
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie

der Medizinischen Fakultät Charité Campus Benjamin Franklin-
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Retrospektive Analyse der Therapie und des Verlaufs von
Patienten mit Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
eines Nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité Universitätsmedizin Berlin

von

Katrin Schiemenz
aus Forst/ Lausitz

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. A. Schmittel
2. Priv.-Doz. Dr. med. O. Süss
3. Prof. Dr. E. Laack

Datum der Promotion: 19.03.2010

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung.....	1
1.1. Allgemein.....	1
1.2. Epidemiologie.....	1
1.3. Ätiologie.....	1
1.4. Therapie.....	3
1.5. Prognostische Parameter.....	5
2. Herleitung der Aufgabenstellung.....	6
3. Patienten und Methoden.....	6
3.1. Statistische Methoden.....	7
4. Ergebnisbeschreibung.....	9
4.1. Patientencharakteristika.....	9
4.1.1. Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum der Patientenpopulation.....	9
4.1.2. Aktivitäts-Indices der Patienten.....	9
4.1.3. Komorbidität der Patienten.....	9
4.2. Krankheitscharakteristika.....	10
4.2.1. Histologie.....	10
4.2.2. Anzahl und Größe der Hirnmetastasen.....	10
4.2.3. Lokalisation der Hirnmetastasen.....	11
4.2.4. Symptomatik der Hirnmetastasierung.....	11
4.2.5. Extrathorakale und extracranielle Metastasierung.....	11
4.2.6. Todesursachen.....	12
4.3. Therapie der Hirnmetastasen.....	13
4.4. Überlebensanalyse/ Auswertung nach Therapiemodus.....	14
4.4.1. Gesamtkohorte.....	14
4.4.2. Patienten mit ausschließlicher Radiotherapie (WBRT).....	14
4.4.3. Patienten mit Chemotherapie.....	16
4.4.4. Patienten mit Resektion (OP).....	19
4.4.5. Patienten mit Resektion (OP) und Chemotherapie.....	19
4.5. Auswertung nach Aktivitäts-Score.....	22
4.5.1. Einfluss des Karnofsky-Index.....	22
4.5.2. Einfluss des ECOG PS.....	23

4.5.3.	Einfluss der RTOG RPA.....	24
4.6	Auswertung nach Anzahl und Größe der Hirnmetastasen.....	25
4.6.1.	Einfluss der Hirnmetastasenanzahl	25
4.6.2.	Einfluss der Hirnmetastasengröße	26
4.7.	Einfluss der extracraniellen Metastasierung	27
4.8.	Einfluss der Histologie	28
5.	Diskussion	31
6.	Zusammenfassung	40
7.	Literaturverzeichnis.....	42
8.	Lebenslauf	48
9.	Danksagung.....	49
10.	Eidesstattliche Erklärung	50

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BSC	best supportive care
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
etc.	et cetera
EGFR	epidermal growth factor receptor
GKSRS	gamma knife stereotactic radiosurgery
Gy	Gray
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Status
LTD	largest tumor diameter / größter Tumordurchmesser
MRT	Magnetresonanztomographie
MST	median survival time
M	Metastasierung
N	Lymphknotenbefall
n	Anzahl
NSCLC	non small cell lung cancer / Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
p	Signifikanz
RPA	recursive partitioning analysis
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
Tab.	Tabelle
u. a.	unter anderem
UICC	International Union against Cancer
vs.	versus
WBRT	whole brain radiotherapy / Ganzhirnbestrahlung
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb.1 Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier bezogen auf Gesamtkohorte und Gesamtbeobachtungszeitraum	14
Abb.2 Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf Gesamtkohorte und Gesamtbeobachtungszeitraum	14
Abb.3 Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier bezogen auf Chemotherapie	19
Abb.4 Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf Chemotherapie	19
Abb.5 Altersstruktur der Patienten mit Resektion (OP) im Vergleich zu den anderen Therapiegruppen	19
Abb.6 KPS der Patienten mit Resektion (OP) im Vergleich zu den anderen Therapiegruppen	19
Abb.7 Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier bezogen auf Resektion (OP)	21
Abb.8 Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf Resektion (OP)	21
Abb.9 Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier bezogen auf KPS	23
Abb.10 Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf KPS	23
Abb.11 Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier bezogen auf ECOG PS	23
Abb.12 Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf ECOG PS	23
Abb.13 Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier bezogen auf RTOG RPA	24
Abb.14 Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf RTOG RPA	24
Abb.15 Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier bezogen auf Hirnmetastasenanzahl	25
Abb.16 Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf Hirnmetastasenanzahl	25
Abb.17 Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier bezogen auf Hirnmetastasengröße	26
Abb.18 Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf Hirnmetastasengröße	26
Abb.19 Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier bezogen auf extracranielle Metastasierung	27
Abb.20 Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf extracranielle Metastasierung	28
Abb.21 Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier bezogen auf Tumorhistologie	29
Abb.22 Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf Tumorhistologie	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab.1 Karnofsky-Index und ECOG PS	5
Tab.2 RTOG RPA	6
Tab.3 Patientencharakteristika	10
Tab.4 Krankheitscharakteristika	12
Tab.5 Therapie-Übersicht	13
Tab.6 Charakteristika der Patienten mit ausschließlicher Radiotherapie (WBRT)	16
Tab.7 Vergleich der Charakteristika der Patienten mit und ohne Chemotherapie	18
Tab.8 Charakteristika der Patienten mit Resektion (OP)	20
Tab.9 Zusammenfassung der Überlebenszeiten nach Therapiegruppen (95%-KI)	22
Tab.10 Übersicht von medianem PFS und OS nach Kaplan-Meier	30

1. Einleitung

1.1. Allgemein

Die Relevanz des Lungenkarzinoms im medizinischen Alltag ist bei allein in Deutschland etwa 50.000 Neuerkrankungen pro Jahr unbestritten [1]. Etwa 85% der diagnostizierten Lungenkarzinome sind Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC), wobei etwa 50% davon Plattenepithelkarzinome sind (papillär, klar- oder kleinzellig, basaloid), 40% Adenokarzinome (azinär, papillär, muzinös, bronchoalveolär, Mischformen) und etwa 10% großzellige Karzinome (großzellig-neuroendokrin, basaloid, klarzellig, lymphoepitheliom-ähnlich) [2]. Bei der Diagnosestellung eines NSCLC besteht häufig, auf Grund der oft heterogenen und unspezifischen Symptomatik, bereits ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium. Bisher konnten keine Früherkennungsmaßnahmen entwickelt werden, die nachweislich die Sterblichkeit am Lungenkarzinom senken können. Eine Hirnmetastasierung ist bei etwa 10% aller Patienten bereits bei Diagnosestellung eines NSCLC zu finden, insgesamt betrifft sie jeden vierten Patienten mit NSCLC. Die Prognose der Patienten ist ausgesprochen schlecht. Das 5-Jahresüberleben bei Patienten mit einem Stadium IV liegt dabei unter 2%, das mediane Überleben im Krankheitsverlauf bei 6 bis 12 Monaten [1].

1.2. Epidemiologie

In Europa werden jährlich fast 400.000 neue Fälle von Lungenkarzinomen diagnostiziert, das entspricht etwa 22% aller neuen Malignomdiagnosen. Die Inzidenz stieg dabei in den letzten Jahren deutlich an [3]. Unter den Krebstodesfällen findet sich das Lungenkarzinom bei den Männern in Europa auf dem ersten (22%) und bei den europäischen Frauen auf dem dritten Platz (9%), wobei ein Ost-West-Gefälle zu beobachten ist. Wie das statistische Bundesamt in Wiesbaden am Welt Nichtrauchertag am 31. Mai 2007 mitteilte, starben im Jahr 2005 in Deutschland 40.641 Personen an einem Lungenkarzinom, davon etwa 29.000 Männer und 11.000 Frauen [3]. Damit ist das Lungenkarzinom heute in Deutschland insgesamt die vierthäufigste Todesursache, bei den Männern sogar die dritthäufigste. Bei den Frauen in Deutschland war das Lungenkarzinom 2005 die achthäufigste Todesursache, was eine eindruckliche Entwicklung aufzeigt, denn 1985 belegte diese Erkrankung bei Frauen noch den Rang 19 der Todesursachen-Statistik [3]. Dies scheint in erster Linie auf ein verändertes Rauchverhalten zurückzuführen zu sein. Aktuell beginnen mehr Mädchen als Jungen mit dem Rauchen. Es konnte gezeigt werden, dass Frauen in mittleren Jahren ein höheres Risiko entwickeln an einem Lungenkarzinom

zu sterben, da sie empfindlicher auf die kanzerogenen Wirkungen des Rauchens reagieren [4]. In Deutschland rauchen rund 10 Millionen Frauen (ca. 27%), wobei die Anzahl unter Frauen mit niedriger Schulbildung und Alleinerziehenden (52%) besonders hoch ist [4].

In Deutschland starben 2005 -bezogen auf je 100.000 Einwohner- 72 Männer und 28 Frauen an einem Lungenkarzinom, wobei es regionale Unterschiede gibt: So ist die Sterblichkeit an Lungenkrebs in Bremen und dem Saarland am höchsten und in Baden-Württemberg und Bayern am niedrigsten [1,3].

Das Lungenkarzinom zeigt einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr und etwa 5% der Erkrankten sind bei der Diagnosestellung jünger als 40 Jahre [1,2].

1.3. Ätiologie

Zur Ätiologie des Lungenkarzinoms ist bekannt, dass die Zigarettenrauchinhalation der wichtigste bekannte prädisponierende Faktor ist. Sie erscheint für mindestens 85% aller Lungenkrebserkrankungen hauptverantwortlich zu sein. Dabei steigt die Höhe des Krebsrisikos deutlich mit der Zahl der Packungsjahre (py), wobei 40 py einem ca. zehnfach erhöhten Erkrankungsrisiko entsprechen [4]. Auch regelmäßiges Passivrauchen erhöht das Risiko für ein Lungenkarzinom um den Faktor 1,3-2 [2-5]. Liegt zusätzlich noch eine weitere, zum Beispiel berufliche Exposition gegenüber anderen Karzinogenen vor, potenziert sich das Lungenkrebsrisiko nochmals. An beruflichen Karzinogenen sind vor allem Asbest, Chrom IV- und Arsenverbindungen bekannt, aber auch Haloether, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Quarzstaub und Nickel. Auch ionisierende strahlende Stoffe, wie Radon und dessen Folgeprodukte sowie Uran sind für ihre karzinogene Potenz bekannt [2]. Nach Schätzungen sind jedoch nur etwa 5% aller Lungenkarzinome durch berufliche Karzinogene bedingt. Zum Ausmaß des Einflusses umweltbedingter Karzinogene, wie den Verkehrs- und Industrieabgasen sowie Schadstoffbelastungen (z. B. Radon) in Wohnräumen finden sich keine genauen Zahlenangaben. Als ein weiterer Risikofaktor sind bestehende Lungennarben, z. B. nach einer zurückliegenden Tuberkuloseerkrankung und bekannte Lungenerkrankungen zu nennen. So ist das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken für Patienten mit einer COPD mindestens 2-fach erhöht und bei Patienten mit einer Lungenfibrose sogar 8- bis 14-fach, unabhängig von den Rauchgewohnheiten [2]. Ein zunehmendes Augenmerk liegt auch auf der möglichen genetischen Disposition. Für Personen, bei denen ein Elternteil an einem Lungenkarzinom erkrankt ist, erhöht sich das Risiko ebenfalls an einem solchem zu

erkranken um etwa das Dreifache [2]. Verschiedene Genmutationen werden als ursächlich dafür und verantwortlich für einen schnellen Progress der Erkrankung diskutiert, so z. B. 4q-Deletionen, im besonderen 4q12-q32 [6]. Für NSCLC konnte ein Zusammenhang zur Expression von Cav-1 und pERK1/2 gezeigt werden. Dabei korreliert die Expression sowohl mit der Tumorgenese als auch der Tumorprogression des NSCLC [7]. Für das fortgeschrittene NSCLC Stadium IV, welches in der vorliegenden Arbeit betrachtet wird, werden des Weiteren Assoziationen mit einer vermehrten Expression von E-cadherin, MIB-1, EGFR und HER-2 neu diskutiert [8,9]. Für das fortgeschrittene Adenokarzinom der Lunge wurde außerdem eine Relevanz der TTF-1 - und MMP-9 - Expression nachgewiesen [10], und mit einer frühen metastatischen Absiedlung ins Hirn konnten drei weitere Gene in Verbindung gebracht werden - CDH2, KIFC1 und FALZ [11].

1.4. Therapie

Die vorliegende Arbeit widmet sich der Betrachtung des fortgeschrittenen NSCLC Stadium IV mit einer Hirnmetastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Für die Behandlung dieser von einer ausgesprochen schlechten Prognose betroffenen Patienten finden folgende Therapien Anwendung: Die Ganzhirnbestrahlung (whole brain radiotherapy = WBRT), die Chemotherapie und die neurochirurgische Resektion (OP) bzw. stereotaktische Radiochirurgie (SRS) sowie neuere Ansätze, wie z. B. die monoklonale Antikörper-Therapie.

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die Kombination einer WBRT mit einer 2.Generations-Chemotherapie zur vorrangigen Behandlungsform bei den Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und noch gutem Allgemeinzustand entwickelt. Bei der Behandlung der Hirnmetastasierung ist die WBRT die am häufigsten genutzte Therapieoption, wobei sich die Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 30 Gy, verteilt auf 10 Einzelfraktionen etabliert hat [12]. In einer Übersichtsarbeit zu verschiedenen randomisierten Studien zur WBRT bei Hirnmetastasen konnte, bezogen auf Gesamtüberleben, neurologische Funktion oder Symptomkontrolle, kein Vorteil anderer Bestrahlungsregime im Vergleich zu den etablierten 30 Gy gezeigt werden [12]. Die Wirkung war vergleichbar, auch bei kürzer gewählten Zyklen. So zeigten sich z. B. für ein Bestrahlungsmuster von 5x4 Gy vergleichbare Überlebenszeiten [13,14], was hinsichtlich der sehr schlechten Prognose und dem kurzen Gesamtüberleben der betroffenen Patienten bedeutsam erscheint. Jedoch gibt es Ergebnisse, die dieser Aussage widersprechen und die höhere Strahlendosis als signifikanten prognostischen Faktor

beschreiben [15]. Es gibt bisher keine randomisierten Studien, die bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und Hirnmetastasierung die WBRT mit einer rein supportiven Therapie verglichen haben. Dagegen finden sich in der Literatur zahlreiche nicht randomisierte Studien zur WBRT in Kombination mit einer Chemotherapie, die aktuell eine häufige Form der Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und noch guter körperlicher Verfassung darstellt. Dabei existiert jedoch auch für die Chemotherapie kein Standardtherapie-Protokoll. Bereits seit den 70er Jahren werden platinhaltige Zytostatika genutzt, deren Wirkung in vielen Studien untersucht wurde. Zahlreiche Arbeiten widmeten sich in der Vergangenheit vor allem dem Vergleich von Cisplatin und Carboplatin in Kombination mit Taxanen oder Gemcitabin oder Vinorelbin, aber auch anderen Chemotherapeutika im Hinblick auf Wirkung, Effizienz und Toxizität [20,21]. Die Ergebnisse von Studien auf Basis einer platinhaltigen Kombinationstherapie sind dabei ähnlich, abgesehen von Unterschieden in der Toxizität [18-24]. Erwähnenswert ist dabei, dass fast alle Studien zum Stellenwert der Chemotherapie bei NSCLC Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen ausgeschlossen haben. Die Dauer der Chemotherapie richtet sich nach dem Ansprechen der Patienten, wobei die allgemeine Empfehlung lautet, eine first-line-Chemotherapie bei Patienten mit einem NSCLC Stadium IV nicht länger als sechs Zyklen zu verabreichen bzw. bei Nicht-Ansprechen nach spätestens 4 Zyklen zu stoppen [19]. Als second-line Chemotherapie haben sich Pemetrexed, Docetaxel oder auch der Tyrosinkinase-Hemmer des EGF-Rezeptors Erlotinib etabliert [16-19,66]. Diese zeigen einen Überlebensvorteil im Vergleich zur reinen Supportivtherapie [64]. Des Weiteren wurde in verschiedenen Studien die Chemotherapie mit der besten supportiven Therapie verglichen, wobei sich eine, wenn auch geringe Verlängerung der Überlebenszeiten durch die Chemotherapie abzeichnete [19,25,26].

Bei Patienten mit Hirnmetastasen konnte in der Vergangenheit der deutlichste Vorteil bezogen auf das Überleben für die operative Therapie von Hirnmetastasen gezeigt werden [27-29]. Diese ist gerade bei singulären oder sehr großen Hirnmetastasen (>3cm) häufig die initiale Therapieoption. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass eine im Anschluss an einen neurochirurgischen Eingriff durchgeführte WBRT einen weiteren Benefit gegenüber alleiniger operativer Therapie bzw. alleiniger WBRT bringt [30]. Für die operative Therapie selbst gibt es zahlreiche Studien, die die herkömmliche neurochirurgische Operation der stereotaktischen Radiochirurgie gegenüberstellt, wobei sich für beide Behandlungsarten vergleichbare Ergebnisse finden [31-32]. Die operative Therapie ist allerdings nur bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einzelnen

Metastasen sinnvoll. Hierbei handelt es sich um eine prognostisch günstige Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen.

1.5. Prognostische Parameter

In der Vergangenheit widmeten sich zahlreiche Studien dem Erarbeiten prognostischer Parameter für das Überleben. Dabei wurden insbesondere Patientencharakteristika betrachtet, die im klinischen Alltag einfach zu erheben sind. Dem Kliniker und Wissenschaftler wird damit eine Möglichkeit geboten, nach skalierten Kriterien den Umfang des Krankheitsprogresses und den Einfluss auf den körperlichen Zustand des Patienten zu bewerten. Der klinisch sehr relevante und populärste Index ist dabei der Karnofsky-Index (Karnofsky Performance Status = KPS), für den in zahlreichen Arbeiten [15,33-39] ein Einfluss auf die progressionsfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit gezeigt werden konnte und der sich leicht erheben lässt. Ein weiterer, im Vergleich zum KPS vergrößerter Aktivitäts-Score, ist der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS). In der Literatur finden sich nicht immer einheitliche Entsprechungen beim Vergleich von ECOG PS und KPS [67-70]. Ein anderer, bei Patienten mit cerebral metastasiertem NSCLC angewandter Aktivitäts-Index ist die recursive partitioning analysis der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG RPA) [36-42]. In den nachfolgenden Tabellen 1 und 2 werden die Aktivitäts-Scores erläutert.

Tab.1 Karnofsky-Index / ECOG PS

KPS (%)	ECOG PS	
100	0	normale Aktivität, keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90	1	normale Aktivität, geringe Symptomatik
80	1	normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptomatik
70	2	selbstversorgend, normale Arbeit und Aktivität nicht möglich
60	2	gelegentliche Hilfestellung nötig, überwiegend selbständig
50	3	ständige Unterstützung, häufige medizinische Versorgung notwendig
40	3	qualifizierte Hilfe nötig, überwiegend bettlägerig
30	3	dauernd bettlägerig, schwerkrank, geschulte Pflegekraft erforderlich
20	4	schwerkrank, Hospitalisierung, intensive medizinische Betreuung
10	4	moribund, unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0	5	Tod

Tab. 2 RTOG RPA

RTOG RPA	
1	KPS \geq 70, Alter <65 kein Hinweis auf intrathorakalen Herd, kein Hinweis auf weitere extrathorakale Ausbreitung der Erkrankung (mit Ausnahme der intracraniellen Erkrankung)
2	KPS \geq 70, Alter <65 kein Hinweis auf intrathorakalen Herd, kein Hinweis auf weitere extrathorakale Ausbreitung der Erkrankung (zusätzlich zu der intracraniellen Erkrankung)
3	KPS <70

2. Herleitung der Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war eine retrospektive Untersuchung der Therapie und des Verlaufs von Patienten mit Hirnmetastasen eines NSCLC zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Einbezogen in die Untersuchung wurden dabei die Daten von allen 66 Patienten, die im Zeitraum von 2000 bis 2006 an der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin mit der Erstdiagnose von Hirnmetastasen eines NSCLC behandelt wurden und entweder eine alleinige Ganzhirnbestrahlung (WBRT) oder eine WBRT in Kombination mit einer Chemotherapie und/oder neurochirurgischen Therapie erhalten haben.

Es wurden prognostische Faktoren für das Überleben untersucht und deskriptiv der Einfluss der Therapiemodalität auf das Überleben untersucht.

3. Patienten und Methoden

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen Daten von 66 Patienten erhoben, bei denen zwischen 2000 und 2006 in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie (Direktor Prof. Dr. W. Hinkelbein) der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin eine Therapie wegen einer Hirnmetastasierung bei histologisch nachgewiesenem NSCLC durchgeführt wurde.

Die Auswahl der Patienten erfolgte mittels SAP-Suchanfrage. Anschließend wurden die betreffenden Patientenakten eingesehen. Fehlende Daten wurden entweder aus im SAP-System archivierten Arztbriefen oder durch direkte Nachfrage bei den weiterbehandelnden Onkologen oder Hausärzten erhoben.

Folgende Patientencharakteristika wurden erfasst: Geschlecht, Alter, Zeitpunkt der Diagnosestellung und Rauchgewohnheiten, wobei die Unterteilung in Nie-Raucher, aktive Raucher, Ex-Raucher und eine Gruppe, bei denen diese Information nicht eruierbar war, erfolgte.

Der Karnofsky-Index (KPS) der Patienten wurde erfasst, wobei sich eine Verteilung zwischen einem KPS von 30% bis 90% ergab und deshalb, zur besseren statistischen Verwertbarkeit, eine nochmalige Gruppierung der Patienten in solche mit einem KPS <70 und solche mit einem KPS \geq 70 durchgeführt wurde. Eine weitere Einteilung der Patienten erfolgte nach dem in den Tabellen 1 und 2 der Einleitung (Kap.1.5.) erläuterten Indices Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), vereinfacht in Gruppen mit einem ECOG PS von 0, 1 und \geq 2 und in den Gruppen 1 bis 3 gemäß recursive partitioning analysis der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG RPA).

Folgende Tumorparameter wurden erhoben: Die genaue histologische Differenzierung in Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, großzelliges Karzinom und undifferenziertes Karzinom, der Durchmesser der Hirnmetastasen, wobei eine Gruppierung der Patienten nach Hirnmetastasen <3 cm und \geq 3 cm erfolgte und die Anzahl der Hirnmetastasen, wobei eine Unterteilung in Patientengruppen mit ein, zwei oder drei und mehr Hirnmetastasen vorgenommen wurde. Des Weiteren wurde aufgelistet, ob es sich um eine symptomatische oder asymptomatische Hirnmetastasierung handelte, wobei innerhalb der letzten vier Wochen vor der Diagnosestellung aufgetretene Beschwerden für die Beurteilung ausschlaggebend waren. Dabei wurden die Patienten eingeteilt in solche mit Schwindel und/oder Ataxie, mit Kopfschmerzen, mit dem Auftreten von mindestens einem fokalen oder generalisierten Krampfanfall, neu aufgetretenen Paresen, psychiatrischen Veränderungen oder aber anderen Symptomen, wie zum Beispiel einer zunehmenden Verschlechterung der Sprache und/oder der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die Komorbidität der Patienten wurde erfasst. Alle Patienten dieser Arbeit hatten dabei keine aktiven oder innerhalb der letzten fünf Jahre vor Diagnosestellung des NSCLC aufgetretenen anderen Malignomerkrankungen.

Eine weitere Unterteilung erfolgte, je nach Anzahl der von Metastasierung betroffenen Organsysteme in Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ausschließlich eine Hirnmetastasierung aufwiesen und in Patienten mit einem, zwei oder mehreren weiteren von Metastasen betroffenen Organsystemen.

Die Therapie der Hirnmetastasen sowie die systemische Therapie wurden retrospektiv erfasst und das Ansprechen auf die Therapie eruiert.

Es erfolgte die Erhebung der Zeit bis zum Eintreten einer Progression und der Gesamtüberlebenszeit. Als Progressionseintritt wurde gemäß der gültigen Definition das nach der Primärtherapie erfolgende Auftreten eines Lokalrezidivs oder eine neu aufgetretene Metastasierung gewertet. Nach Möglichkeit wurde auch die Todesursache dokumentiert, was jedoch nicht bei allen Patienten möglich war.

3.1. Statistische Analyse

Zur Analyse wurde die Version 16.0 des SPSS-Statistik-Programms genutzt.

Bei der Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren, wie Mittelwert, Minimum, Maximum und Median verwendet. Dabei ging es um die Darstellung der Patientencharakteristika, wie Geschlecht, Alter, Raucherstatus, Auftreten neurologischer Symptome sowie die Einteilung in die Aktivitäts-Scores KPS, ECOG PS und RTOG RPA.

Der Pearson Chi-Quadrat-Test und der Fisher-Exakt-Test wurden genutzt, um Behandlungsgruppen mit Rücksicht auf die zugrunde liegenden demographischen Fakten zu vergleichen. Dabei wurde die Abhängigkeit der Wahl einer operativen Therapie von KPS, ECOG PS, RTOG RPA, Anzahl und Durchmesser der Metastasen analysiert und die Abhängigkeit der Wahl einer Chemotherapie von KPS, ECOG PS, RTOG RPA und dem Vorhandensein neurologischer Symptome.

Die Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben (OS - overall survival) und das progressionsfreie Überleben (PFS - progression free survival) wurden mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Dabei war das progressionsfreie Überleben definiert als Zeit zwischen der Erstdiagnose bis zum durch Bildgebung nachgewiesenem Krankheitsprogress oder neu aufgetretener Metastasierung bzw. bis zum Tod des Patienten. Bei Patienten, bei denen kein Krankheitsprogress eintrat und die überlebt haben, wurde die Zeit bis zum Progressionseintritt bzw. die Überlebenszeit in der Berechnung zum Zeitpunkt ihrer jeweils letzten bekannten Visite zensiert.

Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0.05$ (zweiseitig) für alle statistischen Tests angesehen. Die Überlebenskurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode dargestellt und die dabei ermittelte Signifikanz mit Hilfe des Log Rank-Test validiert.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

4.1.1. Geschlecht, Alter und Nikotinkonsum der Patienten

Von den insgesamt 66 Patienten dieser Arbeit waren 32 Frauen (48.5%) und 34 Männer (51.5%). Das Erkrankungsalter lag zwischen 38 bis 80 Jahren bei einem medianen Alter von 59 Jahren. Sieben Patienten (11%) waren Nie-Raucher, 32 waren aktive Raucher (48%) und acht ehemalige Raucher (12%). Bei 19 Patienten (29%) war keine Information zum Tabakkonsum zu erhalten (siehe Tabelle 3).

4.1.2. Aktivitäts-Indices der Patienten

Der Karnofsky-Index der Patienten reichte von 30% bis 90% (Median 70%), wobei ein Patient einen KPS von 30%, zwei Patienten einen KPS von 40%, sechs Patienten einen KPS von 50%, 13 Patienten einen KPS von 60%, 17 Patienten einen KPS von 70%, 21 Patienten einen KPS von 80% und sechs Patienten einen KPS von 90% aufwiesen. Zur besseren statistischen Auswertbarkeit wurden die Patienten in zwei Gruppen nach KPS <70 und ≥70 eingeteilt, wobei insgesamt 44 Patienten (67%) einen KPS ≥70 und 22 Patienten (33%) einen KPS <70 hatten. Bei der Einteilung nach ECOG PS waren sechs Patienten (9%) in der Gruppe 0, 21 Patienten (32%) in der Gruppe 1 und 39 Patienten (59%) in der Gruppe ≥2.

Als dritter Index wurde RTOG RPA eruiert, wobei 13 Patienten (20%) in die Klasse 1, 30 Patienten (45%) in die Klasse 2 and 23 Patienten (35%) in die Klasse 3 einzuordnen waren (siehe Tabelle 3).

4.1.3. Komorbidität der Patienten

Die häufigsten bestehenden Begleiterkrankungen der Patienten waren COPD (39%) und arterieller Hypertonus (33%), gefolgt von Diabetes mellitus Typ 2 (23%), Dyslipoproteinämie (21%) und neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen (14%), wie vorbekannte Epilepsie, idiopathische Facialispause, Migräne und Depression. Eine koronare Herzkrankheit und/oder periphere arterielle Verschlusskrankheit fand sich bei 11% der Patienten. Acht Patienten (12%) hatten keine bekannte Begleiterkrankung.

Ergebnisse

Tab. 3 Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	Gesamtpopulation n=66 (%)	Operierte Patienten n=10 (%)	Nichtoperierte Pat. n=56 (%)
Geschlecht			
weiblich	32 (48.5)	3 (30)	29 (51.8)
männlich	34 (51.5)	7 (70)	27 (48.2)
Raucher-Status			
Nie-Raucher	7 (10.6)	0	7 (12.5)
Aktiver Raucher	32 (48.5)	6 (60)	26 (46.4)
Ehemaliger Raucher	8 (12.1)	1 (10)	7 (12.5)
unbekannt	19 (28.8)	3 (30)	16 (28.6)
Karnofsky Index			
KPS ≥70	44 (66.7)	9 (90)	35 (62.5)
KPS <70	22 (33.3)	1 (10)	21 (37.5)
ECOGPS			
0	6 (9.1)	1 (10)	5 (8.9)
1	21 (31.8)	6 (60)	15 (26.8)
≥2	39 (59.1)	3 (30)	36 (64.3)
RTOG RPA			
1	13 (19.7)	4 (40)	9 (16.1)
2	30 (45.5)	4 (40)	26 (46.4)
3	23 (34.8)	2 (20)	21 (37.5)

4.2. Krankheitscharakteristika

4.2.1. Histologie

Histologisch wurde bei 54 Patienten (82%) ein Adenokarzinom, bei acht Patienten (12%) ein Plattenepithelkarzinom und bei vier Patienten (6%) ein großzelliges Karzinom nachgewiesen (siehe Tabelle 4).

4.2.2. Anzahl und Größe der Hirnmetastasen

Bei Stellung der Erstdiagnose hatten 24 Patienten (36%) eine, sechs Patienten (9%) zwei und 36 Patienten (55%) drei oder mehr Hirnmetastasen. Die Hirnmetastasen waren

jeweils durch computertomographische Bildgebung und zum Teil ergänzend durch Magnetresonanztomographie dargestellt worden. Der dabei beschriebene Durchmesser der jeweils größten Hirnmetastase lag bei 53 Patienten (80%) bei <3 cm und bei 13 Patienten (20%) bei ≥ 3 cm (siehe Tabelle 4).

4.2.3. Lokalisation der Hirnmetastasen

Mehr als die Hälfte aller Patienten (54.5%) wies eine cerebelläre Metastasierung auf, sechs Patienten (9%) hatten dabei ausschließlich eine Kleinhirnbeteiligung. Bei der cerebralen supratentoriellen Lokalisation war die frontale und hochfrontale Hirnregion am häufigsten betroffen (28%), gefolgt von parieto-occipitalen Arealen (22%) und der frontoparietalen Region (15%); in jeweils 11% bzw. 12% aller Fälle war die temporale, parietale sowie die Balkenregion betroffen.

4.2.4. Symptomatik der Hirnmetastasierung

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung hatten sechs Patienten (9%) keinerlei neurologische Symptome. Neun Patienten (14%) litten unter Schwindel und Ataxie, 17 Patienten (26%) hatten eine neurologische Dysfunktion (Parese), neun Patienten (14%) beklagten Kopfschmerzen, und 12 Patienten (18%) hatten mindestens einen fokalen oder generalisierten Krampfanfall. Bei drei Patienten (5%) wurden psychiatrische Auffälligkeiten festgestellt, und zehn Patienten (15.2%) wiesen andere Symptome auf, wie Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Störungen der Sprache oder eine eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit (siehe Tabelle 4).

4.2.5. Extrathorakale und extracranielle Metastasierung

Zum Zeitpunkt der Diagnose der Hirnmetastasen fand sich bei 26 Patienten (39%) kein Hinweis auf das Bestehen einer weiteren, andere Organsysteme als das Gehirn betreffenden Metastasierung des NSCLC. Zehn Patienten (15%) hatten neben der craniellen auch eine pulmonale Metastasierung und bei 30 Patienten (45%) waren zusätzliche Organsysteme betroffen: Bei 10 Patienten (15%) fanden sich in zwei weiteren, bei 20 Patienten (30%) in drei oder mehr anderen Organen eine Fernmetastasierung des NSCLC (siehe Tabelle 4).

Ergebnisse

Tab. 4 Krankheitscharakteristika

Krankheitscharakteristika	Gesamtpopulation n=66 (%)	Operierte Patienten n=10 (%)	Nichtoperierte Pat. n=56 (%)
Histologie			
Adenokarzinom	54 (81.8)	10 (100)	44 (78.6)
Plattenepithelkarzinom	8 (12.1)		8 (14.3)
Großzelliges Karzinom	4 (6.1)		4 (7.1)
Anzahl der Hirnmetastasen			
1	24 (36.4)	9 (90)	15 (26.8)
2	6 (9.1)	1 (10)	5 (8.9)
≥3	36 (54.5)		36 (64.3)
Durchmesser der Hirnmetast.			
<3 cm	53 (80.3)	8 (80)	45 (80.4)
≥3 cm	13 (19.7)	2 (20)	11 (19.6)
Symptomatik			
Keine	6 (9)	0	6 (10.7)
Kopfschmerzen	9 (13.6)	2 (20)	7 (12.5)
Schwindel/ Ataxie	9 (13.6)	1 (10)	8 (14.3)
Krampfanfall	12 (18.2)	1 (10)	11 (19.6)
Neurolog. Dysfunktion	17 (25.8)	3 (30)	14 (25)
Psychiatrische Symptome	3 (4.6)	1 (10)	2 (3.6)
Andere Symptome	10 (15.2)	2 (20)	8 (14.3)
Extrathorakale Ausbreitung (zusätzlich zur intracraniellen)			
keine	36 (54.5)	7 (70)	29 (51.8)
vorhanden	30 (45.5)	3 (30)	27 (48.2)
von Metastasen betroffene Organsysteme			
ausschließlich Hirn/ Lunge	36 (54.5)	7 (70)	29 (51.8)
2 weitere Organe	10 (15.2)	3 (30)	7 (12.5)
≥ 3 weitere Organe	20 (30.3)	0	20 (35.7)

4.2.6. Todesursachen

Die Evaluation der Todesursachen gelang nur in 62% der Fälle, bei den verbliebenen Patienten war keine genaue Angabe dazu erhältlich. Die häufigsten bekannten Todesursachen waren Krankheitsprogress (44%), Pneumonie (24%) und

Ateminsuffizienz (22%). Zwei Patienten (5%) verstarben an gastrointestinalen Blutungen und jeweils ein Patient an Sepsis und Hämolyse.

4.3. Therapie der Hirnmetastasen

Alle 66 Patienten erhielten eine Ganzhirnbestrahlung (WBRT) mit einer Dosis von 30 Gy in 10 Einheiten von jeweils 3 Gy. Bei insgesamt 15 Patienten (23%) war das die alleinige Form der Therapie.

Tab. 5 Therapie-Übersicht

Therapie	Gesamtpopulation n=66 (%)	Operierte Patienten n=10	Nichtoperierte Patienten n=56
Therapie der Hirnmetastasen			
ausschließlich WBRT	15 (22.8)		
OP+WBRT	2 (3)		
OP+WBRT+Chemotherapie	8 (12.1)		
WBRT+Chemotherapie	41 (62.1)		
Chemotherapie			
Carboplatin + Gemcitabin	20 (40.8)	2	18
Carboplatin + Paclitaxel	6 (12.3)	1	5
Carboplatin + Etoposid	5 (10.2)		5
Carboplatin + Topotecan	5 (10.2)	1	4
Carboplatin +Vinorelbin	1 (2)		1
Cisplatin + Gemcitabin	1 (2)		1
Cisplatin +Navelbine + Ifosfamid	1 (2)	1	
Vinorelbin + Taxol	3 (6.1)	1	2
Monotherapie	7 (14.3)	2	5
Anzahl der Chemotherapie-Regime			
1	36 (73.5)	4	33
2	8 (16.3)	3	5
≥3	5 (10.2)	1	4

Insgesamt zehn Patienten (15%) hatten vor der WBRT eine neurochirurgische Metastasenresektion erhalten. Bei 49 Patienten (74%) wurde ergänzend zur Ganzhirnbestrahlung eine Chemotherapie durchgeführt.

Acht dieser Patienten waren zuvor operiert worden. Die Chemotherapie-Regime unterschieden sich: Insgesamt erhielten 28 Patienten (57%) eine auf Carboplatin-basierende und vier Patienten (8%) eine auf Cisplatin-basierende Chemotherapie. Weitere vier Patienten (8%) bekamen Vinorelbin und Paclitaxel, zwei Patienten (4%) Vinorelbin, Paclitaxel und Ifosfamid. Eine Monotherapie wurde bei neun Patienten (18%) durchgeführt.

4.4. Überlebensanalyse/ Auswertung nach Therapiemodus

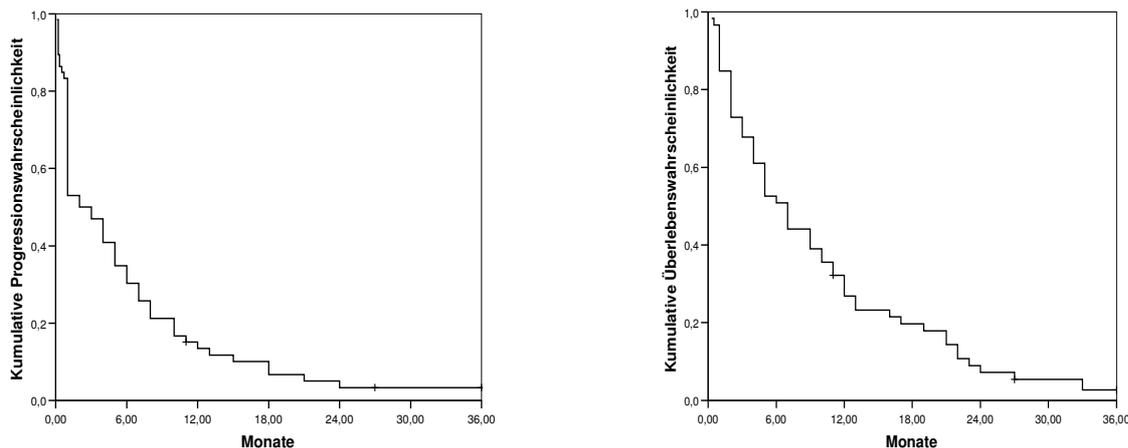
4.4.1. Gesamtkohorte

Das follow-up der Patienten dieser Arbeit lag im Median bei zwei Monaten (0,1-36). Insgesamt vier Patienten (6%) waren lost to follow-up.

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab ein 1-Jahres-Überleben der Gesamtpopulation von 26.8% (95%-KI:15,2-38,4). Insgesamt 13.5% der Patienten (95%-KI:5,1-21,9) waren zu diesem Zeitpunkt ohne Hinweis auf Progression.

Die mediane progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit betrug zwei Monate (95%-KI:1,1-2,9) und die mediane Gesamtüberlebenszeit sieben Monate (95%-KI:4,8-9,2).

Abbildungen 1 und 2: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf Gesamtkohorte und Gesamt-Beobachtungszeitraum



4.4.2. Patienten mit ausschließlicher Radiotherapie (WBRT)

Insgesamt 15 Patienten der Gesamtkohorte, davon acht Frauen (53.3%) und sieben Männer (46.7%), erhielten ausschließlich eine Radiotherapie der Hirnmetastasen. Ein Patient davon war ein Nie-Raucher und zehn Patienten waren aktive Raucher, bei vier

Patienten war der Tabakkonsum nicht zu eruieren. Das Alter der Patienten dieser Behandlungsgruppe lag zwischen 44 und 80 Jahren, der Median bei 65 und damit höher als bei den anderen Therapieformen. Es zeigte sich für das Alter ($p=.498$) dieser Patienten jedoch kein signifikanter Unterschied. Als signifikanter Einflussparameter ließ sich bei dieser Patientengruppe nur der Karnofsky-Index feststellen (Chi-Quadrat-Test $p=.013$ und Fisher's-Exakt-Test $p=.016$). ECOG PS ($p=.132$) war als Einflussfaktor nicht, RTOG RPA grenzwertig signifikant ($p=.054$).

Der Karnofsky-Index der Patienten dieser Gruppe, die weder Chemotherapie noch eine Metastasenresektion erhalten haben, lag in einem Fall bei 30%, in zwei Fällen bei 40%, einmal bei 50%, insgesamt fünfmal bei 60% und jeweils dreimal bei 70% und 80%. Zusammengefasst hatten neun Patienten (60%) eine KPS <70 und sechs Patienten (40%) einen KPS ≥ 70 . In der Einteilung nach ECOG PS waren drei Patienten in der Gruppe 1 und 12 der Patienten in der Gruppe ≥ 2 . Ein Patient war nach der RTOG RPA Einteilung in der Klasse 1, fünf Patienten waren in der Klasse zwei und neun in der Klasse 3.

Unter den Patienten dieser Behandlungsgruppe hatten fünf nur eine Hirnmetastase, zehn hatten drei oder mehr. Bei insgesamt 12 Patienten war der Metastasendurchmesser <3 cm und bei drei Patienten ≥ 3 cm. Für die Entscheidung zur Durchführung einer ausschließlichen WBRT waren die Anzahl der Hirnmetastasen ($p=.311$) und deren Größe (Chi-Quadrat-Test $p=.973$ und Fisher's-Exakt-Test $p=.616$) keine signifikanten Einflussparameter.

Die Hirnmetastasierung war bei allen Patienten dieser Behandlungsgruppe symptomatisch, wobei jeweils drei Patienten unter Schwindel oder epileptischen Anfällen litten, vier Patienten an Paresen, zwei Patienten an Kopfschmerzen und ein Patient unter psychiatrischen Symptomen. Zwei Patienten hatten andere Symptome, wie kognitive Einschränkungen, Veränderungen der Sprachgeschwindigkeit und Müdigkeit.

Insgesamt neun Patienten (60%), die ausschließlich eine Hirnbestrahlung erhalten haben, hatten eine auf Gehirn und/oder die Lunge beschränkte Metastasierung, bei sechs Patienten (40%) waren dagegen auch andere Organsysteme betroffen. Das Ausmaß der extrathorakalen bzw. extracraniellen Metastasierung war kein signifikanter Parameter (Chi-Quadrat-Test $p=.629$ und Fisher's-Exakt-Test $p=.428$) für die Entscheidung zur Durchführung einer ausschließlichen WBRT.

Ergebnisse

Tab. 6 Charakteristika der Patienten mit ausschließlicher Radiotherapie (WBRT)

Pat.nr.	KPS	ECOG PS	RTOG RPA	Metastasen-anzahl	Metastasen-größe < oder ≥ 3 cm	Symptome	zusätzlich zu Hirn/Pulmo von Metast. betroffen. Organsysteme
1	70	2	1	1	<	epilept. Anfall	0
9	60	2	3	3	\geq	epilept. Anfall	0
13	60	2	3	3	\geq	Parese	0
18	60	2	3	3	<	Parese	0
21	60	2	3	3	<	Schwindel/Ataxie	0
25	40	2	3	1	<	Kopfschmerzen	0
30	80	1	2	3	<	Schwindel	2
39	50	2	3	1	\geq	psychiatrisch	0
50	80	1	2	3	<	epilept. Anfall	2
52	60	2	3	3	<	Parese	0
55	80	1	2	3	<	Kopfschmerzen	0
58	30	2	3	1	<	Parese	1
60	70	2	2	3	<	Schwindel	2
62	40	2	3	1	<	Müdigkeit	2
64	70	2	2	3	<	Sprachstörung	2

Von den Patienten, die ausschließlich eine Radiotherapie der Hirnmetastasen erhalten haben, lebte keiner ein ganzes Jahr progressionsfrei; nach der Kaplan-Meier-Analyse lag die mediane progressionsfreie Überlebenszeit bei einem Monat (95%-KI:0,5-1,5).

Das 1-Jahres-Gesamtüberleben lag in dieser Patientengruppe bei 7.7% (95%-KI:0,3-15,1) und die mediane Gesamtüberlebenszeit bei zwei Monaten (95%-KI:0,6-3,4). Dies wurde mit den anderen Behandlungsgruppen im Folgenden verglichen.

4.4.3. Patienten mit Chemotherapie

Insgesamt 49 Patienten (74%) erhielten eine Chemotherapie, davon 25 Männer und 24 Frauen. Das Patientenalter lag zwischen 38 und 76 Jahren, im Median bei 59 und damit unterhalb des Altersmedians der Patientengruppe, die ausschließlich eine WBRT erhalten hatte. Für die Entscheidung zur Durchführung einer Chemotherapie ließ sich jedoch keine Abhängigkeit vom Alter der Patienten ($p=.547$) oder von einer zuvor durchgeführten neurochirurgischen Metastasenresektion ($p=.651$ bzw. $p=.495$ im Fisher's-Exakt-Test) nachweisen. Unter den chemotherapierten Patienten fanden sich 20 aktive Raucher, acht

ehemalige und sechs Nie-Raucher. Bei 15 Patienten war keine Information zum Tabakkonsum erhältlich.

Nur sechs der Patienten (12%) waren asymptomatisch, bei 43 Patienten war die Hirnmetastasierung symptomatisch. Am häufigsten litten die Patienten dabei unter Paresen und epileptischen Anfällen, was 13 bzw. neun Patienten (gesamt 45%) betraf. Sieben Patienten litten unter Kopfschmerzen, fünf unter Schwindel und Ataxie, zwei unter psychiatrischen Symptomen und weitere sieben Patienten beklagten Müdigkeit, Sprachstörungen, Persönlichkeitsveränderungen und eine deutliche Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit. Das Auftreten einer klinischen Symptomatik war in der statistischen Berechnung kein signifikanter Einflussparameter für die Entscheidung zur Durchführung einer Chemotherapie ($p=.130$ bzw. $p=.154$ im Fisher's-Exakt-Test), wobei die kleine Anzahl asymptomatischer Patienten die Auswertbarkeit des Ergebnisses einschränkt.

Von allen Chemotherapierten hatten 17 Patienten (35%) eine singuläre Hirnmetastase, sechs (12%) hatten zwei und 26 Patienten (53%) drei und mehr Hirnmetastasen. Dabei waren bei 39 Patienten (80%) die Hirnmetastasen <3 cm und bei zehn Patienten ≥ 3 cm. In der statistischen Berechnung war für die Entscheidung zur Durchführung einer Chemotherapie keine Abhängigkeit von der Anzahl ($p=.316$) und Größe ($p=.805$ bzw. $p=.557$ im Fisher's-Exakt-Test) der Metastasen nachweisbar. Die Anzahl anderer betroffener Organsysteme bzw. der Grad der Ausprägung der extracraniellen Metastasierung hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss ($p=.681$ bzw. $p=.451$ im Fisher's-Exakt-Test). Bei 26 Patienten (53%) war die Metastasierung auf Hirn und Lunge beschränkt, insgesamt 23 Patienten (47%) zeigten zusätzlich zur intracraniellen bzw. pulmonalen Metastasierung betroffene Organsysteme.

Bei der Bewertung der Aktivitäts-Scores war eine signifikante Abhängigkeit vom Karnofsky-Index nachweisbar (Chi-Quadrat- und Fisher's-Exakt-Test jeweils $p=.047$). Insgesamt sechs Patienten hatten einen KPS von 90%, 16 Patienten einen KPS von 80% und 14 Patienten einen KPS von 70%. Acht Patienten wiesen einen KPS von 60% und weitere fünf Patienten einen KPS von 50% auf. Zusammenfassend hatten also 13 Patienten (26.5%) einen KPS <70 und 36 Patienten (73.5%) einen KPS ≥ 70 .

Die Berechnungen für die anderen Aktivitäts-Scores, ECOG PS ($p=.268$) und RTOG RPA ($p=.096$ bzw. $p=.090$ im Fisher's-Exakt-Test), ergaben keine Signifikanz. Dabei waren in der Einteilung nach ECOG PS sechs Patienten in der Gruppe 0, 16 Patienten in der

Ergebnisse

Gruppe 1 und 27 Patienten in der Gruppe ≥ 2 . Nach RTOG RPA waren 12 Patienten in der Klasse 1, 23 Patienten in der Klasse 2 und 14 Patienten in der Klasse 3.

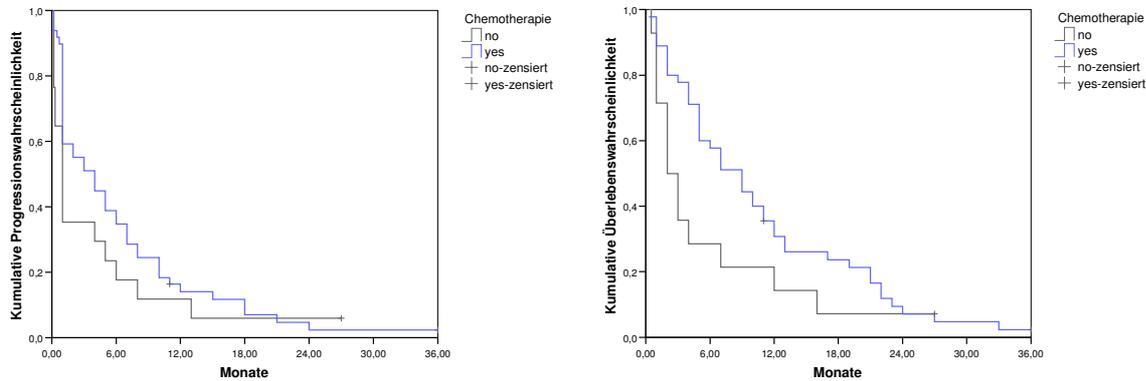
Tab. 7 Vergleich der Charakteristika der Patienten mit und ohne Chemotherapie

	Gesamtkohorte n=66	Patienten mit Chemotherapie n=49	Patienten ohne Chemotherapie n=17
Alter			
Min.-Max.	38-80	38-76	44-80
Median	59	59	65
Karnofsky-Index			
Min.-Max.	30-90	50-90	30-80
Median	70	70	60
Anzahl Pat. mit KPS ≥ 70	44 (66.7)	36 (73.5)	8 (47.1)
Anzahl Pat. mit KPS < 70	22 (33.3)	13 (26.5)	9 (52.9)
ECOG PS			
0	6 (9.1)	6 (12.2)	0
1	21 (31.8)	16 (32.7)	5 (29.4)
≥ 2	39 (59.1)	27 (55.1)	12 (70.6)
RTOG RPA			
1	13 (19.7)	12 (24.5)	1 (5.9)
2	30 (45.5)	23 (46.9)	7 (41.2)
3	23 (34.8)	14 (28.6)	9 (52.9)
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organsysteme			
1 (Gehirn und/oder Pulmo)	36 (54.5)	26 (53.1)	11 (64.7)
≥ 2	30 (45.5)	23 (46.9)	6 (35.3)

Von allen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, lebten nach der Kaplan-Meier-Analyse nach einem Jahr 14% progressionsfrei (95%-KI:4-24), die mediane progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit betrug dabei vier Monate (95%-KI:3,4-12,6). Bei den Patienten ohne Chemotherapie lebten nach einem Jahr 11.8% (95%-KI:3,8-27,4) progressionsfrei, wobei die mediane progressionsfreie Überlebenszeit bei einem Monat lag (95%-KI:0,5-1,5). Der Unterschied war nicht signifikant (Log Rank $p=.215$).

Ergebnisse

Abb. 3 und 4 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf eine Chemotherapie

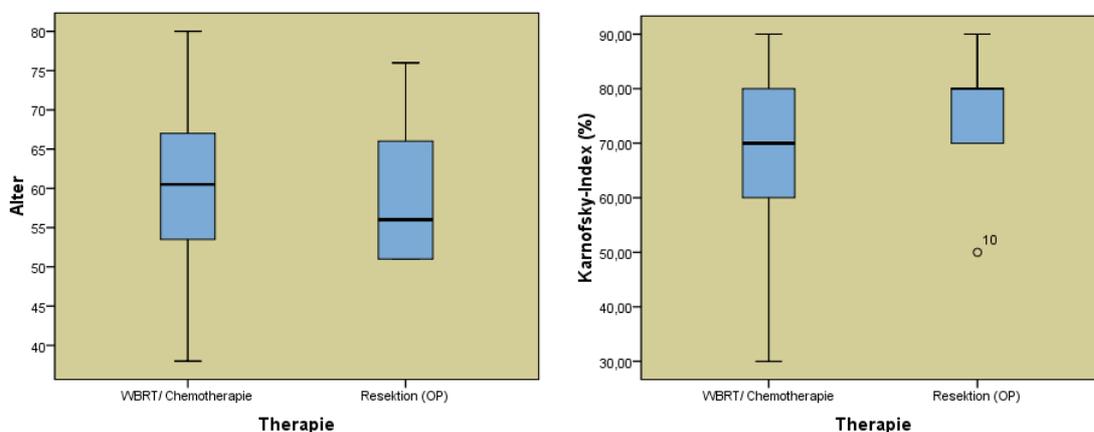


Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Chemotherapie betrug neun Monate (95%-KI:5,7-12,3) und ohne Chemotherapie zwei Monate (95%-KI:0,5-3,5). Das 1-Jahres-Gesamtüberleben lag bei den Patienten mit Chemotherapie bei 30.8% (95%-KI:17-44,6) und bei denen ohne Chemotherapie bei 14.3% (95%-KI:4,5-33,1). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht signifikant (Log Rank $p=0.098$).

4.4.4. Patienten mit Resektion (OP)

In der Gruppe der operierten Patienten waren drei Frauen und sieben Männer. Das Alter der Patienten lag zwischen 51 und 76 Jahren, der Median bei 59 und damit niedriger als in der WBRT- und Chemotherapie-Gruppe. Sechs der Patienten waren aktive Raucher und ein Patient war ein ehemaliger Raucher; bei drei Patienten war über den Tabakkonsum nichts bekannt.

Abb. 5 und 6 Altersstruktur und KPS der Patienten mit Resektion (OP) im Vergleich zu den anderen Therapiegruppen



Ergebnisse

Bei allen Patienten war die Hirnmetastasierung symptomatisch, wobei drei unter einer Parese litten, zwei weitere unter Kopfschmerzen und jeweils ein Patient an neu aufgetretenen kognitiven Einschränkungen, Sprachstörungen bzw. epileptischen Anfällen. Das Vorliegen einer Symptomatik der Hirnmetastasierung war in der statistischen Berechnung kein signifikanter Einflussparameter für die Entscheidung zur Durchführung einer Resektion ($p=.278$ bzw. $p=.357$ im Fisher's-Exakt-Test).

Für die Aktivitäts-Scores KPS ($p=.089$), ECOG PS ($p=.098$) und RTOG RPA ($p=.080$) ließ sich in der Gruppe der Operierten keine Signifikanz errechnen. Der Karnofsky-Index war bei einem Patienten bei 90%, in insgesamt sechs Fällen bei 80%, zweimal bei 70% und einmal bei 50%, damit zusammenfassend bei neun Operierten (90%) ≥ 70 , nur in einem Fall < 70 . Bei der Einteilung nach ECOG PS war ein Patient in der Gruppe 0 (10%), sechs Patienten waren in der Gruppe 1 (60%) und drei in der Gruppe 3 (30%). Nach RTOG RPA waren jeweils vier Patienten in der Klasse 1 und 2 (jeweils 40%) und zwei Patienten in der Klasse 3 (20%).

Tab. 8 Charakteristika der **Patienten mit Resektion (OP)**

Pat.nr.	KPS	ECOG PS	RTOG RPA	Metastasen-anzahl	Metastasen-größe < oder ≥ 3 cm	Symptome	Anzahl von Metast. betroffen. Organsysteme (zusätzlich zu Hirn/Pulmo)
4	80	1	2	1	<	Schwindel/Ataxie	0
10	50	2	3	1	<	psychiatrisch	0
12	70	2	3	1	<	Kopfschmerzen	1
16	80	1	2	1	<	Parese	0
33	80	1	1	2	<	Parese	0
38	80	1	2	1	\geq	Parese	1
49	90	0	1	1	<	epilept. Anfall	0
51	80	1	1	1	\geq	kognitive Einschränkung.	0
57	70	2	1	1	<	Kopfschmerzen	0
61	80	1	2	1	<	Sprachstörungen	1

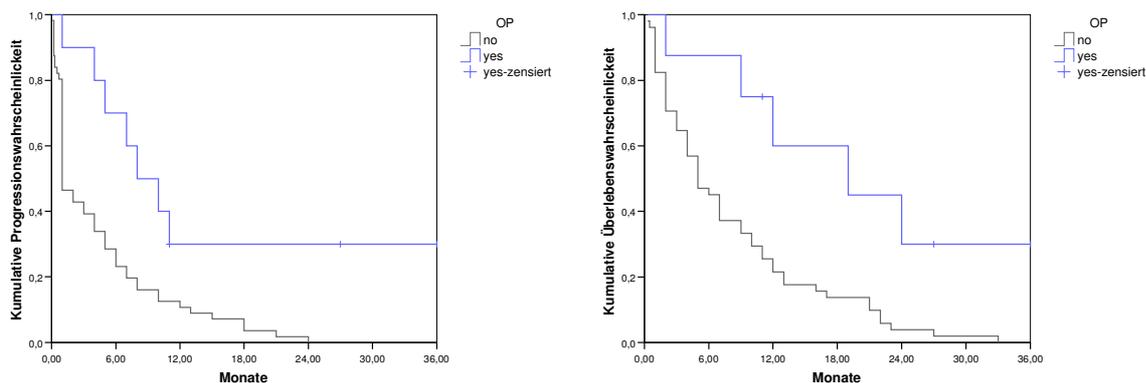
In neun Fällen handelte es sich um singuläre Hirnmetastasen; in nur einem Fall hatte ein Patient zwei intracranielle Filiae. Bei insgesamt acht Patienten waren die Hirnmetastasen < 3 cm und in zwei Fällen ≥ 3 cm.

Ergebnisse

Bei sieben Patienten (70%) war ausschließlich das Gehirn von Metastasierung betroffen, bei drei Patienten dagegen auch ein weiteres Organsystem. Für die Entscheidung zur Durchführung der OP war keine Abhängigkeit von dem Ausmaß der extracraniellen Metastasierung bzw. der Anzahl der von Metastasierung betroffenen Organsysteme nachweisbar ($p=.278$ bzw. $p=.238$ im Fisher's-Exakt-Test).

Für die Patienten, die eine neurochirurgische Metastasenresektion erhalten haben, ließ sich bei der Analyse nach Kaplan-Meier eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit zeigen. Nach einem Jahr waren 30% (95%KI:1-59) der Patienten mit vorheriger Metastasenresektion noch ohne Hinweis auf Progression, in der Gruppe der Nicht-Operierten dagegen nur 10.7% (95%KI:2,5-18,9).

Abbildung 7 und 8 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf eine neurochirurgische OP



Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit lag bei Patienten ohne chirurgischen Eingriff bei einem Monat (95%-KI:0,5-1,5) und bei acht Monaten (95%-KI:3,4-12,6) bei vorheriger OP. Der Unterschied war signifikant (Log Rank $p=.004$).

Das 1-Jahres-Gesamtüberleben betrug 60% (95%KI:23,6-96,4) bei den Patienten mit Metastasenresektion und 21.6% (95%KI:10-32,2) bei denen ohne. Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit neurochirurgischem Eingriff lag bei 19 Monaten (95%-KI:1,8-36,2) und bei fünf Monaten (95%-KI:2,9-7,1) bei Patienten ohne OP. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war damit signifikant (Log Rank $p=.005$). In der univariaten Analyse war die neurochirurgische Operation ein unabhängiger Faktor ($p=.005$) für das Überleben.

Tab. 9 Zusammenfassung der Überlebenszeiten nach Therapiegruppen (95%-KI).

	WBRT	WBRT/ Chemotherapie	Resektion (OP)
PFS in Monaten	1 (0.5-1.5)	4 (1.8-36.2)	8 (3.4-12.6)
OS in Monaten	2 (0.6-3.4)	9 (5.7-12.3)	19 (1.8-36.2)
1-Jahres-OS	7.7% (0.3-15.1)	30.8% (17-44.6)	60% (23.6-96.4)

4.4.5. Patienten mit Resektion (OP) und Chemotherapie

Insgesamt acht Patienten hatten vor der Radiotherapie eine neurochirurgische Metastasenresektion und anschließend eine Chemotherapie erhalten. Bei ihnen lag die mediane progressionsfreie Überlebenszeit bei acht Monaten (95%-KI:3,7-12,6).

Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug in dieser Gruppe 19 Monate (95%-KI:1,8-32,6). Da nur insgesamt zwei Patienten ausschließlich mit WBRT und OP behandelt worden waren, wurde auf Grund dieser zu kleinen Anzahl auf den Vergleich mit den acht Patienten mit zusätzlicher Chemotherapie verzichtet.

4.5. Auswertung nach Aktivitäts-Score

4.5.1. Einfluss des Karnofsky-Index

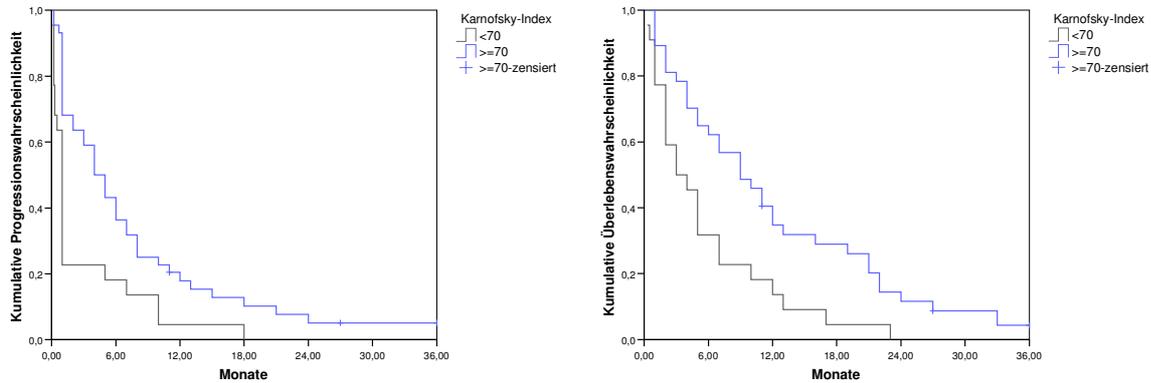
Die prognostische Bedeutung des Karnofsky-Index wurde nach Kaplan-Meier analysiert. Dabei ergab sich für Patienten mit einem KPS ≥ 70 eine mediane progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von vier Monaten (95%-KI:2,1-5,9) und für Patienten mit einem KPS < 70 von einem Monat (95%-KI:0,8-1,2). Der Unterschied war signifikant (Log Rank $p=.004$).

Nach einem Jahr lebten von allen Patienten mit einem KPS ≥ 70 noch 17.9% (95%-KI:6,3-29,5) progressionsfrei, bei den Patienten mit einem KPS < 70 dagegen nur 4.5% (95%-KI:4,3-13,3).

Das 1-Jahres-Gesamtüberleben lag in der Gruppe aller Patienten mit einem KPS ≥ 70 bei 34.7% (95%-KI:18,9-50,5) und in der Gruppe mit einem KPS < 70 bei 13.6% (95%-KI:1-28,2).

Ergebnisse

Abb. 9 und 10 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf KPS

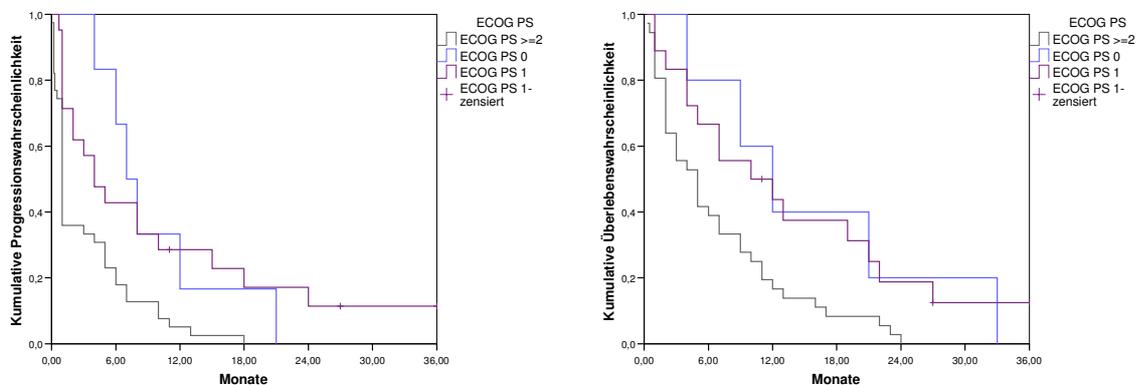


Die Gesamtüberlebenszeit betrug für die Patienten mit einem KPS ≥ 70 im Median neun Monate (95%-KI:5-13) und drei Monate (95%-KI:0,7-5,3) für die Patienten mit einem KPS < 70 . Der Unterschied war signifikant (Log Rank $p=.005$).

4.5.2. Einfluss des ECOG PS

Bei der Unterteilung in die ECOG PS-Gruppen ergab sich für die sechs Patienten in der ECOG PS Gruppe 0 eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von sieben Monaten (95%-KI:4,6-9,4) und für die 21 Patienten der ECOG PS-Gruppe 1 von vier Monaten (95%-KI:1-7). In der ECOG PS-Gruppe ≥ 2 waren 39 Patienten; deren mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug einen Monat (95%-KI:1,1-2,9).

Abb. 11 und 12 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf ECOG PS



Ohne Nachweis einer Progression lebten nach einem Jahr von allen Patienten der Gruppe 0 nach ECOG PS 16.7% (95%-KI:13,7-47,1) und von denen der Gruppe 1 nach

ECOG PS 28.6% (95%-KI:7,8-49,4). Von den Patienten der Gruppe ≥ 2 nach ECOG PS lebte nach einem Jahr keiner mehr. Der Unterschied war signifikant (Log Rank $p=0.003$). Nach der Kaplan-Meier-Analyse ergaben sich folgende Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeiten:

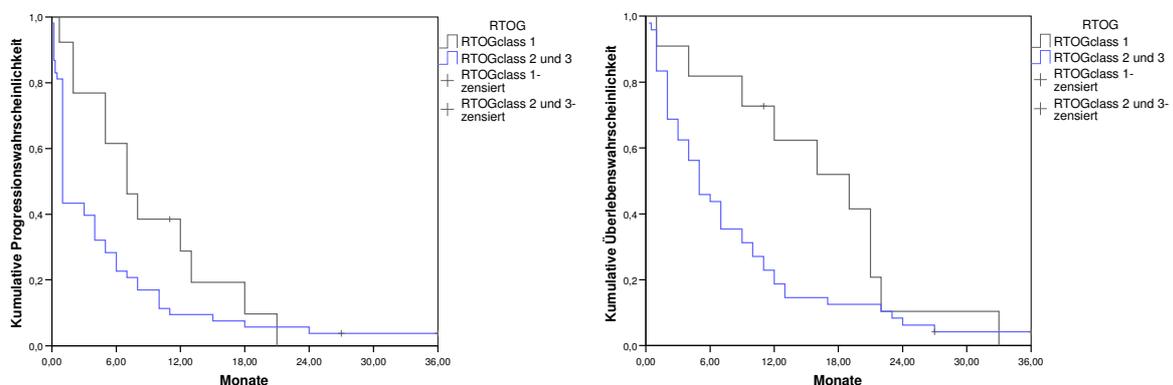
Bei der ECOG PS-Gruppe 0 betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 12 Monate (95%-KI:5,6-18,4), bei der ECOG PS-Gruppe 1 zehn Monate (95%-KI:0,2-19,8), und bei der Gruppe ≥ 2 betrug sie fünf Monate (95%-KI:2,7-7,3).

Das 1-Jahres-Gesamtüberleben betrug bei den Patienten der Gruppe 0 nach ECOG PS 40% (95%-KI:3,8-83,8) und bei denen der Gruppe 1 nach ECOG PS 43.8% (95%-KI:20-67,6). Die Patienten der ECOG PS-Gruppe ≥ 2 waren alle innerhalb des Jahres bereits verstorben. Der Unterschied war signifikant (Log Rank $p=0.015$).

4.5.3. Einfluss des RTOG RPA

Für den Aktivitäts-Score RTOG RPA ergab sich in der Analyse nach Kaplan-Meier für die 13 Patienten in der Klasse 1 eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von sieben Monaten (95%-KI:3,5-10,5). Die 30 Patienten der RTOG RPA-Klasse 2 und die 23 Patienten der Klasse 3 wurden, in Anlehnung an andere Arbeiten [41], zur Analyse in eine Gruppe zusammengezogen. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit dieser insgesamt 53 Patienten der RTOG Gruppen 2 und 3 lag bei einem Monat (95%-KI:0,8-1,2).

Abb. 13 und 14 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf RTOG RPA



Nach einem Jahr lebten von allen Patienten dieser Arbeit, die der RTOG RPA-Klasse 1 zuzuordnen waren, insgesamt 28.8% (95%-KI:2,6-55) ohne Hinweis auf Progression, von

denen der RTOG RPA-Klassen 2 und 3 dagegen 9,4% (95%-KI:1,4-17,4). Die bestimmten Werte zeigten keinen signifikanten Unterschied (Log Rank $p=0.083$). KI:7,3-12,1).

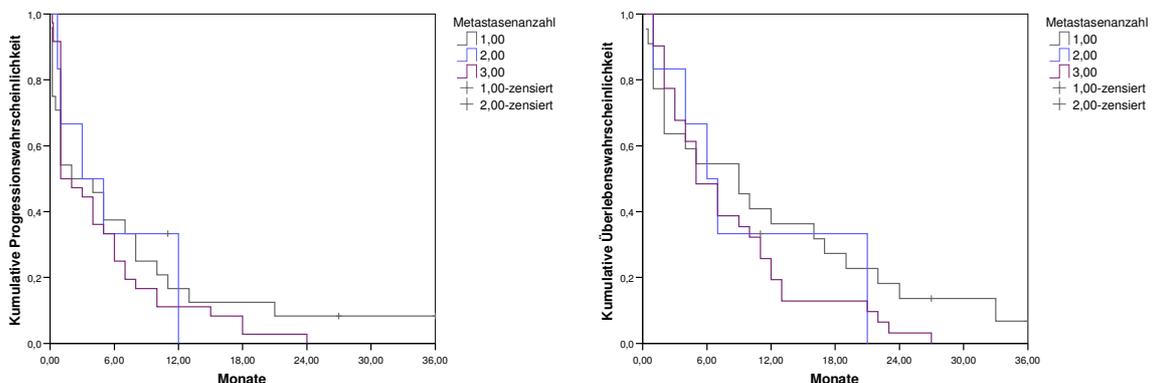
Bei der Analyse der medianen Gesamtüberlebenszeit ergaben sich für die RTOG RPA-Klasse 1 insgesamt 19 Monate (95%-KI:8,7-29,3) und für die RTOG RPA-Klassen 2 und 3 fünf Monate (95%-KI:2,7-7,3). Das 1-Jahres-Gesamtüberleben betrug dabei für die Klasse 1 nach RTOG RPA 62.3% (95%-KI:32,3-90,3) und für die Klassen 2 und 3 insgesamt 18.7% (95%-KI:7,5-29,9). Der ermittelte Unterschied war nicht signifikant (Log Rank $p=0.069$).

4.6. Auswertung nach Anzahl und Größe der Hirnmetastasen

4.6.1. Einfluss der Hirnmetastasenanzahl

Die Bestimmung der Prognose in Abhängigkeit von der Hirnmetastasenanzahl ergab nach Kaplan-Meier eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von zwei Monaten (95%-KI:0-4,7) für die 24 Patienten mit nur einer Hirnmetastase. Für die insgesamt sechs Patienten mit zwei Hirnmetastasen stellte sich eine mediane Überlebenszeit von drei Monaten (95%-KI:0-7,8) dar. Die 36 Patienten mit drei oder mehr Hirnmetastasen hatten eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von einem Monat (95%-KI:0,1-1,9). Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant (Log Rank $p=0.726$). Das progressionsfreie 1-Jahres-Überleben lag bei 16.7% (95%-KI:1,5-32,2) in der Gruppe mit einer Hirnmetastase und bei 11.1% (95%-KI:0,7-21,5) in der Gruppe mit drei oder mehr Hirnmetastasen. In der Gruppe mit zwei Hirnmetastasen hatten nach einem Jahr alle sechs Patienten eine Progression.

Abb. 15 und 16 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf Metastasenanzahl



Das 1-Jahres-Gesamtüberleben lag in der Analyse nach Kaplan-Meier bei 36.4% (95%-KI:15,8-57) in der Gruppe mit einer Hirnmetastase, bei 33.3% (95%-KI:5,1-71,7) in der Gruppe mit zwei und bei 19.4% (95%-KI:5,2-33,6) in der Gruppe mit drei oder mehr Hirnmetastasen.

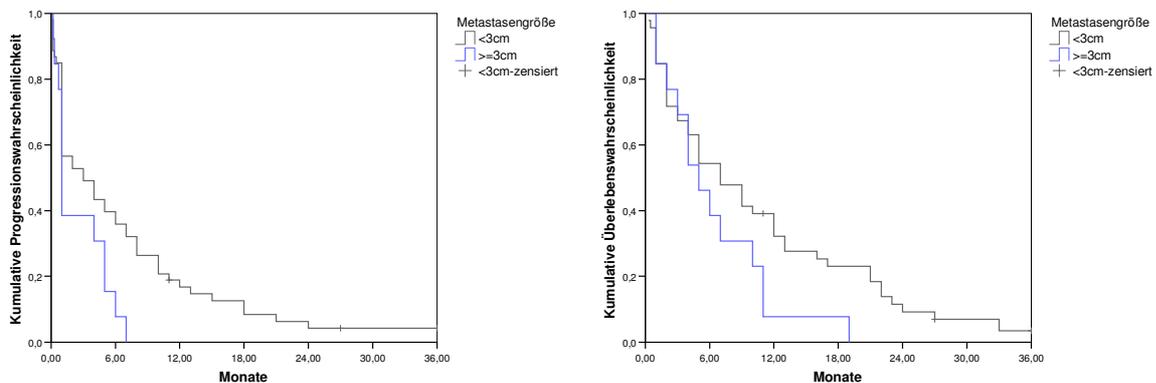
Für die Patienten mit nur einer Hirnmetastase ergab sich eine mediane Gesamtüberlebenszeit von neun Monaten (95%-KI:2,1-15,9), bei den Patienten mit zwei Hirnmetastasen von sechs Monaten (95%-KI:2,4-9,6), und bei der Gruppe mit drei oder mehr Hirnmetastasen von fünf Monaten (95%-KI:2,7-7,4). Der Unterschied war nicht signifikant (Log Rank $p=$.381).

4.6.2. Einfluss der Hirnmetastasenengröße

Von den insgesamt 53 Patienten (80%) mit Hirnmetastasen <3 cm hatten nach einem Jahr 16.8% (95%-KI:6,4-27,2) keinen Hinweis auf eine Progression. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug nach Kaplan-Meier drei Monate (95%-KI:0-6,1). Insgesamt 13 Patienten hatten Hirnmetastasen \geq 3 cm. In dieser Patientengruppe hatten nach einem Jahr 7.7% (95%-KI:7,1-22,5) noch keinen Progressionseintritt und die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug einen Monat (95%-KI:0,8-1,2). Der Unterschied war signifikant (Log Rank $p=$.033).

Das 1-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 32.2% (95%-KI:18,4-46) in der Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen <3 cm und bei 7.7% (95%-KI:7,1-22,5) bei den Patienten mit Hirnmetastasen \geq 3 cm. Für die Patienten mit Hirnmetastasen <3 cm ergab sich eine mediane Gesamtüberlebenszeit von sieben Monaten (95%-KI:3,7-10,3).

Abb. 17 und 18 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf Hirnmetastasenengröße



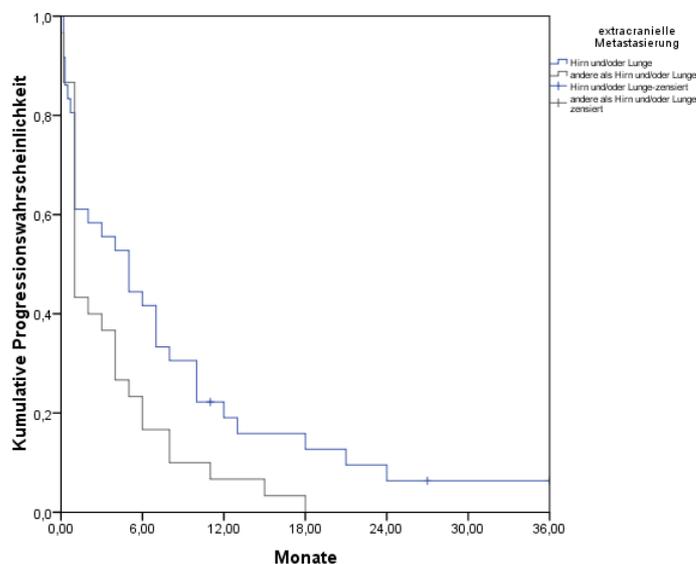
Für die Patientengruppe mit Hirnmetastasen ≥ 3 cm ergab sich in der Analyse nach Kaplan-Meier eine mediane Gesamtüberlebenszeit von fünf Monaten (95%-KI:4,8-9,2). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Log Rank $p=.085$).

Damit ergab sich zwar ein signifikanter Einfluss der Hirnmetastasengröße auf die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit, nicht jedoch auf die Gesamtüberlebenszeit.

4.7. Einfluss der extracraniellen Metastasierung

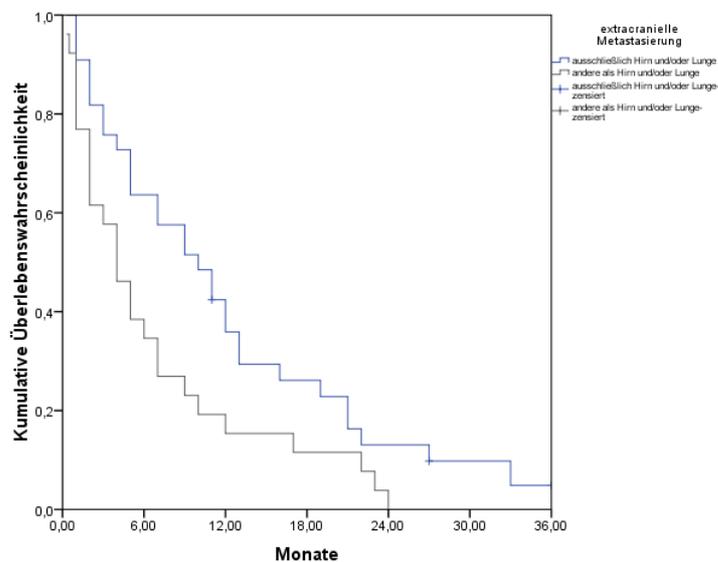
Bei insgesamt 36 Patienten (55%) fand sich kein Hinweis auf das Bestehen einer weiteren, andere Organsysteme als das Gehirn und die Lunge betreffenden Metastasierung des NSCLC. Für diese Patienten ergab sich in der Analyse nach Kaplan-Meier eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von fünf Monaten (95%-KI:2,1-7,9) und eine mediane Gesamtüberlebenszeit von zehn Monaten (95%-KI:5,5-14,5). Insgesamt 30 Patienten zeigten eine zusätzlich zur pulmonalen und craniellen Beteiligung weitergreifende Metastasierung, 20 davon in mehr als drei Organsystemen. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit, die sich für diese Patientengruppe ergab, lag bei einem Monat (95%-KI:0,7-1,3) und die mediane Gesamtüberlebenszeit bei vier Monaten (95%-KI:2-6). Der Unterschied zur Gruppe der Patienten mit keiner weiteren als das Gehirn betreffenden Metastasierung war für die progressionsfreie Überlebenszeit ($p=.038$) signifikant.

Abb. 19 Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier bezogen auf extracranielle Metastasierung



Nach einem Jahr lebten in der Patientengruppe mit ausschließlich Hirn und/oder Lunge betreffender Metastasierung noch 35.9% der Patienten (95%-KI:19,1-52,7), insgesamt 19% davon (95%-KI:5,8-32,2) zu diesem Zeitpunkt auch ohne Hinweis auf eine Progression. In der Gruppe der anderen Patienten mit mehr als Hirn und/oder Lunge betreffender Metastasierung lag dagegen das 1-Jahres-Gesamtüberleben bei nur 15.4% (95%-KI:1,2-29,6). Insgesamt 6.7% der Patienten dieser Gruppe (95%-KI:2,5-15,9) hatten nach einem Jahr keinen Hinweis auf eine Progression. Der Unterschied zur Gruppe der Patienten mit keiner weiteren als das Gehirn betreffenden Metastasierung war für die Gesamtüberlebenszeit signifikant ($p=0.021$).

Abb. 20 Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf extracranielle Metastasierung

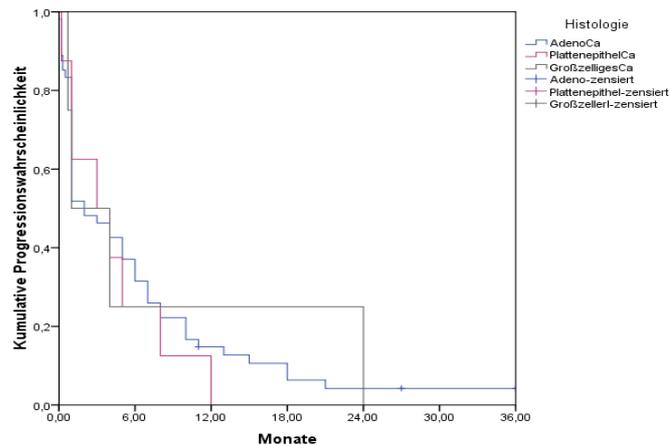


4.8. Einfluss der Histologie

In der Analyse nach Kaplan-Meier ergab sich eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von zwei Monaten (95%-KI:0,9-3,2) für die 54 Patienten mit Adenokarzinom, von drei Monaten (95%-KI:0-7,2) für die acht Patienten mit Plattenepithelkarzinom und von einem Monat (95%-KI:0-4,2) für die insgesamt vier Patienten mit einem großzelligen Karzinom. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0.835$).

Ergebnisse

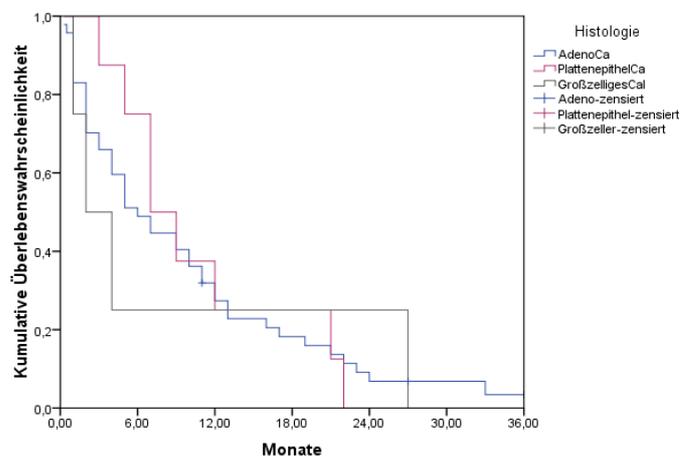
Abb. 21 Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Tumorhistologie



Insgesamt 13% (95%-KI:3,5-21,9) der Patienten mit Adenokarzinom hatten nach einem Jahr keinen Hinweis auf eine Progression vs. 25% der Patienten mit großzelligem Karzinom (95%-KI:18,4-68,4). Bei den Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom war nach einem Jahr keiner ohne Progression.

Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 27% (95%-KI:14,4-40,4) in der Gruppe der Patienten mit Adenokarzinom und bei jeweils 25% in den Gruppen der Patienten mit Plattenepithelkarzinom (95%-KI:5,6-55,6) und großzelligem Karzinom (95%-KI:18,4-68,4). Das mediane Gesamtüberleben betrug sechs Monate (95%-KI:3,1-8,9) bei Patienten mit Adenokarzinom, sieben Monate (95%-KI:3,3-10,7) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und zwei Monate (95%-KI:0-4,9) bei Patienten mit großzelligem Karzinom. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0.958$).

Abb. 22 Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Tumorhistologie



Ergebnisse

Tab. 10 Übersicht von medianem PFS und OS nach Kaplan-Meier

Variable	Median (95% -KI)			
	PFS	<i>p</i>	OS	<i>p</i>
Gesamtkohorte (n=66)	2 (1,1-2,9)		7 (4,8-9,2)	
Therapie				
WBRT	1 (0,5-1,5)		2 (0,6-3,4)	
WBRT+OP	8 (3,4-12,6)	.004	19 (1,8-36,2)	.004
WBRT+Chemotherapie	4 (3,4-12,6)	ns	9 (5,7-12,3)	ns
Karnofsky-Index				
KPS ≥70	4 (2,1-5,9)	.004	9 (5-13)	.005
KPS <70	1 (0,8-1,2)		3 (0,7-5,3)	
ECOG PS				
0	7 (4,6-9,4)	.003	12 (5,6-18,4)	.015
1	4 (1-7)		10 (0,2-19,8)	
≥2	1 (1,1-2,9)		5 (2,7-7,3)	
RTOG RPA				
1	7 (3,5-10,5)	ns	19 (8,7-29,3)	ns
2 und 3	1 (0,8-1,2)		5 (2,7-7,3)	
Anzahl der Hirnmetastasen				
1	2 (0-4,7)	ns	9 (2,1-15,9)	ns
2	3 (0-7,8)		6 (2,4-9,6)	
≥3	1 (0,1-1,9)		5 (2,7-7,4)	
Durchmesser der Hirnmetastasen				
<3 cm	2 (1,1-2,9)	.033	7 (4,8-9,2)	ns
≥3 cm	3 (0-6,1)		7 (3,7-10,3)	
	1 (0,8-1,2)		5 (4,8-9,2)	
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organsysteme				
1 (Gehirn und/oder Pulmo)	5 (2,1-7,9)	.038	10 (5,5-14,5)	.021
≥2	1 (0,7-1,3)		4 (2-6)	

5. Diskussion

Das Lungenkarzinom ist die häufigste zum Tode führende Krebserkrankung in Deutschland und zeichnet sich im metastasierten Stadium durch eine sehr schlechte Prognose aus. Bei etwa 10% aller Patienten besteht bei der Erstdiagnose eines NSCLC bereits eine Hirnmetastasierung [45].

Die gesamte Studienpopulation dieser Untersuchung, insgesamt 66 Patienten, erhielt eine Ganzhirnbestrahlung mit einer Dosis von 30 Gy in 10 Einzelfraktionen à 3 Gy. Zehn Patienten (15%) hatten zuvor eine Metastasenresektion erhalten und insgesamt 49 Patienten (74%) erhielten vor und/oder nach WBRT zusätzlich eine Chemotherapie. Bei 15 Patienten (23%) war die WBRT die alleinige Therapie.

Der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier zufolge lebten von der Gesamtkohorte an Patienten nach einem Jahr noch insgesamt 26.8% (95%-KI:15,2-38,4), davon 13.5% der Patienten (95%-KI:5,1-21,9) ohne Hinweis auf Progression. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug dabei zwei Monate (95%-KI:1,1-2,9) und die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei sieben Monaten (95%-KI:4,8-9,2). Es wurden nun im Einzelnen die verschiedenen Therapieregime betrachtet:

Bei den 15 Patienten, die ausschließlich eine Ganzhirnbestrahlung erhalten haben und weder neurochirurgisch behandelt noch chemotherapiert wurden, lebte keiner ein ganzes Jahr progressionsfrei. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug einen Monat (95%-KI:0,5-1,5) bei einer medianen Gesamtüberlebenszeit von zwei Monaten (95%-KI:0,6-3,4). Im Vergleich dazu zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasenresektion eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von acht Monaten (95%-KI:3,4-12,6) und Gesamtüberlebenszeit von 19 Monaten (95%-KI:1,8-36,2). Der Unterschied war signifikant (Log Rank $p=.004$). Die mediane Gesamtüberlebenszeit (MST) der Patienten mit Metastasenresektion lag in dieser Arbeit dabei mit 19 Monaten (95%-KI:1,8-36,2) deutlich über der einer anderen retrospektiven Studie [24] mit 13 Monaten MST.

Das 1-Jahres-Gesamtüberleben betrug 60% (95%KI:23,6-96,4) bei den Patienten mit Metastasenresektion, während es in der Patientengruppe mit ausschließlicher WBRT bei nur 7.7% (95%-KI:0,3-15,1) lag. Die insgesamt zehn Patienten mit Metastasenresektion zeigten auch im Vergleich zu den Patienten, die zusätzlich zur WBRT eine Chemotherapie erhalten haben, einen Überlebensvorteil, denn deren 1-Jahres-Gesamtüberleben betrug 30.8% (95%-KI:17-44,6) bei einer medianen Gesamtüberlebenszeit von neun Monaten (95%-KI:5,7-12,3). Die drei Patienten (2%)

dieser Arbeit, die zum Zeitpunkt ihrer letzten Visite nach 11, 27 bzw. 36 Monaten noch ohne Hinweis auf eine Progression lebten, hatten alle eine Metastasenresektion erhalten. Auch im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit fünf Monaten (95%-KI:2,9-7,1) bei den Patienten mit Resektion versus einem Monat (95%-KI:0,5-1,5) bei denen ohne chirurgischen Eingriff.

Damit bestätigte sich hier das Ergebnis anderer Studien, in denen für die neurochirurgische Metastasenresektion ein signifikanter Überlebensvorteil dargestellt wurde [27,28]. In anderen Arbeiten war auch beschrieben worden, dass eine postoperative Bestrahlung des Kopfes im Vergleich zur ausschließlich chirurgischen Therapie die Überlebenszeit verlängern bzw. das lokale Rezidivrisiko verringern kann [28,30]. Die Resektion ist gerade bei singulären Hirnmetastasen häufig die initiale Therapieoption. Auch in der vorliegenden Arbeit hatten insgesamt 90% der operierten Patienten eine singuläre Hirnmetastase gehabt.

Die KPS- und ECOG PS-Werte waren deutlich besser bei den Patienten mit Resektion und unterschieden sich im Vergleich zu den anderen Therapiegruppen signifikant, was nachfolgend noch ausführlicher dargestellt wird. Das zeigt, dass bei der Entscheidung zur operativen Therapie bereits eine Vorauswahl an Patienten getroffen wird, die sich in einem vergleichsweise besseren Allgemeinzustand befinden, als in den anderen Therapiegruppen.

Für die chemotherapierten Patienten konnte in der vorliegenden Arbeit kein Überlebensvorteil berechnet werden, aber es zeigte sich auch hier erwartungsgemäß, dass in Bezug auf den Karnofsky-Index im Vergleich zur Gruppe mit ausschließlicher WBRT ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit einem KPS ≥ 70 zu finden war. So hatten 75.5% der chemotherapierten Patienten einen KPS ≥ 70 , in der Gruppe mit ausschließlicher WBRT dagegen nur 40%.

Der Karnofsky-Index der Patienten mit ausschließlicher WBRT zeigte im Vergleich zu dem anderer Therapiegruppen eine insgesamt breitere Streuung (30-80%) bei einem medianen Wert von 60% und unterschied sich signifikant von den Patienten, die eine Metastasenresektion erhalten hatten (50-90%) und einen medianen KPS von 80% aufwiesen. Im Vergleich zeigte sich mit 60% auch ein insgesamt höherer Anteil an Patienten mit einem KPS < 70 in der Gruppe, die ausschließlich strahlentherapiert worden war. In den Gruppen, die zusätzliche Therapien erhielten, hatten 34% bzw. in der Gruppe der neurochirurgisch Operierten sogar nur 10% der Patienten einen KPS < 70 . Der

Karnofsky-Index war in der Berechnung ein signifikanter prognostischer Parameter (Chi-Quadrat-Test $p=.013$ und Fisher's-Exakt-Test $p=.016$).

Es fiel auch auf, dass in der Gruppe der Patienten, die ausschließlich eine WBRT erhalten haben, das mediane Lebensalter mit 65 Jahren höher war als das der Chemotherapierten (59 Jahre) und/oder neurochirurgisch Operierten (56 Jahre). Dies war jedoch statistisch nicht signifikant.

Ergänzend zur Ganzhirnbestrahlung hatten 49 Patienten (74%) eine Chemotherapie erhalten, die als Kombinationstherapie in den meisten Fällen (28 Patienten/ 57%) auf Carboplatin basierte, in vier Fällen (8%) auf Cisplatin und in sechs Fällen (12%) auf Vinorelbin; neun der Chemotherapie-Patienten (18%) erhielten eine Monotherapie. In der Berechnung nach Kaplan-Meier ergab sich für diese Patientengruppe eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von vier Monaten (95%-KI:3,4-12,6) und von einem Monat (95%-KI:0,5-1,5) für Patienten ohne Chemotherapie. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug neun Monate (95%-KI:5,7-12,3) mit und zwei Monate (95%-KI:0,5-3,5) ohne Chemotherapie. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant. Damit lässt sich keine signifikante Verlängerung der progressionsfreien bzw. der Gesamtüberlebenszeit für die gesamte Gruppe der chemotherapierten Patienten im Vergleich zu den anderen Therapiegruppen zeigen, auch nicht gegenüber den Patienten, die ausschließlich bestrahlt wurden. Das ließe die Schlussfolgerung zu, dass die Patienten dieser Arbeit von einer zusätzlich zur Hirnbestrahlung durchgeführten Chemotherapie nicht profitiert haben. Limitiert ist diese Aussage jedoch durch den retrospektiven Charakter dieser Arbeit und durch die geringe Fallzahl. Es fällt auf, dass sich zu dieser speziellen Frage in der Literatur keine weiterführenden Arbeiten finden. Bei fast allen Studien zur Bewertung des Stellenwerts der Chemotherapie bei fortgeschrittenem NSCLC wurden Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen ausgeschlossen. Damit ist auch der Vergleich der Chemotherapie mit der alleinigen Ganzhirnbestrahlung bisher nicht beschrieben.

Der Einfluss des Zeitpunkts der Chemotherapie dagegen wurde untersucht. So verglich eine aktuell veröffentlichte randomisierte Studie [46], die retrospektiv den Verlauf von chemotherapierten Patienten mit NSCLC und Hirnmetastasen betrachtete, ob eine vor der Bestrahlung durchgeführte Chemotherapie Vorteile gegenüber einer im Anschluss an die Bestrahlung durchgeführte zeigte. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied. In der vorliegenden Arbeit wurde der Zeitpunkt der Chemotherapie auch erfasst, wonach 23 Patienten (47%) diese vor und 26 Patienten (53%) nach der Bestrahlung erhalten haben.

Für beide Gruppen ergab sich eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von vier Monaten (95%-KI:3.4-12.3) und Gesamtüberlebenszeit von neun Monaten (95%-KI:5.7-12.3). Damit bestand zwischen diesen beiden Gruppen ebenfalls kein signifikanter Unterschied. In der vorliegenden Arbeit hatten alle Patienten der Chemotherapie-Gruppe wenigstens einen Chemotherapiezyklus erhalten, die mediane Anzahl betrug 2 Zyklen, was mit Angaben anderer Studien vergleichbar ist [45]. Eine Unterteilung in Subgruppen nach den verschiedenen Chemotherapie-Regimen erfolgte nur deskriptiv.

In der Literatur finden sich zahlreiche Arbeiten, die verschiedene Chemotherapeutika auf Wirkung, Effizienz und Toxizität vergleichen [20,21]. Carboplatin (Dosierung nach AUC) ist subjektiv besser verträglich als Cisplatin [21]. Hinsichtlich der Wirkung gibt es unterschiedliche Studienergebnisse: So haben verschiedene Arbeitsgruppen einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten aufzeigen können, die mit Cisplatin therapiert wurden gegenüber den Carboplatin-Behandelten [21-24]. Dagegen fand sich in anderen Studien kein signifikanter Unterschied zwischen den Präparaten [19]. In einzelnen Studien wurde für Cisplatin und Paclitaxel ein geringer Vorteil gegenüber der bestmöglichen supportiven Therapie (BSC) hinsichtlich des Kurzzeit-Überlebens gezeigt [19]. Die Ergebnisse von Studien auf Basis einer platinhaltigen Kombinationstherapie sind dabei ähnlich, abgesehen von Unterschieden in der Toxizität [19-24]. Danach erscheinen die verschiedenen Chemotherapien also ähnlich bewertbar, auch im Hinblick auf ihren Vorteil gegenüber der BSC.

In der vorliegenden Arbeit sollten, neben der Bewertung der Therapien, weitere klinische Faktoren auf ihre prognostische Bedeutung für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und Hirnmetastasierung untersucht werden. Zu den klinisch wichtigen Prognosefaktoren konnten dabei -neben der bereits diskutierten neurochirurgisch-operativen Therapie und dem Karnofsky-Index- der ECOG Performance Status, die Metastasengröße und das Ausmaß der extracraniellen Metastasierung herausgearbeitet werden, was nachfolgend jeweils im einzelnen diskutiert wird.

In zahlreichen Publikationen zu verschiedenen Malignomen wurde der Karnofsky-Index als ein wichtiger klinischer Prognosefaktor dargestellt [15,33-39]. Das bestätigt sich auch in dieser Arbeit: Insgesamt 22 Patienten (33.3%) der Gesamtkohorte hatten einen KPS ≥ 70 und 44 Patienten einen KPS < 70 . Patienten mit einem KPS < 70 zeigten mit einem Monat (95%-KI:0,8-1,2) eine signifikant verkürzte mediane progressionsfreie Zeit und mit drei Monaten (95%-KI:0,7-5,3) auch verkürzte Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu Patienten mit einem KPS ≥ 70 , bei denen die mediane progressionsfreie Zeit vier Monate

(95%-KI:2,1-5,9) und die Gesamtüberlebenszeit neun Monate (95%-KI:5-13) betrug. In einer Studie von Flannery et al. [33] wurde die Aussagekraft des Karnofsky-Index hinsichtlich des Langzeitüberlebens bei Patienten mit solitärer Hirnmetastasierung bei Patienten mit NSCLC untersucht, die eine radio-chirurgische Behandlung erhalten hatten. Dabei hatte sich der Karnofsky-Index als ein signifikanter Parameter für ein verbessertes 5-Jahres-Überleben gezeigt. In einer prospektiven Studie mit Patienten in fortgeschrittenem Tumorstadium wurde von Lam et al. [34] der Karnofsky-Index als unabhängiger prognostischer Parameter beschrieben. In der Arbeit einer weiteren Arbeitsgruppe [36] wurde für Patienten mit mikrochirurgischer Resektion von Hirnmetastasen verschiedener Primärtumore, neben der Tumorhistologie, der vor Therapiebeginn erhobene Karnofsky-Index als bedeutendster prognostischer Parameter hervorgehoben. Golden et al. [35] bestätigten in einer Studie diese Aussage, zeigten auch die prognostische Bedeutung der Einteilung nach RTOG RPA und unterstrichen, dass die Aussagekraft der bekannten Aktivitäts-Scores vom Primärtumor beeinflusst wird. Der Index nach der RTOG recursive partitioning analysis wurde in verschiedenen Arbeiten als ein guter prognostischer Faktor beschrieben [39-42]. In der Publikation von Gülbas et al. wurde dieser Index speziell für Patienten mit Hirnmetastasen eines NSCLC evaluiert und als signifikanter prognostischer Parameter gewertet [23]. Das konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Für die Patienten der RTOG-Klasse 1 betrug die mediane progressionsfreie Zeit neun Monate (95%-KI:5,3-12,6) und die Gesamtüberlebenszeit 19 Monate (95%-KI:8,7-29,3). Für die RTOG-Klassen 2 und 3 ließ sich eine mediane progressionsfreie Zeit von einem Monat (95%-KI:0,8-1,2) und eine Gesamtüberlebenszeit von fünf Monaten (95%-KI:2,7-7,3) ermitteln. Damit konnte hier kein signifikanter Unterschied in der kumulativen Progressions- und Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten verschiedener RTOG-Klassen gefunden werden. Dagegen beschreiben z. B. Pollock et al. [41] einen deutlichen Unterschied in der Progressionswahrscheinlichkeit von Patienten der RTOG RPA-Klassen 1 und 2 im Vergleich zu denen der Klasse 3, wobei als Grund hierfür eine besser kontrollierte Primärerkrankung, begrenzte Anzahl an Hirnmetastasen und aggressive Therapie diskutiert wurde.

Der ECOG Performance Status zeigte sich in den Analysen dieser Studie als ein signifikanter prognostischer Parameter. Für Patienten mit einem ECOG PS-Wert ≥ 2 ließ sich eine signifikant kürzere mediane progressionsfreie Zeit errechnen, die bei einem Monat (95%-KI:1,1-2,9) lag und mit fünf Monaten (95%-KI:2,7-7,3) auch eine signifikant verkürzte mediane Gesamtüberlebenszeit. Im Vergleich dazu betrug bei den ECOG PS-

Gruppen 0 und 1 die mediane progressionsfreie Zeit sieben Monate (95%-KI:4,6-9,4) bzw. vier Monate (95%-KI:1-7) und die Gesamtüberlebenszeit 12 Monate (95%-KI:5,6-18,4) bzw. 10 Monate (95%-KI:0,2-19,8). Damit bestätigt diese Arbeit Ergebnisse vorangegangener Studien [38,48-51]. So wurde z. B. in einer multivariaten Analyse gezeigt, dass bei Patienten mit einem NSCLC und Gefitinib-Therapie, neben anderen Faktoren, mit einem ECOG PS-Wert von 2 und 3 eine signifikant schlechtere Prognose hinsichtlich des Langzeitüberlebens verknüpft ist [48]. Ein ECOG PS von ≥ 2 wurde auch in einer Publikation von Sen et al. [49] bei Patientinnen mit einem Lungenkarzinom als ein negativer prognostischer Faktor beschrieben, der mit einer verminderten Überlebenszeit korreliert, neben anderen Faktoren, wie z. B. vorhandenen Knochenmetastasen. Interessant im Hinblick auf die prognostische Bewertung von Aktivitäts-Scores sind Arbeiten [50,51], die zeigen, dass die von den behandelnden Ärzten erteilten Index-Werte zum Teil deutlich von denen abweichen, die die betroffenen Patienten selbst wählen würden und diese mangelnde Übereinstimmung mit einem negativen Einfluss auf das Überleben von Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung assoziiert ist. In der Arbeit von Dajczman et al. [51] würden sich immerhin mehr als die Hälfte der befragten Lungenkarzinom-Patienten niedriger bewerten. Schnadig et al. [50] untersuchten diese Bewertungsunterschiede bei Karnofsky-Index, ECOG PS und Ernährungs-Score und stellten für diese Differenzen ein assoziiertes erhöhtes Sterberisiko bei fortgeschrittenen Malignomen fest. Damit ist zu hinterfragen, ob neben den von Ärzten verwendeten Aktivitäts-Indices, wie eben z. B. Karnofsky-Index, RTOG RPA und ECOG PS nicht auch die standardisierte Anwendung spezieller Patienten-Scores erfolgen sollte. Dennoch ist die aktuelle Bedeutung der bekannten Indices zur Nutzung als klinische Prognosefaktoren groß, da sie leicht zu erhebende Parameter auf dem Weg zur Entscheidung über die zu wählende Therapie sind, gerade auch in den fortgeschrittenen Stadien eines NSCLC.

Als weitere mögliche prognostische Marker wurden in dieser Arbeit die Metastasenanzahl und -größe untersucht. Es ergab sich bei der Analyse des Einflusses der Hirnmetastasenanzahl nach Kaplan-Meier eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von zwei Monaten (95%-KI:0,1-4,7) bei Patienten mit nur einer Hirnmetastase. Für die Patienten mit drei oder mehr Hirnmetastasen errechnete sich mit einem Monat (95%-KI:0,1-1,9) eine nicht signifikant verkürzte progressionsfreie Überlebenszeit. Die mediane Gesamtüberlebenszeit bezogen auf die Metastasenanzahl betrug neun Monate (95%-KI:2,1-15,9) für die Patienten mit nur einer Hirnmetastase, für die mit zwei, drei oder mehr Hirnmetastasen sechs Monate (95%-KI:2,4-9,6) bzw. fünf Monate (95%-KI:2,7-7,4). Der

Unterschied war nicht signifikant. Die Ergebnisse anderer Arbeiten sind in der Literatur sehr heterogen. So haben z. B. Rades et al. [39] die Metastasenanzahl ebenfalls nicht als signifikanten prognostischen Parameter bewertet, Golden et al. [35] dagegen zeigten in einer Studie, dass eine Anzahl von ≤ 3 Hirnmetastasen mit einem längeren Überleben bei Patienten mit Lungenkarzinom oder Melanom assoziiert ist. Eine aktuelle Arbeit zur neurochirurgischen Therapie von Hirnmetastasen [52] erbrachte für singuläre Metastasen eine verlängerte Überlebenszeit, zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit 2, 3-4, 5-6 oder >8 Hirnmetastasen. Dagegen wurde in einer aktuellen Studie von Serizawa [44] ein signifikant verkürztes Überleben nur bei einer Metastasenzahl von >10 errechnet. Auch die Metastasengröße wurde in der Literatur bereits als bedeutsamer prognostischer Parameter beschrieben, da sie die Therapiewahl deutlich beeinflusst [28]. In der hier vorliegenden Arbeit konnte dieser Einfluss auf die progressionsfreie Überlebenszeit ebenfalls gezeigt werden, nicht jedoch auf die Gesamtüberlebenszeit. Die Patienten waren in zwei Gruppen mit einem Metastasendurchmesser von <3 cm und ≥ 3 cm eingeteilt worden, was der Unterteilung anderer Arbeiten entsprach [38]. Für die insgesamt 53 Patienten (80%) mit einem Metastasendurchmesser von <3 cm errechnete sich eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von drei Monaten (95%-KI:0,1-6,1) und für die 13 Patienten (20%) mit einem Metastasendurchmesser von ≥ 3 cm zeigte sich mit einem Monat (95%-KI:0,8-1,2) eine signifikant verkürzte progressionsfreie Überlebenszeit. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei Patienten mit einem Metastasendurchmesser von <3 cm bei sieben Monaten (95%-KI:3,7-10,3) und bei Patienten mit einem Metastasendurchmesser von ≥ 3 cm bei fünf Monaten (95%-KI:4,8-9,2) und unterschied sich damit nicht signifikant. In einer anderen Studie [36] wurde auch die Lokalisation der Hirnmetastasen und Dauer der vor Therapie bestehenden Symptomatik als Faktoren ermittelt, die einen Einfluss auf die Überlebenszeiten haben. Dagegen fand sich in einer weiteren Studie [37] keine Signifikanz bei der Bewertung der Hirnmetastasen-Verteilung im Hinblick auf das Überleben. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde bei der Datenerhebung zwar ebenfalls die genaue Lokalisation der Hirnmetastasen evaluiert, jedoch auf Grund der großen Variabilität nur beschrieben und nicht in die Analysen mit einbezogen. Auch die Symptomatik der Hirnmetastasierung wurde aufgeführt. Für asymptomatische Patienten sind in der Literatur signifikant verlängerte Überlebenszeiten zu finden [53,54], was im Rahmen dieser Studie nicht validiert werden konnte, da nur sechs Patienten (9%) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung asymptomatisch waren und

damit eine für die statistische Auswertung zu kleine Subgruppe boten. Die Symptomatik der Patienten dieser Arbeit war in allen Behandlungsgruppen sehr heterogen: 17 Patienten (26%) hatten eine Parese entwickelt, 12 Patienten (18%) mindestens einen fokalen oder generalisierten Krampfanfall gehabt, neun Patienten (14%) beklagten Kopfschmerzen und weitere neun Patienten litten unter Schwindel und Ataxie. Drei Patienten (5%) wurden psychiatrisch auffällig und bei zehn Patienten zeigten sich unspezifische Symptome, wie Antriebslosigkeit, Müdigkeit, Störungen der Sprache und kognitive Einschränkungen.

Auch das Ausmaß der extracraniellen Metastasierung wurde als möglicher prognostischer Parameter untersucht. Zum Zeitpunkt der Diagnose der Hirnmetastasen fand sich bei 36 Patienten (55%) kein Hinweis auf das Bestehen einer weiteren, andere Organsysteme als das Gehirn und die Lunge betreffenden Metastasierung des NSCLC. Dabei hatten 26 Patienten (40%) ausschließlich eine cranielle Metastasierung und zehn Patienten (15%) neben den Hirn- auch pulmonale Filiae. Bei 30 Patienten (45%) waren weitere Organsysteme von einer Fernmetastasierung betroffen. Bei der Analyse nach Kaplan-Meier ergab sich durch das Ausmaß der extracraniellen Metastasierung ein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeiten. So zeigten die 36 Patienten (55%), die ausschließlich eine Hirnmetastasierung aufwiesen eine mediane progressionsfreie Lebenszeit von fünf Monaten (95%-KI:4,6-11) und eine Gesamtüberlebenszeit von zehn Monaten (95%-KI:8,6-15,7). Bei den 30 Patienten (45%), die mehr als die pulmonale und cranielle Beteiligung aufwiesen, fanden sich eine signifikant kürzere progressionsfreie Lebenszeit von einem Monat (95%-KI:0,8-5,2) und Gesamtüberlebenszeit von vier Monaten (95%-KI:4-9,5). In der Literatur finden sich dazu bisher unterschiedliche Aussagen: So konnte in einer Studie [35] das Ausmaß der extracraniellen Ausbreitung als prognostisch bedeutsam für das Lungenkarzinom beschrieben werden, nicht jedoch für das dabei ebenfalls untersuchte Mammakarzinom oder Melanom. Weitere Studien [37,39,42,54] beschrieben das extracranielle Metastasierungsmaß und die systemische Tumoraktivität als signifikanten prognostischen Marker. In der Arbeit von Korinth et al. [36] dagegen war das Ausmaß der extracraniellen Metastasierung in der uni- und multivariaten Analyse nicht prognostisch signifikant aussagekräftig.

Von insgesamt 66 Patienten waren 32 Frauen (48,5%) und 34 Männer (51,5%). Zum Geschlecht als prognostischen Faktor finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben [19]: In einer vorangegangenen Studie von Yamamoto et al. [55] war für Patienten, die eine Kombinationschemotherapie von Carboplatin und Paclitaxel erhalten

hatten, das Geschlecht als prognostischer Parameter erarbeitet worden. Dabei hatte sich bei Patientinnen eine signifikant verlängerte mediane Überlebenszeit gegenüber den männlichen Patienten gezeigt, trotz gleicher Ansprechraten und trotz ernsterer hämatologisch-toxischer Nebenwirkungen bei den behandelten Frauen. In einer anderen Arbeit [39] konnte für Patienten mit NSCLC und Hirnmetastasen keine prognostische Aussagekraft für das Geschlecht gefunden werden. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in der statistischen Analyse kein Unterschied zwischen den Geschlechtern innerhalb der Behandlungsgruppen. Auch das Erkrankungsalter wurde als Einflussfaktor evaluiert. Es lag in dieser Studie zwischen 38 bis 80 Jahren (Median 59 Jahre). Es konnte keine vom Alter abhängige signifikante Differenz hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens bzw. Gesamtüberlebens bestimmt werden, auch zwischen den verschiedenen Therapiegruppen fand sich bei der Wertung des Lebensalters kein Unterschied. Dies entspricht z. B. dem Ergebnis einer Arbeit von Pfister et al. [19] und widerspricht Ergebnissen anderer Arbeiten [27,39,42], die für Patienten mit Hirnmetastasen ein Alter <65 bzw. <60 Jahren, neben anderen Faktoren, als Prediktor für ein längeres Überleben beschrieben. Eine Studie von Schackert et al. [28] zeigte bei neurochirurgisch operierten Patienten <70 Jahren eine verlängerte Überlebenszeit. Da das chronologische Alter jedoch nur eine eingeschränkte Aussage über den jeweiligen Patienten erlaubt und daher nicht als Entscheidungshilfe bei der Wahl der Therapie ausschlaggebend sein sollte [56,57], konzentrieren sich viele Studien auf die Evaluation von Aktivitäts-Scores, die auch in dieser Arbeit untersucht und vorangegangen bereits diskutiert wurden.

Von den insgesamt 66 Patienten dieser Arbeit hatten 54 (82%) ein Adenokarzinom, acht (12%) ein Plattenepithelkarzinom und vier (6%) ein großzelliges Karzinom. In verschiedenen Arbeiten wurde die Tumorphistologie bei fortgeschrittenem NSCLC als vernachlässigbarer prognostischer Faktor beschrieben [19], andere Studien beschreiben dagegen eine bessere Prognose für Patienten mit einem Adenokarzinom [62,63]. In der vorliegenden Arbeit ergab sich bei der Analyse nach Kaplan-Meier für die unterschiedliche Histologie kein signifikanter Unterschied. In der Analyse nach Kaplan-Meier ergab sich eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von zwei Monaten (95%-KI:0,9-3,2) und eine Gesamtüberlebenszeit von sechs Monaten (95%-KI:3,1-8,9) für die 54 Patienten mit Adenokarzinom und von drei Monaten (95%-KI:0-7,2) bzw. sieben Monaten (95%-KI:3,3-10,7) für die acht Patienten mit Plattenepithelkarzinom. Für die insgesamt vier Patienten mit einem großzelligem Karzinom ergab sich eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von einem Monat (95%-KI:0-4,2) und eine mediane Gesamtüberlebenszeit

von zwei Monaten (95%-KI:0-4,9). Die Unterschiede waren nicht signifikant. In der Literatur finden sich verschiedene Ergebnisse zur Bewertung des Rauchverhaltens hinsichtlich der Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Auch in der vorliegenden Studie wurde dies untersucht. Von allen 66 Patienten waren sieben Nie-Raucher (11%), 32 aktive Raucher (48%) und acht ehemalige Raucher (12%). Bei 19 Patienten (29%) war keine Information zum Tabakkonsum zu erhalten, sie wurden daher nicht in die Analyse einbezogen. In den statistischen Auswertungen dieser Arbeit zeigte sich das Rauchverhalten nicht als Einflussparameter auf die Überlebenszeit. In einer Studie von Koch et al. [43] wurde dagegen eine prognostische Signifikanz für das Rauchverhalten errechnet, wobei aktives Rauchen zu Therapiebeginn mit einer verkürzten Überlebenszeit assoziiert war und auch ehemaliges Rauchen im Vergleich zum Nie-Rauchen.

In der vorliegenden Arbeit konnten von allen untersuchten Parametern somit KPS, ECOG PS, Metastasengröße und das Ausmaß der extracraniellen Metastasierung als unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben gezeigt werden, neben der Darstellung des Stellenwerts der operativen Therapie der Hirnmetastasen.

Die Frage nach dem Stellenwert der Chemotherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines NSCLC erscheint im Hinblick auf die sehr kurzen Überlebenszeiten und die potentiell zusätzliche Einschränkung der Lebensqualität bedeutend. Zur Beantwortung wäre die Durchführung prospektiv randomisierter Studien wichtig.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war eine retrospektive Untersuchung und deskriptive Auswertung der Therapie und des Verlaufs von Patienten mit Hirnmetastasen eines NSCLC zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Dabei sollte ein besonderes Augenmerk auf der Charakterisierung der Patienten der verschiedenen Therapiegruppen liegen.

Die insgesamt 66 Personen umfassende Patientenpopulation erhielt im Zeitraum von 2000 bis 2006 eine Ganzhirnbestrahlung in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité-Universitätsmedizin am Campus Benjamin Franklin (Direktor: Prof. Dr. W. Hinkelbein). Diese Patienten stellten sich anschließend in regelmäßigen Abständen dort und bei ihrem weiterbehandelnden Onkologen vor. Retrospektiv wurde mittels standardisierter Anamnesebögen der Verlauf der Erkrankung dokumentiert. Dabei

wurde versucht, die Unterschiede der Patienten, die ausschließlich bestrahlt worden waren, im Vergleich zu denen zu erarbeiten, die auch eine neurochirurgische Metastasenresektion und/ oder eine Chemotherapie erhalten haben. Des Weiteren wurden verschiedene klinische Parameter auf ihren Einfluss auf den Verlauf der Patienten dieser Studie und damit ihre Aussagekraft als Prognosefaktoren untersucht.

Von der gesamten Studienpopulation erhielten 15 Patienten eine ausschließliche Strahlentherapie der Hirnmetastasen, 49 eine Strahlentherapie gefolgt von einer Chemotherapie und 10 eine neurochirurgische Metastasenresektion, davon acht Patienten mit nachfolgender Chemotherapie. Die statistischen Berechnungen ergaben, dass für die Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, im Vergleich zu denen, die ausschließlich bestrahlt worden waren, keine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit oder Gesamtüberlebenszeit erkennbar ist. Dagegen waren die progressionsfreie und auch die Gesamtüberlebenszeit der Patienten, die zuvor eine neurochirurgische Metastasenresektion erhalten hatten, signifikant verlängert. Patienten, die eine neurochirurgische Metastasenresektion erhalten hatten, hatten einen besseren Karnofsky-Index, so dass es sich hierbei um selektionierte Patienten handelt.

In der vorliegenden Arbeit wurden außerdem folgende Parameter bezüglich ihres prognostischen Wertes analysiert: Die verschiedenen Aktivitäts-Scores, wie Karnofsky-Index, ECOG Performance Status und RTOG RPA-Klassifikation, Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, histologischer Subtyp, Metastasenanzahl und -größe sowie das Ausmaß der extracraniellen Metastasierung. Dabei zeigten sich der Karnofsky-Index, ECOG PS, die Metastasengröße und das Ausmaß der extracraniellen Metastasierung als unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben. Für Patienten mit einem KPS ≥ 70 konnte ebenso wie für Patienten der ECOG PS-Gruppen 0 und 1 eine signifikant verlängerte progressionsfreie Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit gezeigt werden. Eine signifikant verlängerte progressionsfreie Überlebenszeit konnte auch für Patienten errechnet werden, deren Metastasen eine Größe ≤ 3 cm hatten und für Patienten, die ausschließlich eine cranielle Metastasierung ohne zusätzlich betroffene Organsysteme aufwiesen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen den Stellenwert der operativen Therapie bei selektionierten Patienten. Ob eine chemotherapeutische Behandlung bei Patienten mit Hirnmetastasen bei Erstdiagnose eines NSCLC einen Stellenwert hat, muss in prospektiv randomisierten Studien mit ausreichender Fallzahl evaluiert werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland und das RKI (Hrsg.): Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends. 2006. 5.Auflage: 44-46.
2. Herold G, et al. Innere Medizin. Köln 2009: 371-5.
3. Graf T. Statistisches Bundesamt. www.destatis.de
4. Bühring P. Höheres Lungenkrebsrisiko für Frauen. Dt Ärzteblatt 2008; 105(47): 2129.
5. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ. 2004; 328: 1519.
6. Wrage M, Ruosaari S, Eijk PP, et al. Genomic Profiles Associated with early Micrometastasis in Lung Cancer: Relevance of 4q Deletion. Clin Cancer Res. 2009; 15(5): 1566-74.
7. Liu HX, Xing LX, Wang HB, et al. Relationship between expression of caveolin-1 and pERK1/2 and prognosis in non-small cell lung cancer. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2008; 37(9): 615-9.
8. Abdel Salam I, Gaballa HE, Abdel Wahab N. Serum levels of epidermal growth factor and HER-2 neu in non-small-cell lung cancer: prognostic correlation. Med Oncol. 2009; 26(2): 161-6.
9. Shabani HK, Kitange G, Tsunoda K, et al. Immunohistochemical expression of E-cadherin in metastatic brain tumors. Brain Tumor Pathol. 2003; 20(1): 7-12.
10. Martins SJ, Takagaki TY, Silva AG, et al. Prognostic relevance of TTF-1 and MMP-9 expression in advanced lung carcinoma. Lung Cancer. 2009; 64(1): 105-9.
11. Grinberg-Rashi H, Ofek E, Perelman M, et al. The expression of three genes in primary non-small cell lung cancer is associated with metastatic spread to the brain. Clin Cancer Res. 2009; 15(5):1755-61.
12. Tsao MN, Lloyd N, Wong R, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. Cochrane Database Syst Rev. 2006, 19; 3: CD003869.
13. Tsao MN, Lloyd N, Wong R, et al. Radiotherapeutic management of brain metastases. A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2005; 31(4): 256-73.
14. 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.

15. Rodrigus P, de Brouwer P, Raaymakers E. Brain metastase and non-small-cell lung cancer. Prognostic factors and correlation with survival after irradiation. *Lung Cancer*. 2001; 32(2): 129-136.
16. Hanna N. Second-line treatment of non-small cell lung cancer: big targets, small progress; small targets, big progress? *J Thorac Oncol*. 2006; 1(9): 927-8.
17. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353(2): 123-32.
18. Shepherd FA. Second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2003; 3(4): 435-42.
19. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003; 22(2): 330-53.
20. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346(2): 92-98.
21. Sanborn RE. Cisplatin versus Carboplatin in NSCLC: Is There One "Best" Answer? *Curr Treat Options Oncol*. 2008; 19 (4-6): 326-42.
22. Ono A, Yamamoto N. Advances in chemotherapy for lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2008; 35(9): 1475-81.
23. Gülbas H, Erkal HS, Serin M. The Use of Recursive Partitioning Analysis Grouping in Patients with Brain Metastases from Non-Small-Cell Lung Cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36(4): 193-6.
24. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Gianelli M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer*. 2008; 59(1): 1-11.
25. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, et al. Third-generation chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2007; 2(9): 845-53.
26. Sörenson S, Glimelius B, Nygren P, et al. A systematic overview of chemotherapy effects in non-small cell lung cancer. *Acta Oncol*. 2001; 40 (2-3): 327-39.
27. Davey P. Brain metastases: treatment options to improve outcomes. *CNS Drugs*. 2002; 16(5): 325-38.

28. Schackert G, Steinmetz A, Meier U, Sobottka SB. Surgical management of single and multiple brain metastases: results of a retrospective study. *Onkologie*. 2001; 24(3): 246-55.
29. Modi A, Vohra HA, Weeden DF. Does surgery for primary non-small cell lung cancer and cerebral metastasis have any impact on survival? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009; 9(2): 318-22.
30. Narita Y, Shibui S. Diagnosis and treatment for brain and spinal metastases. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2008; 35(13): 2301-6.
31. Norden AD, Wen PY, Kesari S. Brain metastases. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18(6): 654-61.
32. Kim SH, Weil RJ, Chao ST, et al. Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases in older patients. *Cancer*. 2008; 113(4): 834-40.
33. Flannery TW, Suntharalingam M, Regine WF, et al. 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.
34. Lam PT, Leung MW, Tse CY. Identifying prognostic factors for survival in advanced cancer patients: a prospective study. *Hong Kong Med J*. 2007; 13 (6): 453-9.
35. Golden DW, Lamborn KR, McDermott MW, et al. Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site. *J Neurosur*. 2008; 109 Suppl: 77-86.
36. Korinth MC, Delonge C, Hütter BO, Gilsbach JM. Prognostic factors for patients with microscopically resected brain metastases. *Onkologie*. 2002; 25(5): 420-5.
37. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, et al. 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.
38. Moscetti L, Nelli F, Felici A, et al. Up-front Chemotherapy and Radiation Treatment in Newly Diagnosed Nonsmall Cell Lung Cancer with Brain Metastases. *Cancer* 2007; 109(2): 274-281.
39. Rades D, Schild SE, Lohynska R, et al. Two radiation regimens and prognostic factors for brain metastases in nonsmall cell lung cancer patients. *Cancer*. 2007; 110(5): 1077-82.
40. Sperduto Sm, Watanabe Y, Mullan J, et al. A validation study of a new prognostic index for patients with brain metastases: the Graded Prognostic Assessment. *J Neurosur*. 2008; 109 Suppl: 87-9.

41. Pollock BE, Brown PD, Foote RL, et al. Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease. *J Neurooncol.* 2003; 61(1): 73-80.
42. Rades D, Kueter JD, Veninga T, et al. Whole brain therapy plus stereotactic radiosurgery (WBRT+SRS) versus surgery plus whole brain radiotherapy (OP+WBRT) for 1-3 brain metastases: results of a matched pair analysis. *Eur J Cancer.* 2009; 45(3): 400-4.
43. Koch A, Fohlin H, Sörenson S. Prognostic Significance of C-Reactive Protein and Smoking in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer treated with First-Line Palliative Chemotherapy. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(3): 326-32.
44. Serizawa T. Metastatic brain tumors: lung cancer. *Prog Neurol Surg.* 2009; 22:142-53.
45. Kim JH, Kim HS, Kwon JH, et al. Systemic chemotherapy after cranial irradiation in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: A retrospective study. *Lung Cancer.* 2009; 63(3): 405-9.
46. Lee DH, Han JY, Kim HT, et al. Primary chemotherapy for newly diagnosed nonsmall cell lung cancer patients with synchronous brain metastases compared with whole-brain radiotherapy administered first. Result of a randomized pilot study. *Cancer.* 2008; 113(1): 143-9.
47. Wowra B, Muacevic A, Tonn JC. Quality of radiosurgery for single brain metastases with respect to treatment technology: a matched-pair analysis. *J Neurooncol.* 2009; 94(1): 69-77.
48. Park MJ, Lee J, Hong JY, et al. Prognostic model to predict outcomes in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib as a salvage treatment. *Cancer.* 2009; 115(7): 1518-30.
49. Sen E, Kaya A, Erol S, et al. Lung cancer in women: clinical features and factors related to survival. *Tuberk toraks.* 2008; 56(3): 266-74.
50. Schnadig ID, Fromme EK, Loprinzi CL, et al. Patient-physician disagreement regarding performance status is associated with worse survivorship in patients with advanced cancer. *Cancer* 2008; 113(8): 2205-14.
51. Dajczman E, Kasymjanova G, Kreisman H, et al. Should patient related performance status affect treatment decisions in advanced lung cancer? *J Thorac Oncol.* 2008; 3(10): 1133-6.

52. Karlsson B, Hanssens P, Wolff R, et al. Thirty years' experience with Gamma Knife surgery for metastases to the brain. *J Neurosurg.* 2009; 111(3): 449-57.
53. Sánchez de Cos J, Sojo González MA, Montero MV, et al. Non-small cell lung cancer and silent brain metastasis. *Lung Cancer.* 2009; 63(1): 140-5.
54. Simonová G, Liscák R, Novotný J Jr, Novotný J. Solitary brain metastases treated with the Leksell gamma knife: prognostic factors for patients. *Radiother Oncol.* 2000; 57(2): 207-13.
55. Yamamoto H, Sekine I, Yamada K, et al. Gender difference in treatment outcomes among patients with non-small-cell lung cancer given a combination of carboplatin and paclitaxel. *Oncology.* 2008; 75(3-4): 169-74.
56. Avenin D, Stelle F, Gligorov J, et al. Chemotherapy in the elderly: how and for whom? *Bull Cancer.* 2008; 95: F28-36.
57. Nieder C, Thamm R, Astner ST, et al. Is whole-brain radiotherapy effective and safe in elderly patients with brain metastases? *Oncology.* 2007; 72(5-6): 326-9.
58. Moazami N, Rice TW, Rybicki LA, et al. Stage III non-small-cell lung cancer and metachronous brain metastases. *J thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 113-22.
59. Hart MG, grant R, Walker M, Dickinson H. Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 25 (1): CD003292.
60. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer, et al. New Guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *Inst.* 2000; 92: 205-216.
61. Bergot E, Levallet G, Zalcman G. Stage IV NSCLC. Biological treatments of lung cancer in 2008...and in the near future. *Rev Mal Respir.* 2008; 25(8): 3S119-26.
62. Rao J, Sayeed RA, Tomaszek S, et al. Prognostic factors in resected satellite-nodule T4 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84(3): 934-9.
63. Ma K, Wang TY, He BL, et al. Survival and prognostic factors in resected satellite-nodule T4 non-small cell lung cancer. *Zhanghua Wai Ke Za Zhi.* 2009; 47(2):120-2.
64. Reboul FL. Radiotherapy and chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: preclinical and early clinical data. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2004; 18(1): 41-53.
65. Schiller JH. Current standards of care in small-cell and non-small-cell lung cancer. *Oncology.* 2001; 61 Suppl 1: 3-13.

66. Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, et al. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol.* 2008; 26(14): 2350-57.
67. Arbeitskreis klinische Studien in onkologischen und hämatologischen Praxen. <http://www.akstudien.de/upload/docs/ECOG-Karnofsky.pdf>.
68. UCLA's Jonsson Comprehensive Cancer Center. Stiles Program in Integrative Oncology. <http://www.canceralternatives.mednet.ucla.edu/under.html>
69. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5:649-655.
70. Hollen PJ, Gralla RJ, Stewart JA, et al. Prospective comparison of Karnofsky (KPS) with ECOG performance status in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): A COMET group study investigating sensitivity and specificity issues important in clinical decision making. *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 23(16): 8134.

8. Lebenslauf

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

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen herzlich danken, die durch ihre Unterstützung diese Arbeit förderten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Alexander Schmittel für die freundliche Überlassung des interessanten Themas, sein entgegengebrachtes Vertrauen, seine wertvollen Anregungen, die konstruktive Kritik, die sehr gute Erreichbarkeit und vor allem für sein wirklich außerordentliches Engagement.

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. E. Thiel und bei Herrn Prof. Dr. med. W. Hinkelbein für die Unterstützung im Rahmen dieser Untersuchung bedanken.

Für die Überlassung der Datengrundlage und die Unterstützung möchte ich mich ebenso bei Herrn Prof. Dr. med. S. Höcht und seinen Mitarbeitern bedanken.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, die mich unermüdlich unterstützt und diese Arbeit durch ungezählte Stunden grandioser Kinderbetreuung ermöglicht haben. Danke auch an meine Franks und Vivien für die Rückenstärkung und stete Motivation.

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich, Katrin Schiemenz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Retrospektive Analyse der Therapie und des Verlaufs von Patienten mit Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

.....
Datum

.....
Unterschrift

