserer Arbeit jedoch hatte die Mehrheit der Patienten in den Arbeiten von Likhacheva et al. (2012) sowie von Yamamoto et al. (2013) mehrere Hirnmetastasen. Mögliche Abweichungen in unserer Arbeit können sich demzufolge wie oben beschrieben durch

die geringe Patientenzahl sowie durch Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven erklären lassen.

Golden Grading System (GGS)

Das GGS war in unserer Arbeit keine signifikante Prognose-Bewertungsziffer ($p = 0,113$). Die medianen Überlebenszeiten waren in unserer Arbeit deutlich kürzer als in der ursprünglichen Arbeit von Golden et al. (2008) (1). Zudem konnte kein Unterschied zwischen den Subgruppen mit 0 und 1 Punkt ausgemacht werden. Die mediane Überlebenszeit für diese beiden Subgruppen betrug in unserer Arbeit 6,2 Monate und 6,7 Monate, während sie bei Golden et al. (2008) für Hirnmetastasen des Lungenkarzinoms bei 20,6 Monaten und 16,9 Monaten lag. In einer Arbeit von Nieder et al. (2009) wurde das GGS bei Patienten analysiert, die mit einer WBRT mit oder ohne SRS oder Resektion behandelt wurden. Es konnte gezeigt werden, dass das GGS auch innerhalb der beiden Subgruppen mit 1 und 2 Punkten keine signifikanten Unterschiede in der medianen Überlebenszeit darstellen konnte. Die medianen Überlebenszeiten betragen in der Arbeit von Nieder et al. (2009) für die Subgruppen mit 1 und 2 Punkten 2,3 Monate und 2,1 Monate (69). In unserer Arbeit lag die mediane Überlebenszeit für diese Subgruppen bei 6,7 Monaten bzw. 4,4 Monaten.

RADES II und NSCLC-RADES

In der univariaten Datenanalyse waren die Prognose-Bewertungsziffern RADES II sowie NSCLC-RADES signifikant ($p = 0,001$ und $p = 0,002$). Für die Subgruppen A, B und C von RADES II betrug die mediane Überlebenszeit 1,3 Monate, 4,1 Monate sowie 8,9 Monate. Für die Subgruppen A, B und C von NSCLC-RADES betrug die mediane Überlebenszeit 3 Monate, 10,8 Monate sowie 5,2 Monate. Während RADES II signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen zeigte, war NSCLC-RADES zwar signifikant, konnte jedoch keine guten Ergebnisse für die Subgruppen mit mittlerem (B) und niedrigem Risiko (C) liefern. Im Gegenteil, in unserem Patientenkollektiv hatten Patienten in Subgruppe B mit mittlerem Risiko eine deutlich längere mediane Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten in Subgruppe C mit niedrigem Risiko. Dies lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass NSCLC-RADES das Geschlecht als Faktor für die Bildung der Subgruppen benutzt, was in unserem Patientenkollektiv kein signifikanter Faktor für die Überlebenszeit war.

Die 6-Monats-Überlebensrate lag in unserer Arbeit für RADES II für Subgruppe A bei 14,3%, für Subgruppe B bei 37,5% und für Subgruppe C bei 62%. Dies steht in Einklang mit den Resultaten der Autoren, bei denen die 6-Monats-Überlebensraten für die Subgruppen A, B und C 9%, 41% und 78% betragen (2). Für NSCLC-RADES lag die 6-Monats-Überlebensrate in unserer Arbeit für Subgruppe A bei 34,7%, für Subgruppe B bei 67% und für Subgruppe C bei 45,5% und unterschied sich damit deutlich von den Ergebnissen der Autoren, deren 6-Monats-Überlebensraten in der Testgruppe für A, B und C jeweils 9%, 54% und 79% betragen (3).

RADES II war in unserer Arbeit die präziseste Prognose-Bewertungsziffer und lieferte für unser Patientenkollektiv ein besseres Ergebnis als die später entwickelte Prognose-Bewertungsziffer NSCLC-RADES, die trotz Signifikanz für die Subgruppen B und C keine guten Resultate bezüglich der medianen Überlebenszeit erzielen konnte.

Vergleich

Die Prognose-Bewertungsziffern unterscheiden sich trotz teilweise identischer Faktoren im Hinblick auf die Gewichtung, das initial untersuchte Patientenkollektiv sowie die Bildung der Subgruppen deutlich voneinander. Während die beiden Arbeiten von Rades et al. (2011 und 2013) die Faktoren nach Einflussstärke gewichten, vergeben DS-GPA und GGS für jeden Faktor die gleichen Punktwerte. Dieses System ist leichter einprägsam und unkompliziert, setzt die Gewichtung der Faktoren jedoch nicht in Relation zueinander und erscheint starrer.

Dabei ist bei unserem Patientenkollektiv vor allem zu beachten, dass der KI sowie das Vorhandensein von ECM signifikante prognostische Faktoren in der multivariablen Datenanalyse waren und insbesondere die Prognose-Bewertungsziffern RADES II und NSCLC-RADES diese Faktoren deutlich stärker gewichten als das DS-GPA und das GGS. Der KI ist im GGS mit 0 oder 1 Punkt ($< 70\%$ versus $\geq 70\%$) und im DS-GPA mit 0, 0,5 oder 1 Punkt ($< 70\%$, 70-80%, 90-100%) repräsentiert, während NSCLC-RADES 1 oder 5 ($< 70\%$ oder $\geq 70\%$) und RADES II 1, 5 oder 7 Punkte ($< 70\%$, 70% oder $> 70\%$) vergeben. Ähnlich verhält es sich für das Vorhandensein von ECM, das für DS-GPA und GGS mit 0 oder 1 Punkt, für RADES II und NSCLC-RADES jedoch mit 6 (nein) oder 3 (ja) und mit 5 (nein) oder 2 (ja) Punkten bewertet wird.

Zudem muss das Patientenkollektiv genauer betrachtet werden: In unserer Datenanalyse untersuchten wir eine sehr homogene Gruppe von Patienten mit neu aufgetretenen Hirnmetastasen des NSCLC. Die Patienten durften keine vorherige

WBRT oder chirurgische Resektion der Hirnmetastasen gehabt haben. Diese Konstellation ist bei den ursprünglichen Publikationen der Prognose-Bewertungsziffern nicht gegeben. Die Prognose-Bewertungsziffer NSCLC-RADES wurde an einer Patientenpopulation entwickelt, die eine alleinige WBRT erhielt (3). Die Autoren von RADES II schlossen Patienten ein, die in der Mehrheit mittels alleiniger WBRT, insgesamt jedoch mittels SRS, einer Kombination aus WBRT und SRS oder einer chirurgischen Resektion behandelt werden konnten (2). Ähnlich ist die Arbeit von Sperduto et al. (2010) zum DS-GPA, die nahezu alle Behandlungsmöglichkeiten einschloss: WBRT, SRS, WBRT plus SRS, eine chirurgische Resektion plus SRS, eine chirurgische Resektion plus WBRT und eine chirurgische Resektion plus WBRT und SRS (52). Einzig das GGS ist an einer ähnlichen Patientenpopulation wie in unserer Arbeit erhoben worden, hier wurde die Mehrheit der Patienten (77%) mittels SRS behandelt, die übrigen 23% mittels SRS plus WBRT. Zudem wurden Patienten mit einer chirurgischen Resektion der Hirnmetastasen wie in unserer Arbeit ausgeschlossen (1). Das DS-GPA konnte für Patienten mit alleiniger SRS in der oben erwähnten Arbeit von Likhacheva et al. (2012) validiert werden (67). RADES II und NSCLC-RADES konnten jedoch bisher nicht für ein Patientenkollektiv mit alleiniger stereotaktischer Bestrahlung von Hirnmetastasen des NSCLC durch andere Studien validiert werden (54). Auch für das GGS wurden noch keine Validierungen veröffentlicht (54).

Die untersuchten Prognose-Bewertungsziffern unterscheiden sich ebenfalls in ihrem Studiendesign. Während RADES II und NSCLC-RADES die Patientenpopulation nach Punktevergabe in drei Subgruppen (A, B, C) unterteilen, werden bei DS-GPA und GGS vier Subgruppen gebildet. Auch dies kann einen Einfluss auf die statistischen Ergebnisse haben.

In einem statistischen Vergleich mehrerer Prognose-Bewertungsziffern von Rodrigues et al. (2013) und einer Übersichtsarbeit aus dem gleichen Jahr konnte gezeigt werden, dass sowohl DS-GPA als auch RADES II aus einem großen Patientenkollektiv gebildet wurden und balancierte Subgruppenproportionen besitzen (54, 70). Das GPA hat jedoch den Nachteil, dass wie oben erwähnt nur geringe Patientenzahlen in den Subgruppen mit guter Prognose gebildet werden (54, 70). GGS und RADES II dagegen wiesen die höchste Genauigkeit für Patienten mit hohem Risiko (GGS) und niedrigem Risiko (RADES II) auf, konnten jedoch nicht ausreichend validiert werden (54). Die Autoren forderten weitere statistische Testungen, damit Prognose-Bewertungsziffern auf ihre Stärken hin analysiert werden (70). Letztlich kamen sie zu dem Schluss, dass

keine Prognose-Bewertungsziffer als die beste heraussticht, bislang jedoch die RPA im klinischen Alltag die vorherrschende Prognose-Bewertungsziffer ist und am häufigsten validiert wurde (54, 70).

In unserer Arbeit war RADES II die präziseste Prognose-Bewertungsziffer. Wir empfehlen deshalb, diese in zukünftigen prospektiven Studien zu validieren.

Tumorhistologie

In unserer Arbeit war die Tumorhistologie in der univariaten und multivariablen Datenanalyse ein signifikanter Prädiktor für die Überlebenszeit ($p = 0,016$ und $p = 0,002$). Patienten mit einem Adenokarzinom hatten mit 7,8 Monaten die längste mediane Überlebenszeit. Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom überlebten im Median 3,9 Monate und Patienten mit einem großzelligen Karzinom 1,2 Monate. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen von Kuremsky et al. (2013), welche ebenfalls für Patienten mit einem Adenokarzinom die längste Überlebenszeit mit im Median 10,2 Monaten und für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom die geringste Überlebenszeit mit im Median 5,4 Monaten ($p = 0,008$) festgestellt haben. Hier wurden auch Patienten mit einem SCLC eingeschlossen, die eine mediane Überlebenszeit von 5,9 Monaten hatten. Patienten mit einem NSCLC und vorheriger WBRT wurden ausgeschlossen, Patienten mit einem SCLC und prophylaktischer WBRT jedoch eingeschlossen. 23% der Patienten hatten eine vorherige chirurgische Versorgung der Hirnmetastasen (58). Die Autoren schlugen zwei mögliche Erklärungsansätze für diese Ergebnisse vor. Zum einen könnten Plattenepithelkarzinome später in der Krankheitsgeschichte diagnostiziert worden sein, sodass es zum Diagnosezeitpunkt bereits zu einer lymphatischen oder hämatogenen Metastasierung gekommen war. Zum anderen könnten sich systemische Therapien für das Adenokarzinom, bei dem Mutationen des EGFR und des EML-4ALK häufiger vorkommen als bei dem Plattenepithelkarzinom, mit der Nutzung von Tyrosinkinaseinhibitoren verbessert haben und dadurch zu einer längeren Überlebenszeit geführt haben (20, 21). Zur Prüfung dieser Hypothese analysierten Kuremsky et al. (2013) das Outcome für Patienten, welche in ihrem Patientenkollektiv vor und nach 2005 behandelt wurden, also zur Zeit des Beginns von Therapien mit Tyrosinkinaseinhibitoren. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (58). Hier muss jedoch das retrospektive Studiendesign kritisiert werden.

In unserer Studie wurden einige Patienten unter anderem auch mit Tyrosinkinaseinhibitoren behandelt, eine statistische Datenanalyse der Chemotherapeutika und der genauen Behandlungsschemata war jedoch nicht Ziel der Arbeit. Weitere prospektive Studien über die Wirksamkeit von Tyrosinkinaseinhibitoren sowie von unterschiedlichen Behandlungsschemata, insbesondere im Hinblick auf den histologischen Subtyp, sind in Zukunft nötig.

In einer Studie von Bowden et al. (2015) hatten Patienten mit einem Adenokarzinom und einem großzelligen Karzinom eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom eine mediane Überlebenszeit von 5 Monaten (59). Hier wurden alle Patienten mittels SRS behandelt, 52% der Patienten mittels vorheriger WBRT und 12% der Patienten mittels vorheriger chirurgischer Resektion. Für die lange Überlebenszeit bei Patienten mit einem großzelligen Karzinom wurde jedoch keine Erklärung gefunden. Diese wurde in unserer Arbeit und in anderen Studien nicht beobachtet (71). Auch Guo et al. (2012) berichteten über eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit einem Adenokarzinom und schlugen den histologischen Subtyp des NSCLC als zukünftigen Prognosefaktor für Patienten mit Hirnmetastasen vor. In ihrer Studie betrug die mediane Überlebenszeit für Patienten mit einem Adenokarzinom 6,2 Monate, für Patienten mit einem großzelligen Karzinom 4,1 Monate und für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom 4,2 Monate. Es wurden nur 34% der Patienten stereotaktisch bestrahlt, 88% der Patienten erhielten eine WBRT und 25% der Patienten wurden operativ versorgt (71). In einer mit unserer Studie vergleichbaren Arbeit von Zairi et al. (2014), in der Patienten stereotaktisch bestrahlt wurden und sich keine WBRT oder operative Versorgung anschloss, konnte für den histologischen Subtyp des NSCLC kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit und die Tumorkontrolle festgestellt werden (66). Die Autoren argumentierten in ihrer Arbeit, dass die Ergebnisse von Kuremsky et al. (2013) beeinflusst wurden, weil Patienten mit einem SCLC eingeschlossen wurden und Patienten mit einer vorherigen prophylaktischen WBRT bei einem SCLC oder Patienten mit einer vorherigen chirurgischen Resektion nicht ausgeschlossen wurden (66). Dies lässt sich auch auf die Arbeiten von Guo et al. (2012) und Bowden et al. (2015) übertragen, in denen Patienten mit einem SCLC zwar ausgeschlossen wurden, Patienten jedoch unterschiedlich behandelt wurden (WBRT, SRS, chirurgische Resektion) (59, 71).

Zusammenfassend stehen unsere Ergebnisse in Einklang mit einem Großteil der Literatur. Dem histologischen Subtyp eines NSCLC und damit einhergehenden molekularen Faktoren muss in Zukunft mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden (58).

Tumorvolumen und Anzahl der Metastasen

In der univariaten Datenanalyse wies das Tumorvolumen in einer Dichotomisierung am Median einen Trend auf. Patienten mit einem Volumen unterhalb des Medians überlebten 6,5 Monate und Patienten mit einem Volumen oberhalb des Medians überlebten 3,5 Monate ($p = 0,078$). Wurde der Cut-Off-Wert wie in vergleichbaren Studien bei 5 cm^3 gesetzt (59, 72), so war das Volumen in der univariaten Datenanalyse signifikant ($p = 0,026$). Patienten mit einem Volumen $< 5 \text{ cm}^3$ überlebten im Median 6,2 Monate und Patienten mit einem Median $\geq 5 \text{ cm}^3$ überlebten 2,4 Monate. In der multivariablen Datenanalyse konnte für das Gesamtvolumen keine Signifikanz festgestellt werden. Die Anzahl der Hirnmetastasen mit einem Vergleich zwischen solitärer (1) und multipler (2-5) Hirnmetastasierung zeigte in unserer Arbeit in der univariaten Datenanalyse keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ($p = 0,41$).

Während einige Studien zeigen, dass das Tumorvolumen scheinbar einen wichtigeren Prognosefaktor darstellt als die Anzahl der Hirnmetastasen (59, 60, 72, 73), konnte in anderen Studien eine Signifikanz für die Anzahl der Hirnmetastasen festgestellt werden (74, 75). In einer Arbeit von Likhacheva et al. (2013) war das Tumorvolumen ein starker Prognosefaktor, während die Anzahl der Hirnmetastasen nicht signifikant war. Die Autoren schlugen vor, die Bedeutung der Anzahl der Hirnmetastasen neu zu bewerten und eine grundsätzliche palliative WBRT bei Patienten mit mehr als vier Hirnmetastasen zu überdenken (60). Motta et al. (2011) folgerten sogar, dass bei Patienten mit einem guten Allgemeinzustand und kontrollierter systemischer Erkrankung das Tumorvolumen den stärksten Faktor für die Indikation einer SRS als Erstlinientherapie darstellt (72). In einer Studie von Mariya et al. (2010) hatten die meisten Langzeitüberlebenden eines NSCLC mit einer SRS eine solitäre Hirnmetastasierung (87%). Zudem war die Anzahl der Hirnmetastasen in der univariaten und multivariablen Datenanalyse ein signifikanter Prognosefaktor für die Überlebenszeit (75). Eine Studie von Flannery et al. (2008) zeigte eine mediane Überlebenszeit von 18 Monaten und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 21% bei Patienten mit solitärer Hirnmetastasierung eines NSCLC und einer SRS. In dieser Arbeit lag der mediane KI jedoch bei 90% und es wurden nur 42 Patienten

eingeschlossen (74). Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit der Existenz eines oligometastasierten Zustands.

In unserer Arbeit schien das Tumolvolumen aussagekräftiger als die Anzahl der Hirnmetastasen zu sein. Dass das Volumen in unserer Arbeit nur einen Trend bei einer Dichotomisierung am Median und bei einem Cut-Off-Wert von 5 cm^3 eine Signifikanz aufwies, kann damit zusammenhängen, dass die Patientenzahl zu gering ausgefallen ist und dass wir das PTV, andere Studien jedoch das reine Tumolvolumen für Berechnungen benutzt haben. Da in unserer Arbeit für jede Hirnmetastase ein Sicherheitsabstand von 1-2 mm gebildet wurde, kam es zu größeren Volumina, die Proportionen jedoch bleiben ebenso wie die statistischen Berechnungen die gleichen. Probleme kann es jedoch bei der Wahl von Cut-Off-Werten geben, wenn diese in anderen Studien für die reinen Tumorumfänge gebildet werden.

Zudem muss die statistisch geschickte Wahl ebenjener Cut-Off-Werte kritisch hinterfragt werden. Andere Studien definierten den Cut-Off-Wert bei 2 cm^3 , 3 cm^3 (60) oder bei 5 cm^3 (59, 72); außerdem wurden Analysen zum Cut-Off-Wert durchgeführt, um optimale statistische Ergebnisse zu erzielen (73). Die Implementierung eines definierten Grenzwerts für das Tumolvolumen könnte dazu beitragen, die Vergleichbarkeit der Studien zu diesem Thema zu verbessern und unsere Ergebnisse objektiver zu machen.

Extrakranielle Metastasen (ECM)

Patienten mit ECM hatten mit 5 Monaten eine kürzere mediane Überlebenszeit als Patienten ohne ECM, die eine mediane Überlebenszeit von 7 Monaten hatten. In der univariaten Datenanalyse war ein Trend zu beobachten ($p = 0,076$), der sich in der multivariablen Datenanalyse bestätigen ließ ($p = 0,027$). Dies steht in Einklang mit vergleichbaren Arbeiten; zudem ist das Vorhandensein von ECM in allen untersuchten Prognose-Bewertungsziffern ein Faktor für die Bildung (1, 3, 4, 53, 58, 73, 76).

In einer Arbeit von Gerdan et al. (2014) konnte gezeigt werden, dass neben dem Vorhandensein von ECM auch die Anzahl der beteiligten Organsysteme wichtig für die Prognoseabschätzung ist (77). Es wurden Patienten mit einem NSCLC, die mittels WBRT behandelt wurden, eingeschlossen. Dabei hatten Patienten mit nur einem betroffenen Organsystem eine längere Überlebenszeit als Patienten mit zwei oder mehr betroffenen Organsystemen. Zwischen den am häufigsten betroffenen Organen Lunge, Knochen und einer Zusammenfassung unter anderen Organsystemen gab es jedoch

keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenszeit (77). Diese Erkenntnisse müssen - wie von den Autoren angemerkt - in weiteren prospektiven Studien validiert werden. Dann könnte abgeschätzt werden, ob eine Bildung von Subgruppen und eine Änderung bestehender Prognose-Bewertungsziffern nötig und sinnvoll ist.

Alter und Geschlecht

Das Patientenalter und das Geschlecht waren in der univariaten Datenanalyse keine prädiktiven Faktoren für die Überlebenszeit ($p = 0,65$ und $p = 0,42$).

Auch bei den Autoren von NSCLC-RADES war das Alter in einer homogenen NSCLC Patientenpopulation in der multivariablen Datenanalyse kein signifikanter Prädiktor für die Überlebenszeit und wurde nicht in die Prognose-Bewertungsziffer aufgenommen. Gleichzeitig ist NSCLC-RADES die einzige Prognose-Bewertungsziffer, die das Geschlecht der Patienten erfasst. Dabei haben weibliche Patienten eine signifikant längere Überlebenszeit als männliche Patienten (3). Die anderen untersuchten Prognose-Bewertungsziffern GGS, DS-GPA und RADES II nutzen das Alter, nicht aber das Geschlecht als Faktor für die Bildung der Prognose-Bewertungsziffer.

Mehrere Studien beschäftigten sich mit dem Patientenalter und dem Geschlecht, dabei konnten jedoch keine einheitlichen Ergebnisse gefunden werden (3, 58, 59, 66, 73). Ob das Alter einen prädiktiven Wert hat, scheint somit nicht endgültig geklärt zu sein.

In Studien, in denen das Geschlecht signifikant war, konnte ein Überlebensvorteil für weibliche Patienten festgestellt werden (3, 59, 73). Dies könnte möglicherweise mit den histologischen Subtypen des NSCLC in Zusammenhang stehen: Frauen und Nichtraucher erkranken öfter an einem Adenokarzinom (13), welches in unserer Arbeit von allen histologischen Subtypen die längste Überlebenszeit aufwies. Unsere Theorie konnte in unserer Arbeit nicht bestätigt werden; wir regen prospektive Studien an, die diesem Sachverhalt nachgehen.

Karnofsky-Index (KI)

In der univariaten Datenanalyse wies der KI einen Trend auf ($p = 0,09$), in der multivariablen Datenanalyse war der KI ein signifikanter Prädiktor für die Überlebenszeit bei Patienten mit Hirnmetastasen des NSCLC ($p = 0,042$). Trotz der Signifikanz bestanden Unstimmigkeiten in Bezug auf die HR. Patienten mit einem KI von 70% hatten in unserer Arbeit eine niedrigere HR (1,09) als Patienten mit einem KI von 80% (1,84) und einem KI von 90% (1,81). Zudem konnte kein Unterschied zwischen den

oben erwähnten Patienten mit einem KI von 80% und 90% in Bezug auf die HR ausgemacht werden. In vergleichbaren Arbeiten war der KI ebenfalls ein signifikanter Prädiktor für die Überlebenszeit (59, 66, 73) und wird in vielen Prognose-Bewertungsziffern als Faktor für die Bildung genutzt, so auch in den in unserer Arbeit erhobenen Prognose-Bewertungsziffern.

In unserem Patientenkollektiv gab es Unstimmigkeiten bezüglich der HR, was mehrere Gründe haben kann: Der KI ist ein objektiver Index, der jedoch subjektiven Einschätzungen der behandelnden Ärzte unterliegt, die sich nicht komplett verhindern lassen. Zudem musste der KI bei einigen Patienten aus Anamnesebögen und den Angaben zum Pflegeaufwand abgeschätzt werden. Dies kann unsererseits zu subjektiven Einschätzungen und eventuellen Missinterpretationen geführt haben. Zuletzt kann es auch durch die geringe Größe des untersuchten Patientenkollektivs zu Ungenauigkeiten in unseren Ergebnissen gekommen sein.

Vorherige Lungen- oder Lungenteilresektion

In vergleichbaren Arbeiten wurde eine chirurgische Resektion des Primärtumors nicht diskutiert. Wir wollten diesen Faktor analysieren, da er in Zusammenhang mit dem Status des Primärtumors (kontrolliert versus unkontrolliert) steht, jedoch deutlich einfacher und objektiver zu erfassen ist. In einer Arbeit von Likhacheva et al. (2013) waren bei Patienten mit Hirnmetastasierung und einer SRS ein aktiver Primärtumor sowie die extrakranielle Krankheitsaktivität die wichtigsten Risikofaktoren für eine erneute Hirnmetastasierung außerhalb des Bestrahlungsgebiets. Ein aktiver Primärtumor kann eine weitere Hirnmetastasierung begünstigen und somit zu einer Verschlechterung der Hirnfunktion und einer Verkürzung der Überlebenszeit führen (60). Kann der Primärtumor nicht operiert oder ausreichend kontrolliert werden, verschlechtert sich somit die Prognose für den Patienten. Dafür sprechen auch die Ergebnisse unserer Arbeit: Patienten mit einer vorherigen Lungen- oder Lungenteilresektion hatten in der univariaten Datenanalyse eine verlängerte Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten, die nicht operativ versorgt wurden ($p = 0,001$). Bei Patienten mit einer Lungen- oder Lungenteilresektion betrug die mediane Überlebenszeit 11,4 Monate, bei Patienten ohne operative Versorgung lag sie bei 4,1 Monaten. Obwohl die Resultate der univariaten Datenanalyse signifikant waren, konnte dieses Ergebnis in der multivariablen Datenanalyse nicht bestätigt werden. Zusammenfassend ist die operative Therapie des Primärtumors ein leicht zu

erfassender Faktor, der anhand des Primärtumors eine gewisse Aussage über die Prognose von Patienten treffen kann.

Behandlungsintervall und Synchronität

Das Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und dem Bestrahlungsbeginn wurde in einer Arbeit von Rades et al. (2008) erfasst und wird für die Bildung von RADES II genutzt (2, 78). In beiden Studien war dieses Zeitintervall in der multivariablen Datenanalyse ein signifikanter Faktor, in unserer Arbeit konnte in der univariaten Datenanalyse keine Signifikanz festgestellt werden ($p = 0,17$). Für die Synchronität ließ sich in der univariaten Datenanalyse ein Trend ausmachen ($p = 0,065$). Dieser bestätigte sich in der multivariablen Datenanalyse jedoch nicht.

Beide Intervalle erfassen die Zeit, die der Primärtumor zur Bildung von Hirnmetastasen braucht. Dabei könnte ein synchrones Auftreten von Hirnmetastasen für einen aggressiven Tumor sprechen, der schneller wächst und metastasiert und damit zu einer kürzeren Überlebenszeit führt (78). In den erwähnten Arbeiten wurden unterschiedliche Bezugspunkte gewählt. Während für die Bildung von RADES II ein Cut-Off-Wert von 6 Monaten implementiert wurde, rechnen dieselben Autoren in der oben erwähnten Studie mit einem Cut-Off-Wert von 18 Monaten (2, 78). Eine Einteilung wie in unserer Arbeit zeigte einen Trend hin zu einer längeren medianen Überlebenszeit bei Patienten, bei denen eine metachrone Hirnmetastasierung festgestellt wurde. Patienten mit einer metachronen Hirnmetastasierung hatten eine mediane Überlebenszeit von 8,5 Monaten, Patienten mit einer synchronen Hirnmetastasierung lebten im Median 5 Monate.

Die Synchronität und das Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose des NSCLC und dem Bestrahlungsbeginn waren in unserer Arbeit keine signifikanten Prädiktoren für die Überlebenszeit von Patienten mit Hirnmetastasen des NSCLC. Die Auswahl und Implementierung eines bestimmten Zeitintervalls ist unserer Meinung nach schwer objektivierbar und daher als prädiktiver Faktor für Prognose-Bewertungsziffern nur schwer zu erfassen.

Bestrahlungsschemata

Insgesamt wurden in unserer Arbeit 108 Metastasen (78,8%) mit einer SRS und 28 Metastasen (20,4%) mit einer FSRT behandelt. Das Bestrahlungsschema war in der univariaten Datenanalyse kein signifikanter Prädiktor für die mediane Überlebenszeit (p

= 0,84). Eine Dichotomisierung am Median nach der höchsten BED pro Patient war ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,52$).

Das optimale Dosierungs- und Fraktionierungsschema wird weiterhin diskutiert. Motta et al. (2011) berichten in ihrer Arbeit über einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dosis und der Überlebenszeit bei Patienten, die an einem zerebralen Progress verstorben sind (72). Rades et al. (2014) behandelten in ihrer Arbeit Patienten mit 1-3 Hirnmetastasen des NSCLC mittels SRS in zwei verschiedenen Dosierungen. Patienten wurden mit 15-18 Gy oder mit 20 Gy bestrahlt. Dabei konnte für 20 Gy eine bessere lokale Kontrolle in der Hirnregion der bestrahlten Metastase festgestellt werden, die Überlebenszeit wurde allerdings nicht beeinflusst (76). In einer weiteren Studie von Bowden et al. (2015) hatten Patienten, die mit einer Dosis von über 18 Gy bestrahlt wurden, ebenfalls einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten, die mit einer geringeren Dosis bestrahlt wurden (59). Eine SRS wurde in unserer Arbeit zum Großteil (90,7%) mit einer Dosis von 25,6 Gy durchgeführt und lag damit deutlich über der Dosis der oben erwähnten Studien.

Bestrahlungsindikation

Durch die Entwicklung und Verbesserung der stereotaktischen Bestrahlung scheint sich das Konzept der Behandlung von Hirnmetastasen zu verändern. Während für Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand ($KI < 70\%$) noch 2010 eine palliative WBRT empfohlen wurde (9), haben wir in unserer Arbeit Patienten mit einem KI von 50-100% behandelt. Bowden et al. (2015) verglichen in ihrer Arbeit die ersten fünf Jahre mit den letzten fünf Jahren der Patientenerfassung und stellten fest, dass in den letzten fünf Jahren bei mehr Patienten mit multipler Hirnmetastasierung und einem geringeren KI eine stereotaktische Bestrahlung vorgenommen wurde. Die Autoren sahen darin einen Paradigmenwechsel in der Behandlung von Hirnmetastasen. Patienten, die früher palliativ behandelt worden wären, können jetzt mit einer SRS behandelt werden. Dadurch kann es jedoch auch zu einer statistischen Verschlechterung der medianen Überlebenszeit aller Patienten kommen (59).

In einer Studie von Likhacheva et al. (2013) plädierten die Autoren ebenfalls dafür, das klinische Dogma, bei Patienten mit mehr als vier Hirnmetastasen grundsätzlich eine palliative WBRT durchzuführen, zu überdenken. Die historisch sehr schlechte Prognose für Patienten mit Hirnmetastasen führe dazu, dass die Nebenwirkungen einer WBRT mit Blick auf die vermeintlich kurze Überlebenszeit der Patienten vernachlässigt werden,

obwohl sich die Prognose der Patienten verbessere. Zudem sei heutzutage die genaue Erfassung von Hirnmetastasen durch hochauflösende Bildgebung bei Patienten durchführbar und ein Ausschluss okkulten Hirnmetastasen möglich. So könne in vielen Fällen auf eine palliative WBRT verzichtet werden (60).

In unserer Arbeit landete die Mehrheit der Patienten für die Prognose-Bewertungsziffern DS-GPA, GGS und NSCLC-RADES in den Subgruppen mit höherem Risiko, was dafür spricht, dass in unserer Studie eine große Anzahl an Patienten mit schlechterer Prognose behandelt wurde. Dies kann sich wie von Bowden et al. (2015) beschrieben auch auf die kürzere mediane Überlebenszeit in unserer Studie auswirken (59). Zudem verstarben zwei Patienten in unserer Studie während einer FSRT, was sich auch auf die mediane Überlebenszeit des Patientenkollektivs ausgewirkt hat.

Toxizität

In unserer Arbeit gab es acht Fälle akuter Toxizität (8,8%) mit Schweregraden von 1 bis 4 sowie ein Fall von milder chronischer Toxizität (1. Grades) in Form von Kopfschmerzen (1,1%). Die häufigste akute Nebenwirkung war das Auftreten fokalepileptischer Anfälle (3,3%). Diese Zahlen stehen in Einklang zu anderen Studien (65, 66, 72). Zairi et al. (2014) gaben in Ihrer Studie eine Komplikationsrate von 10,1% pro Patient und 7,8% pro behandeltem Tumor an; dabei hatten Patienten jedoch nur Nebenwirkungen 1. und 2. Grades (66). Motta et al. (2011) beobachteten Nebenwirkungen bei 8% der Patienten (72) und Kress et al. (2013) bei 6% der Patienten (65).

Eine Erfassung der Nebenwirkungen erwies sich jedoch teilweise als problematisch. Zum einen wurde kein objektivierbarer Score wie der CTCAE erhoben, sodass die Nebenwirkungen retrospektiv eingeschätzt werden mussten (62). Zum anderen konnte nicht immer klar zwischen einer radiogenen Nebenwirkung und einem möglichen Progress der Hirnmetastasierung unterschieden werden. Nachsorgedaten konnten zudem nicht von allen Patienten lückenlos erfasst werden. Hier konnte nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob es bei diesen Patienten zu radiogenen Nebenwirkungen kam.

Zusammenfassung

Statistisch signifikante positive Prädiktoren für die Überlebenszeit waren in unserer Arbeit in der univariaten Datenanalyse ein niedriges Stadium nach UICC zum

Diagnosezeitpunkt des NSCLC, ein Adenokarzinom als histologischer Subtyp, eine vorherige Lungen- oder Lungenteilresektion und ein niedriges Gesamtvolumen der Hirnmetastasen. In der multivariablen Datenanalyse blieb das Adenokarzinom als histologischer Subtyp ein signifikanter Faktor. Ein höherer Karnofsky-Index (KI) sowie die Abwesenheit von extrakraniellen Metastasen (ECM) waren ebenfalls signifikante Faktoren in der multivariablen Datenanalyse.

Von den erhobenen Prognose-Bewertungsziffern hat RADES II die besten Ergebnisse für eine mit SRS oder FSRT behandelte Patientenpopulation mit Hirnmetastasen des NSCLC gezeigt. Wir empfehlen deshalb, diese in zukünftigen prospektiven Studien zu validieren. Wir schlagen zudem den histologischen Subtyp als prognostischen Faktor für eine neue oder weiterentwickelte Prognose-Bewertungsziffer vor.

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

BED	-	Biologisch effektive Dosis
BS-BM	-	Basic Score for Brain Metastases (56)
CI	-	Konfidenzintervall (confidence interval)
CT	-	Computertomographie
CTCAE	-	Common Terminology Criteria of Adverse Events
DNS	-	Desoxyribonukleinsäure
DS-GPA	-	Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment (4)
ECM	-	Extrakranielle Metastasen (extracranial metastases)
EGFR	-	Epidermal Growth Factor Receptor Gene
EML-4ALK	-	Microtubule-associated Protein-like 4 anaplastic-lymphoma-kinase
FSRT	-	Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie
GGG	-	Golden Grading System (1)
GPA	-	Graded Prognostic Assessment (52)
GTV	-	Gross Tumor Volume
Gy	-	Gray
HR	-	Hazard Ratio
IARC	-	International Agency of Research on Cancer

IASLC	-	International Association for the Study of Lung Cancer
KI	-	Karnofsky-Index
LQ	-	Linear-quadratisches Modell
MRT	-	Magnetresonanztomographie
NSCLC	-	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
NSCLC-RADES	-	Prognose-Bewertungsziffer nach Rades et al. (2013) (3)
PET-CT	-	Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie
PTV	-	Planning Target Volume
RADES I	-	Prognose-Bewertungsziffer nach Rades et al.(2008) (53)
RADES II	-	Prognose-Bewertungsziffer nach Rades et al.(2011) (2)
RPA	-	Recursive Partitioning Analysis (51)
SCLC	-	Kleinzelliges Lungenkarzinom (small cell lung cancer)
SIR	-	Score Index for Radiosurgery in Brain Metastases (55)
SRS	-	Stereotaktische Radiochirurgie (stereotactic radiosurgery)
TNM	-	Tumor, Node and Metastasis Staging Klassifikation
UICC	-	International Union against Cancer
WBRT	-	Ganzhirnstrahlentherapie (whole brain radiotherapy)
ZNS	-	Zentrales Nervensystem

Literaturverzeichnis

- 1 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.
- 2 Rades D, Dziggel L, Haatanen T, Veninga T, Lohynska R, Dunst J, Schild SE. Scoring systems to estimate intracerebral control and survival rates of patients irradiated for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(4):1122-7.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage. (Abgerufen am 01.09.2015 von: <http://www.krebsdaten.de/abfrage>).
- 6 Todesursachen in Deutschland. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt. 2014; Fachserie 12 (Reihe 4).
- 7 Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Brennan P, Darby SC, Forastiere F, Fortes C, Gaborieau V, Gerken M, Gonzales CA, Jockel KH, Kreuzer M, Merletti F, Nyberg F, Pershagen G, Pohlmann H, Rosch F, Whitley E, Wichmann HE, Zambon P. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer.* 2001;91(6):876-87.
- 8 International Agency for Research on Cancer (IARC). Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon: World Health Organization. 2004.
- 9 Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann KM, Ficker JH, Freitag L, Lubbe AS, Reinhold T, Spath-Schwalbe E, Ukena D, Wickert M, Wolf M, Andreas S, Auberger T, Baum RP, Baysal B, Beuth J, Bickeboller H, Bocking A, Bohle RM, Bruske I, Burghuber O, Dickgreber N, Diederich S, Dienemann H, Eberhardt W, Eggeling S, Fink T, Fischer B, Franke M, Friedel G, Gauler T, Gutz S, Hautmann H, Hellmann A, Hellwig D, Herth F, Heussel CP, Hilbe W, Hoffmeyer F, Horneber M, Huber RM, Hubner J, Kauczor HU, Kirchbacher K, Kirsten D, Kraus T, Lang SM, Martens U, Mohn-Staudner A, Muller KM, Muller-Nordhorn J, Nowak D, Ochmann U, Passlick B, Petersen I, Pirker R, Pokrajac B, Reck M, Riha S, Rube C, Schmittel A, Schonfeld N, Schutte W, Serke M, Stamatis G, Steingraber M, Steins M, Stoelben E, Swoboda L, Teschler H, Tessen HW, Weber M, Werner A, Wichmann HE, Irlinger Wimmer E, Witt C, Worth H, Deutsche Gesellschaft

fur Pneumologie und Beatmungsmedizin und die Deutsche K. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. *Pneumologie*. 2010;64 Suppl 2:e1-164.

10 Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Deo H, Falk R, Forastiere F, Hakama M, Heid I, Kreienbrock L, Kreuzer M, Lagarde F, Makelainen I, Muirhead C, Oberaigner W, Pershagen G, Ruano-Ravina A, Ruosteenoja E, Rosario AS, Tirmarche M, Tomasek L, Whitley E, Wichmann HE, Doll R. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005;330(7485):223.

11 Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 2002;287(9):1132-41.

12 Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001;18(6):1059-68.

13 Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jockel KH, Johnen G, Pohlabeln H, Olsson A, Ahrens W, Gross IM, Bruske I, Wichmann HE, Merletti F, Richiardi L, Simonato L, Fortes C, Siemiatycki J, Parent ME, Consonni D, Landi MT, Caporaso N, Zaridze D, Cassidy A, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Stucker I, Fabianova E, Dumitru RS, Bencko V, Foretova L, Janout V, Rudin CM, Brennan P, Boffetta P, Straif K, Bruning T. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer*. 2012;131(5):1210-9.

14 Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer*. 2014;84(1):13-22.

15 Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.

16 Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bando S, Tadokoro A, Ishii T, Dobashi H, Matsunaga T. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):197-223.

17 Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin*. 2003;21(1):1-23, vii.

18 Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P. The new tumor, node, and metastasis staging system. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(1):44-51.

19 Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod C, Hrsg. Evaluation of chemotherapeutic agents. New York, NY: Columbia Univ Press; 1949. p.196.

- 20 Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, Majem M, Lopez-Vivanco G, Isla D, Provencio M, Insa A, Massuti B, Gonzalez-Larriba JL, Paz-Ares L, Bover I, Garcia-Campelo R, Moreno MA, Catot S, Rolfo C, Reguart N, Palmero R, Sanchez JM, Bastus R, Mayo C, Bertran-Alamillo J, Molina MA, Sanchez JJ, Taron M, Spanish Lung Cancer G. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(10):958-67.
- 21 Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, Yoshizawa A, Menju T, Nakayama E, Mino N, Iwakiri S, Sato K, Miyahara R, Okubo K, Manabe T, Date H. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(3):889-97.
- 22 Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-57.
- 23 Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F, Investigators P. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167-77.
- 24 Porta R, Sanchez-Torres JM, Paz-Ares L, Massuti B, Reguart N, Mayo C, Lianes P, Queralt C, Guillem V, Salinas P, Catot S, Isla D, Pradas A, Gurrpide A, de Castro J, Polo E, Puig T, Taron M, Colomer R, Rosell R. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J*. 2011;37(3):624-31.
- 25 Tian LJ, Zhuang HQ, Yuan ZY. A comparison between cyberknife and neurosurgery in solitary brain metastases from non-small cell lung cancer. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(10):2009-14.
- 26 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.
- 27 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. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):134-41.
- 28 Rades D, Huttenlocher S, Hornung D, Blanck O, Schild SE. Radiosurgery alone versus radiosurgery plus whole-brain irradiation for very few cerebral metastases from lung cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:931.

- 29 Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, Arbuckle RB, Swint JM, Shiu AS, Maor MH, Meyers CA. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1037-44.
- 30 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. *J Clin Oncol.* 2013;31(1):65-72.
- 31 Brown PD, Asher AL, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Barker FG, Deming RL, Burri S, Menard C, Chung C, Stieber VW, Pollock BE, Galanis E, Buckner JC, Jaeckle KA. A phase III randomized trial of whole brain radiation therapy (WBRT) in addition to radiosurgery (SRS) in patients with 1 to 3 brain metastases. *ASCO Annual Meeting: J Clin Oncol* 2015. p. suppl; abstr LBA4.
- 32 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev.* 1889;8(2):98-101.
- 33 Gupta GP, Massague J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell.* 2006;127(4):679-95.
- 34 Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995;13(1):8-10.
- 35 Salama JK, Schild SE. Radiation therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2015.
- 36 Lussier YA, Khodarev NN, Regan K, Corbin K, Li H, Ganai S, Khan SA, Gnerlich JL, Darga TE, Fan H, Karpenko O, Paty PB, Posner MC, Chmura SJ, Hellman S, Ferguson MK, Weichselbaum RR. Oligo- and polymetastatic progression in lung metastasis(es) patients is associated with specific microRNAs. *PLoS One.* 2012;7(12):e50141.
- 37 Wuttig D, Baier B, Fuessel S, Meinhardt M, Herr A, Hoefling C, Toma M, Grimm MO, Meye A, Rolle A, Wirth MP. Gene signatures of pulmonary metastases of renal cell carcinoma reflect the disease-free interval and the number of metastases per patient. *Int J Cancer.* 2009;125(2):474-82.
- 38 Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* 1951;102(4):316-9.
- 39 Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1983;46(9):797-803.

- 40 Deinsberger R. Stereotaktische Radiochirurgie mit dem Linearbeschleuniger. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*. 2003;4(3):16-20.
- 41 Fahrig A, Ganslandt O, Lambrecht U, Grabenbauer G, Kleinert G, Sauer R, Hamm K. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases--results from three different dose concepts. *Strahlenther Onkol*. 2007;183(11):625-30.
- 42 Song CW, Kim MS, Cho LC, Dusenbery K, Sperduto PW. Radiobiological basis of SBRT and SRS. *Int J Clin Oncol*. 2014;19(4):570-8.
- 43 Steel GG, McMillan TJ, Peacock JH. The 5Rs of radiobiology. *Int J Radiat Biol*. 1989;56(6):1045-8.
- 44 Withers HR. The four R's of radiotherapy. New York: Academic Press. 1975;5(Advances in Radiation Biology):241-71.
- 45 Oermann EK, Kress MA, Todd JV, Collins BT, Hoffman R, Chaudhry H, Collins SP, Morris D, Ewend MG. The impact of radiosurgery fractionation and tumor radiobiology on the local control of brain metastases. *J Neurosurg*. 2013;119(5):1131-8.
- 46 Lee Y, Auh SL, Wang Y, Burnette B, Wang Y, Meng Y, Beckett M, Sharma R, Chin R, Tu T, Weichselbaum RR, Fu YX. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood*. 2009;114(3):589-95.
- 47 Park HJ, Griffin RJ, Hui S, Levitt SH, Song CW. Radiation-induced vascular damage in tumors: implications of vascular damage in ablative hypofractionated radiotherapy (SBRT and SRS). *Radiat Res*. 2012;177(3):311-27.
- 48 Santacrose A, Kamp MA, Budach W, Hanggi D. Radiobiology of radiosurgery for the central nervous system. *Biomed Res Int*. 2013;2013:362761.
- 49 Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol*. 1989;62(740):679-94.
- 50 Fowler JF. 21 years of biologically effective dose. *Br J Radiol*. 2010;83(991):554-68.
- 51 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.
- 52 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.

- 53 Rades D, Dunst J, Schild SE. A new scoring system to predicting the survival of patients treated with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *Strahlenther Onkol.* 2008;184(5):251-5.
- 54 Rodrigues G, Bauman G, Palma D, Louie AV, Mocanu J, Senan S, Lagerwaard F. Systematic review of brain metastases prognostic indices. *Pract Radiat Oncol.* 2013;3(2):101-6.
- 55 Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Moraes Harriot 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.
- 56 Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, David P, Ruiz S, Vanderlinden B, Van Houtte P, Brotchi J, Levivier M. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(1):218-24.
- 57 Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(4):795-803.
- 58 Kuremsky JG, Urbanic JJ, Petty WJ, Lovato JF, Bourland JD, Tatter SB, Ellis TL, McMullen KP, Shaw EG, Chan MD. Tumor Histology Predicts Patterns of Failure and Survival in Patients With Brain Metastases From Lung Cancer Treated With Gamma Knife Radiosurgery. *Neurosurgery.* 2013;73(4):641-7.
- 59 Bowden G, Kano H, Caparosa E, Park S-H, Niranjana A, Flickinger J, Lunsford LD. Gamma Knife radiosurgery for the management of cerebral metastases from non-small cell lung cancer. *Journal of Neurosurgery.* 2015;122(4):766-72.
- 60 Likhacheva A, Pinnix CC, Parikh NR, Allen PK, McAleer MF, Chiu MS, Sulman EP, Mahajan A, Guha-Thakurta N, Prabhu SS, Cahill DP, Luo D, Shiu AS, Brown PD, Chang EL. Predictors of survival in contemporary practice after initial radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(3):656-61.
- 61 Kondziolka D, Shin SM, Brunswick A, Kim I, Silverman JS. The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors. *Neuro Oncol.* 2015;17(1):29-44.
- 62 US National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0;2009.
- 63 Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Dienstleistungen. (Abgerufen am 01.09.2015 von: <http://www.berlin.de/gkr/dienstleistungen/>).
- 64 Landesamt für Bürger- und Ordnungsangelegenheiten. Online Melderegisterauskunft. (Abgerufen am 01.09.2015 von: <https://olmera.verwaltung-berlin.de/std/Login/start.do>).

- 65 Kress MA, Oermann E, Ewend MG, Hoffman RB, Chaudhry H, Collins B. Stereotactic radiosurgery for single brain metastases from non-small cell lung cancer: progression of extracranial disease correlates with distant intracranial failure. *Radiat Oncol*. 2013;8:64.
- 66 Zairi F, Ouammou Y, Le Rhun E, Aboukais R, Blond S, Vermandel M, Deken V, Devos P, Reyns N. Relevance of gamma knife radiosurgery alone for the treatment of non-small cell lung cancer brain metastases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;125:87-93.
- 67 Likhacheva A, Pinnix CC, Parikh N, Allen PK, Guha-Thakurta N, McAleer M, Sulman EP, Mahajan A, Shiu A, Luo D, Chiu M, Brown PD, Prabhu SS, Chang EL. Validation of Recursive Partitioning Analysis and Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment in patients treated initially with radiosurgery alone. *J Neurosurg*. 2012;117 Suppl:38-44.
- 68 Yamamoto M, Serizawa T, Sato Y, Kawabe T, Higuchi Y, Nagano O, Barford BE, Ono J, Kasuya H, Urakawa Y. Validity of two recently-proposed prognostic grading indices for lung, gastro-intestinal, breast and renal cell cancer patients with radiosurgically-treated brain metastases. *J Neurooncol*. 2013;111(3):327-35.
- 69 Nieder C, Bremnes RM, Andratschke NH. Prognostic scores in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(11):1337-41.
- 70 Rodrigues G, Gonzalez-Maldonado S, Bauman G, Senan S, Lagerwaard F. A statistical comparison of prognostic index systems for brain metastases after stereotactic radiosurgery or fractionated stereotactic radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(4):227-35.
- 71 Guo S, Reddy CA, Chao ST, Suh JH, Barnett GH, Vogelbaum MA, Videtic GM. Impact of non-small cell lung cancer histology on survival predicted from the graded prognostic assessment for patients with brain metastases. *Lung Cancer*. 2012;77(2):389-93.
- 72 Motta M, del Vecchio A, Attuati L, Picozzi P, Perna L, Franzin A, Bolognesi A, Cozzarini C, Calandrino R, Mortini P, di Muzio N. Gamma knife radiosurgery for treatment of cerebral metastases from non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4):e463-8.
- 73 Garsa AA, Badiyan SN, DeWees T, Simpson JR, Huang J, Drzymala RE, Barani IJ, Dowling JL, Rich KM, Chicoine MR, Kim AH, Leuthardt EC, Robinson CG. Predictors of Individual Tumor Local Control After Stereotactic Radiosurgery for Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2014;90(2):407-13.
- 74 Flannery TW, Suntharalingam M, Regine WF, Chin LS, Krasna MJ, Shehata MK, Edelman MJ, Kremer M, Patchell RA, Kwok Y. Long-term survival in patients with synchronous, solitary brain metastasis from non-small-cell lung cancer treated with radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(1):19-23.

75 Mariya Y, Sekizawa G, Matsuoka Y, Seki H, Sugawara T. Outcome of Stereotactic Radiosurgery for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Metastatic to The Brain. *Journal of Radiation Research*. 2010;51(3):333-42.

76 Rades D, Huttenlocher S, Dahlke M, Hornung D, Blanck O, Van Thai P, Trang NT, Khoa MT, Schild SE. Comparison of two dose levels of stereotactic radiosurgery for 1-3 brain metastases from non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2014;34(12):7309-13.

77 Gerdan L, Segedin B, Nagy V, Khoa MT, Trang NT, Schild SE, Rades D. Brain metastasis from non-small cell lung cancer (NSCLC): prognostic importance of the number of involved extracranial organs. *Strahlenther Onkol*. 2014;190(1):64-7.

78 Rades D, Pluemer A, Veninga T, Schild SE. Comparison of different treatment approaches for one to two brain metastases in elderly patients. *Strahlenther Onkol*. 2008;184(11):565-71.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alexander Angelidis, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Prognosefaktoren und Bewertungsziffern bei stereotaktischer Bestrahlung von Hirnmetastasen des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Alexander Angelidis

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Alexander Angelidis hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Kaul D, Angelidis A, Budach V, Ghadjar P, Kufeld M, Badakhshi H. Prognostic indices in stereotactic radiotherapy of brain metastases of non-small cell lung cancer. Radiat Oncol. 2015;10(1):244.

Beitrag im Einzelnen:

Datenerhebung, statistische Datenanalyse sowie Diskussion des Manuskripts.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Alexander Angelidis

Lebenslauf

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

Publikationsliste

1. Kaul D, Angelidis A, Budach V, Ghadjar P, Kufeld M, Badakhshi H. Prognostic indices in stereotactic radiotherapy of brain metastases of non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol.* 2015;10(1):244.

Danksagung

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich an meinen Doktorvater PD Dr. Harun Badakhshi richten, der mich außerordentlich unterstützte und mich stets motivierte. Ein sehr großer Dank gebührt meinem Betreuer Dr. David Kaul, der immer ein offenes Ohr für mich hatte und mir mit seinen Ratschlägen und seiner Hilfe jederzeit zur Seite stand. Zudem möchte ich Frau Silvia Blass und Herrn Steffen Sander danken, die mir bei der Kontaktierung der Einwohnermeldeämter sowie der Krebsregister geholfen haben.

Ein großer Dank gilt außerdem meiner Freundin Antje Riepenhausen sowie meinen Freunden, insbesondere Tobias Kiefer und Jakob Dörrfuß, die mich immer tatkräftig unterstützt haben und mir auch in schweren Zeiten immer Mut gemacht haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, ohne die das Studium der Humanmedizin und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären.