

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

**Dosiseskalation bei der palliativen
Strahlentherapie von Patienten mit
vergleichsweise guter Überlebensprognose**

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

vorgelegt von
Annika Panzner
aus Dresden

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dirk Rades
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Karl-Friedrich Klotz

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2012

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 18.01.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Abkürzungslegende.....	- 5 -
2. Einleitung.....	- 7 -
2.1 Onkologische Palliativmedizin.....	- 7 -
2.2 Knochenmetastasen und metastatisch bedingte Rückenmarkskompression (MSCC).....	- 8 -
2.3 Hirnmetastasen.....	- 11 -
2.4 Fragestellung/ Ziel dieser Arbeit.....	- 14 -
3. Material und Methoden.....	- 16 -
3.1 Knochenmetastasen und MSCC.....	- 16 -
3.1.1 Statistische Analyse.....	- 19 -
3.2 Hirnmetastasen.....	- 20 -
3.2.1 Statistische Analyse.....	- 23 -
4. Ergebnisse.....	- 24 -
4.1 Knochenmetastasen und MSCC.....	- 24 -
4.1.1 Lokale Kontrolle.....	- 24 -
4.1.2 Progressionsfreies Überleben.....	- 27 -
4.1.3 Gesamtüberleben.....	- 28 -
4.1.4 Posttherapeutische Funktion.....	- 31 -
4.1.5 Toxizität.....	- 31 -
4.2 Hirnmetastasen.....	- 32 -
4.2.1 Lokale Kontrolle.....	- 32 -
4.2.2 Gesamtüberleben.....	- 34 -
4.2.3 Toxizität.....	- 36 -
5. Diskussion.....	- 37 -
5.1 Knochenmetastasen und MSCC.....	- 37 -
5.2 Hirnmetastasen.....	- 44 -

6. Zusammenfassung.....	- 52 -
7. Literaturverzeichnis.....	- 54 -
7.1 Bücher/ Zeitschriftenartikel.....	- 54 -
7.2 Internetquellen.....	- 65 -
8. Anhang (Tabellen).....	- 67 -
9. Danksagung.....	- 81 -
10. Lebenslauf.....	- 82 -

1. Abkürzungslegende

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
d.h.	das heißt
DS-GPA	Diagnosis-specific Graded Prognostic Assessment
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale
EQD ₂	Equivalent Dose in 2Gy Fractions
et al.	et alii
etc.	et cetera
ggf.	gegebenenfalls
GPA	Graded Prognostic Assessment
Gy	Gray (SI-Einheit der Energiedosis)
Karnofsky PS	Karnofsky Performance Status Scale (Karnofsky-Index)
max.	maximal
mind.	mindestens
MRT	Magnetresonanztomographie
MSCC	Metastatic Spinal Cord Compression (metastatisch bedingte Rückenmarkskompression)
MV	Megavolt
NASCIS	National Acute Spinal Cord Injury Study
NSCLC	Non small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)

NSD	Nominal Standard Dose
Pat.	Patient(en)
Pkt.	Punkt(e)
rel.	relativ
RPA	Recursive Partitioning Analysis
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCLC	Small cell lung cancer (kleinzelliges Bronchialkarzinom)
sog.	sogenannte/r
u.a.	unter anderem
V.	Vena
v.a.	vor allem
vs.	versus
WBRT	Whole Brain Radiation Therapy (Ganzhirnbestrahlung)
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
z.T.	zum Teil

2. Einleitung

2.1 Onkologische Palliativmedizin

Die Lebenserwartung der Bevölkerung in den Industrienationen steigt stetig. In Deutschland werden derzeit Frauen durchschnittlich 4,5 Jahre älter als vor 23 Jahren, Männer 5,6 Jahre. [97] Aufgrund dieses veränderten Alterungsprozesses und der Fortschritte in der medizinischen Versorgung von z.B. kardiologischen und Infektionserkrankungen spielen onkologische Krankheitsbilder eine zunehmend wichtige Rolle. Im Jahr 2006 wurden deutschlandweit 426.828 Neuerkrankungen registriert, was fast einer Verdoppelung der Inzidenz seit 1980 entspricht. [98] Ebenso hat sich die Todesursachenstatistik verändert. Krebserkrankungen nehmen heutzutage einen größeren Anteil ein. Bei Männern sind aktuell unter den zehn häufigsten Todesursachen vier maligne Erkrankungen (Bronchial-, Prostata-, Colon- und Pankreaskarzinom), die zusammen 14,2% aller Todesursachen ausmachen. Ein Jahrzehnt früher waren es nur drei maligne Erkrankungen mit einem Anteil von 12,3%. [96]

Durch Fortschritte in der kurativen wie auch palliativen Krebstherapie leben viele Patienten wesentlich länger, wodurch sich bei nicht heilbaren Patienten der Krankheitsverlauf verlängert. Diese Patienten erleben damit auch die progrediente Metastasierung ihres Tumorleidens und sind auf Maßnahmen zur Besserung ihrer Lebensqualität, z.B. Schmerzlinderung, angewiesen. Somit ist auch mit einem vermehrten Auftreten der beiden häufigsten Metastasenarten, die zu neurologischen Komplikationen führen – Hirnmetastasen und spinale Kompression durch epidurale Absiedlungen - zu rechnen. Neben chirurgischen und chemotherapeutischen Maßnahmen spielt die Strahlentherapie hier eine wichtige Rolle, da sie bei allen Krebsarten angewendet werden kann und zudem nicht-invasiv ist. [1, 34, 94]

Obwohl die Zahl der Patienten, die eine palliative Strahlentherapie benötigen, stetig zunimmt, gibt es kaum Leitlinien für diese Patientengruppe. Bestehende Standards sind überwiegend traditionell bedingt und werden nicht zuletzt auch durch die unterschiedlichen Versicherungssysteme der jeweiligen Länder geprägt. Diese „Standards“ beachteten bisher kaum die großen Unterschiede zwischen den

einzelnen Patienten hinsichtlich Prognose, Allgemeinzustand, Krankheitsverlauf, Ausdehnung der Metastasierung und anderen Faktoren. Insofern ist verständlich, dass v.a. in retrospektiven Analysen versucht wird, Subgruppen zu charakterisieren und anhand dieser Daten Therapien zu individualisieren. So ist z.B. für einen Patienten mit einer Lebenserwartung von nur 3 Monaten eine kurze Behandlungszeit von Bedeutung, da jede Therapiesitzung beschwerlich sein kann und die wenige, verbleibende Lebenszeit weiter belasten kann. Für Patienten mit guter Überlebensprognose ist es hingegen wichtiger, chronische therapiebedingte Nebenwirkungen oder wiederholte Behandlungen aufgrund von Rezidiven zu vermeiden. Da die meisten Patienten ein komplexes Krankheitsbild zeigen und multimodale Therapiekonzepte verwendet sowie unterschiedliche Endpunkte untersucht werden, sind Studien häufig nicht miteinander vergleichbar. [1]

2.2 Knochenmetastasen und metastatisch bedingte Rückenmarkskompression (MSCC)

Mit 60% stellen Patienten mit Knochenmetastasen den größten Anteil in der palliativen Strahlentherapie. Die Wirbelsäule ist dabei am häufigsten betroffen. Die Primärtumore, die am häufigsten Skelettmetastasen bilden, sind Mamma- (50-85%), Prostata- (50-75%), Nierenzell- (30-50%) und Bronchialkarzinome (30-50%). [1, 34, 24, 92]

Symptome durch eine metastatisch bedingte Rückenmarkskompression erleben 5-14% aller Krebspatienten im Verlauf ihrer Erkrankung. Das mediane Überleben liegt dann bei 3 bis 6 Monaten. [1, 32, 34, 47, 48, 50, 59] In Dänemark wurde zwischen 1979 und 1985 ein Anstieg der Inzidenz der MSCC von 4% auf 7% beobachtet. [6]

Das Patientenkollektiv, das von einer MSCC betroffen ist, ist indes sehr heterogen. So variierte bei Rades et al. die 6-Monats-Überlebensrate zwischen 4% und 99%. Auch bei Bach et al. schwankten die Überlebenszeiten zwischen 0,4 und 70,8 Monaten. Der Anteil Langzeitüberlebender (>12 Monate) beläuft sich, abhängig von der Histologie des Primärtumors, auf bis zu 78%. [6, 17, 63, 65, 73]

Eine metastatisch bedingte Rückenmarkskompression kann gelegentlich durch direkt im Rückenmark lokalisierte Metastasen oder im Rahmen von Frakturen

durch Dislokation von Knochenteilen in den Spinalkanal hinein entstehen. Meist sind jedoch außerhalb des Spinalkanals gelegene Metastasen mit Weichteilanteil, vom Wirbelkörper ausgehend oder von paravertebral durch die Neuroforamina einwachsend, die Ursache (ca. 80%). [41, 57, 85] Am häufigsten sind die Läsionen in der Brustwirbelsäule lokalisiert (70%). Lendenwirbelsäule (20%) und Halswirbelsäule (10%) sind wesentlich seltener betroffen. Nach Ergebnissen von Autopsien lag in bis zu 15% der an ihrer Karzinomerkkrankung verstorbenen Patienten eine epidurale Tumorkomponente vor. [1, 6, 24, 34]

Es gibt mehrere tierexperimentelle Studien, in denen eine Metastasierung durch verschiedene Verfahren simuliert wurde. Die malignen Zellen kolonisierten üblicherweise im Knochenmark des Wirbelkörpers nahe der Deckplatte. Die Ausbreitung erfolgt dann nah der Abschlussplatte von ventral nach dorsal. Im weiteren Verlauf treten Knochenmarksverdrängung und Spongiosaerosion auf. Dorsale tumoröse Absiedlungen wurden fast nie beobachtet. Die epidurale Kompression entstand meist dadurch, dass die Tumormassen durch die Foramina intervertebralia oder die Eintrittsstelle der V. vertebrobasilaris in den Spinalkanal wuchsen. Die Kortikalis blieb dabei intakt. Diese Ergebnisse wurden durch pathologische und radiologische Untersuchungen bestätigt. [4, 57, 85, 89]

Da Schmerzen bei Patienten mit MSCC die häufigsten (90% - 96%) und typischerweise auch die initialen Beschwerden sind, ist Schmerzlinderung ein wichtiges Behandlungsziel. Anamnestisch treten Schmerzen oft bereits Wochen bis Monate vor den neurologischen Ausfällen auf. [24, 34, 41, 84] Entscheidend für die Lebensqualität ist aber ebenso die Wiederherstellung motorischer Funktionen, insbesondere der Gehfähigkeit, falls diese beeinträchtigt ist. Muskuläre Schwäche besteht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 57% der Patienten und ist damit das zweithäufigste Symptom. [1, 59] Neben der eingeschränkten Mobilität kann es außerdem zum Verlust der Sphinkterfunktion kommen, wodurch sich die betroffenen Patienten zumeist stark belastet fühlen. Komplikationen wie Urosepsis bei neurogenen Blasenentleerungsstörungen, schmerzhaftes Gelenkkontraktoren oder Dekubiti bis hin zu autonomer Dysreflexie mit hypertonen Krisen mindern die Lebensqualität und -erwartung zusätzlich. [34, 94]

Soweit möglich, sollten betroffene Patienten nach den aktuellen Leitlinien mit einer Kombination aus operativer Dekompression und adjuvanter Strahlentherapie

behandelt werden. Je früher das Rückenmark entlastet wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Erholung durch Rückbildung der venösen Stauung und des Ödems, auch wenn es bisher keine eindeutigen Hinweise für das Zeitfenster gibt. Man geht jedoch davon aus, dass bei kompletter Paraplegie von 24 Stunden und länger eine Rückbildung der Symptome kaum noch zu erwarten ist. [87, 92, 94, 99] Der Vorteil durch die vor der Radiatio durchgeführte Operation wird jedoch z.T. angezweifelt. [6, 24, 72] Eine vor wenigen Jahren veröffentlichte und vielbeachtete prospektiv-randomisierte Studie von Patchell et al., deren Resultate für eine operative Dekompression vor Bestrahlung sprechen, untersuchte eine hochselektierte Patientengruppe und wurde aufgrund methodischer Probleme vielfach kritisiert, sodass die optimale Therapie für Patienten mit MSCC weiter umstritten bleibt. [55, 72] Außerdem kommt eine operative Versorgung in der klinischen Praxis nur für einen kleinen Teil der Patienten infrage.

Das weltweit am häufigsten verwendete Fraktionierungsschema bei der Bestrahlung von Knochenmetastasen ist 30Gy in 10 Fraktionen, was einer Behandlungszeit von 2 Wochen entspricht. Um die Lebensqualität dieser Patienten durch langandauernde Therapien nicht unnötig zu mindern, wurden andere Kurzzeitschemata wie 1x8Gy oder 5x4Gy in einer Woche im Vergleich zu Langzeitschemata (10x3Gy, 15x2,5Gy, 20x2Gy) untersucht. Es gibt mehrere Auswertungen für Patienten mit schmerzhaften Knochenmetastasen, die belegen, dass Kurzzeitschemata zu gleichen Ergebnissen hinsichtlich Schmerzlinderung führen, wobei protrahierte Serien zu einer erhöhten Rate kompletter Remissionen führten und damit erneute Bestrahlungen in gleicher Lokalisation seltener nötig waren. Zur Rekalzifizierung sind allerdings Langzeitschemata effektiver. [1, 12, 17, 21, 27, 45]

Wegen der meist eingeschränkten Lebenserwartung wird für Patienten mit MSCC üblicherweise empfohlen, hypofraktioniert, d.h. mit wenigen Fraktionen und höherer Einzeldosis zu bestrahlen, um diese Patienten so wenig wie möglich zu belasten und ihre Lebensqualität nicht durch unnötig viele Behandlungen weiter einzuschränken. [1, 20, 21, 59]

Für Patienten mit guter Prognose sind allerdings weitere Endpunkte bei der Therapieentscheidung zu beachten. Es kommt nicht nur auf eine kurzfristige Symptomlinderung an, sondern diese sollte möglichst lange vorhalten. Eine

retrospektive Untersuchung von 1852 Patienten konnte zeigen, dass nach einem Median von 7 Monaten in 8% der Fälle im bestrahlten Gebiet wieder Symptome einer MSCC auftreten. Diese Ergebnisse konnten in einer prospektiven Studie bestätigt werden. Dieses Wiederauftreten der Symptome durch In-field-Rezidive bzw. -Progress, d.h. innerhalb des ehemaligen Bestrahlungsfelds, und eine dann nötige, erneute Behandlung in gleicher Lokalisation gilt es zu vermeiden. [60, 62, 63]

Es gibt diverse Klassifikationen neurologischer Ausfälle bei Verletzungen des Rückenmarks und für vertebrale Tumordestruktion. Häufig werden in der Praxis die Tokuhashi- und die Tomita-Klassifikation angewendet. Beide Klassifikationen wurden prospektiv nur an einer kleinen Patientenzahl (64 bzw. 21 Patienten) untersucht. Die Tomita-Klassifikation wurde allgemein für Wirbelsäulenmetastasen und nicht speziell für MSCC entwickelt. Anhand der Punktwerte zu 3 Prognosefaktoren werden die Patienten in 4 Gruppen eingeteilt und können bei entsprechend guter Prognose ggf. operativen Verfahren zugeführt werden, sind also eher eine Entscheidungshilfe für den Chirurgen als für den Strahlentherapeuten. [84, 88]

Rades et al. haben einen neuen Prognose-Score für Patienten mit MSCC erarbeitet. Dieser Score wird anhand der Art des Primärtumors, Vorhandensein von viszeralen oder weiteren Knochenmetastasen, Gehfähigkeit, Intervall zwischen Erstdiagnose des Tumors und Auftreten der MSCC sowie Geschwindigkeit der Symptomentwicklung berechnet. Es erfolgt die Einteilung in 5 Gruppen entsprechend den 6-Monats-Überlebensraten. [63, 76] In der 1. Gruppe ergab sich eine 6-Monats-Überlebensrate von 99%. Für diese Patienten empfehlen die Autoren Hochpräzisionstechniken wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie, Protonenbestrahlung oder stereotaktische Verfahren zur Schonung des umliegenden Normalgewebes und zur Dosisescalation. [59] In der Praxis ist dies allerdings schwer umzusetzen, da nur wenige strahlentherapeutische Zentren die entsprechende Infrastruktur und erfahrenes Personal haben und dann z.T. Wartelisten bestehen. Da zwischen dem Beginn der motorischen Defizite und der Therapieeinleitung nach Möglichkeit nicht mehr als 24 Stunden vergehen sollten, können diese Formen der Bestrahlung selbst bei geeigneten Patienten nicht immer angeboten werden. [94] Außerdem kommen nicht alle Patienten dafür

infrage. So tolerieren z.B. schmerzgeplagte Patienten selbst unter Anwendung von entsprechenden Medikamenten selten die nötigen, rigorosen Lagerungen mithilfe von Vakuummatratzen und Lokalisationsrahmen. Die Indikationsstellung für Hochpräzisionsbestrahlungen ist weiterhin von Anzahl, Lokalisation und v.a. Ausdehnung der Metastasen abhängig.

2.3 Hirnmetastasen

Bei 10-30% aller onkologischen Patienten treten im Verlauf der Erkrankung Hirnmetastasen auf. Die Primärtumoren, die am häufigsten zu Hirnmetastasen führen, sind Bronchial- (50%), Mammakarzinom (15-20%) sowie das maligne Melanom. Die häufigste Lokalisation ist das Großhirn (80-85%). Kleinhirn (15%) und Hirnstamm (5%) sind weitaus seltener betroffen, bergen jedoch u.a. aufgrund ihrer Lagebeziehung zum Aquaeductus mesencephali und Foramen magnum ein höheres Risiko, dass es durch Kompression der Liquorräume zu der für den Patienten lebensgefährlichen pathologischen Erhöhung des Hirndrucks und Einklemmung von Hirnteilen kommt. [8, 14, 93]

Während Melanome und Bronchialkarzinome meist multiple Absiedlungen verursachen, kommen singuläre Metastasen eher im Rahmen von Mamma-, Colon- und Nierenzellkarzinomen vor. [18, 39]

Nach klinischen und computertomographischen Kriterien bestehen bei ca. 50% der Patienten multiple Hirnmetastasen. Nach Autopsieberichten und MRT-Serien ist dies jedoch bei 75 – 80% der Fall. [14, 39, 93]

Ebenso wie bei der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression steht die Symptomlinderung oder, falls die Hirnmetastasen ein Zufallsbefund im Staging waren, die möglichst lange Verhinderung des Auftretens von Symptomen im Vordergrund. Die chirurgische Resektion bietet den Vorteil einer schnellen Entfernung und ggf. histologischen Aufarbeitung, kommt aber nur für einen geringen Teil der Patienten infrage. Selbst bei solitärer bzw. singulärer Hirnmetastase kann eine Operation nur in etwa der Hälfte der Fälle durchgeführt werden. Bei multiplen Hirnmetastasen ist in der Regel eine Ganzhirnbestrahlung (WBRT) indiziert. Der Großteil der Patienten wird mit einer Dosis von 5x4Gy oder 10x3Gy behandelt. Einige Autoren empfehlen für Patienten mit guter Prognose

20x2Gy, um eine bessere intrazerebrale Kontrolle zu erreichen. [1, 93, 95]

Dass eine lokale Dosisaufsättigung in Kombination mit WBRT zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle und, abhängig vom Primarius und der Anzahl der Hirnmetastasen, des Gesamtüberlebens führt, konnte in diversen Studien gezeigt werden. [2, 43, 83] Üblicherweise erfolgt die Dosisescalation mithilfe einer CT-gestützten 3D-Bestrahlungsplanung im Bereich der Metastase. Dafür eignen sich Hochpräzisionsverfahren wie die stereotaktische Radiotherapie am Linearbeschleuniger oder mit dem Gammaknife besonders. Die Indikationsstellung beschränkt sich allerdings auf Patienten mit geringer Zahl von Hirnmetastasen (meist bis zu 3 Läsionen) und kleinem Durchmesser (max. 3 cm). [36] Außerdem sollte die extrazerebrale Erkrankung möglichst kontrolliert sein. Dementsprechend sind Hochpräzisionsverfahren nur bei einem kleinen Teil der Patienten medizinisch sinnvoll. Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt erwähnt, kommt erschwerend hinzu, dass diese Bestrahlungstechniken nur an wenigen Zentren angeboten werden und der Patient die Lagerungshilfen, im Fall von Hirnbestrahlungen eine spezielle Bestrahlungsmaske und einen Stereotaxierahmen, tolerieren muss.

Es gibt mehrere Analysen zur Dosisescalation der WBRT bei zerebraler Metastasierung wenig strahlensensibler Tumoren wie z.B. Nierenzellkarzinom und malignes Melanom, wenn eine lokale Dosisaufsättigung nicht indiziert ist. Einige Autoren konnten nachweisen, dass die Applikation von mehr als 30Gy Gesamtdosis in Einzeldosen von 3Gy einen Vorteil bezüglich der lokalen Kontrolle und des Gesamtüberlebens bringt. So ergab sich z.B. bei Meyners et al. zur Bestrahlung von Hirnmetastasen wenig strahlensensibler Tumoren ein Vorteil betreffend das Gesamtüberleben bei Patienten, die mit 37,5Gy in 15 Fraktionen oder 40Gy in 20 Fraktionen statt 30Gy in 10 Fraktionen behandelt wurden. [43, 51] In der Subgruppenanalyse führten höhere Gesamtdosen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom und malignem Melanom außerdem zu einer besseren lokalen Kontrolle. [29, 70]

Die Lebenserwartung ist bei Auftreten von Hirnmetastasen eingeschränkt. Die Überlebenszeiten variieren zwischen wenigen Wochen und wenigen Monaten. Neben der Anzahl der intrakraniellen Metastasen spielen noch andere Faktoren bei der Abschätzung der Prognose eine Rolle: wichtig sind der Allgemeinzustand (Karnofsky-Index bzw. ECOG-Status), das Alter, das Vorhandensein

extrakranieller Metastasen, das Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und dem Auftreten der Hirnmetastasen, die Metastasenlokalisation, das Ansprechen auf Kortikosteroide und die Kontrolle des Primärtumors. Also können auch Patienten mit multiplen Hirnmetastasen eine gute Prognose haben, wenn sie z.B. jung und in gutem Allgemeinzustand sind. 10 – 20% der durch WBRT behandelten Patienten leben noch mindestens 1 Jahr. In Einzelfällen wird von einem rezidivfreien Überleben von 10 Jahren berichtet. [1, 18, 28]

Zur Abschätzung der Prognose für Patienten mit Hirnmetastasen wird normalerweise das 1997 von Gaspar et al. entwickelte System der RPA-Klassen genutzt, das sich auf Daten aus RTOG-Studien stützt. Diese Klassifizierung orientiert sich v.a. am Karnofsky-Index. (Siehe Anhang, Tabelle 1.) Weitere Faktoren, die für die RPA-Klassen 1 und 2 eine Rolle spielen, sind das Alter des Patienten, der Status des Primärtumors und das Vorhandensein extrakranieller Metastasen. Die mediane Überlebenszeit beträgt 7,1 Monate, 4,2 Monate bzw. 2,3 Monate für die RPA-Klassen 1, 2 und 3. [2, 23, 51] Bereits bei der Erstellung dieser Klassifizierung fiel die Heterogenität des Patientenkollektivs auf. Die Art des Primärtumors wurde letztendlich aber nicht für die Klassifizierung verwendet. Die medianen Überlebenszeiten können von 2,79 Monate für Patienten mit einem kleinzelligen Bronchiolarkarzinom und ungünstigen Faktoren bis hin zu 18,74 Monate beim Mammakarzinom mit günstigen Prognosefaktoren reichen. Auch weitere wichtige, bereits oben genannte Einflüsse wie die Anzahl der Hirnmetastasen, blieben unberücksichtigt. [14, 83]

Für die hier vorgelegte Arbeit wird deswegen ein Score verwendet, in den mehr Faktoren als in die RPA-Klassifikation einfließen, um Patienten mit guter Prognose zu selektieren zu können. Er ist durch die retrospektive Auswertung der Daten von 1797 Patienten entstanden. Neben den Punkten, die bereits in der RPA-Klassifikation Berücksichtigung finden, werden die Anzahl der Hirnmetastasen sowie das Intervall zwischen der Erstdiagnose des Tumors und der WBRT zur Prognoseberechnung genutzt. Jedem Faktor werden je nach Ausprägung mehrere Punktwerte zugeordnet, die durch Addition eine Summe von 15 bis 30 ergeben. Auf Basis dieser Summe werden 3 Gruppen unterteilt: 15 – 19 Punkte (A), 20 – 25 Punkte (B) und 26 – 30 Punkte (C). Die 6-Monats-Überlebensraten betragen 9%, 41% und 78%. [64]

2.4 Fragestellung/ Ziel dieser Arbeit

Das Auftreten von Hirnmetastasen bzw. MSCC führt zu neurologischen Komplikationen bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen, die oft mit einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung einhergehen. So beträgt die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit unbehandelten Hirnmetastasen ca. 4 Wochen und kann durch eine Kortisontherapie auf 2 Monate, durch eine Strahlentherapie auf durchschnittlich 4 bis 6 Monate verlängert werden. Bei nur wenigen Patienten mit Hirn- oder Knochenmetastasen (10-15%) sind chirurgische Interventionen indiziert, sodass die meisten Patienten einer alleinigen Radiatio zugeführt werden. [1, 34, 59] Hier sind Dosisescalationen zur Verbesserung der lokalen Kontrolle und z.T. des Gesamtüberlebens durch Hochpräzisionsbestrahlung wie Radiochirurgie oder mit Gammaknife möglich, kommen aber aufgrund medizinischer und technischer Voraussetzungen ebenfalls nur für wenige Patienten infrage.

Es stellt sich die Frage, ob es ein Patientenkollektiv gibt, das von einer Erhöhung der Gesamtdosis bei der Anwendung konventioneller Bestrahlungstechniken wie einfachen Stehfeldern bei MSCC und der WBRT für zerebrale Metastasen profitiert.

Die Ergebnisse bisheriger Studien zu einer solchen Dosisescalation sprechen überwiegend dagegen, haben allerdings Patienten auch mit sehr schlechter Überlebensprognose eingeschlossen. [9, 22, 25, 47, 62, 68, 73, 77]

Die vorliegende Arbeit konzentrierte sich auf Patienten mit MSCC oder Hirnmetastasen, die gemäß entsprechender Scores eine vergleichsweise gute Überlebensprognose aufweisen. Es wurde untersucht, ob eine Dosisescalation durch konventionelle Bestrahlungstechniken über die üblichen 10x3Gy hinaus zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse hinsichtlich lokaler Kontrolle und Gesamtüberleben führt.

3. Material und Methoden

3.1 Knochenmetastasen und MSCC

Die Daten von 382 Patienten, die aus einer retrospektiven Serie von 2296 nur mit Strahlentherapie behandelten Patienten mit MSCC stammten, wurden in Form einer Matched-pair-Analyse untersucht. 191 Patienten, die mit 30Gy in 10 Fraktionen therapiert wurden, wurden mit 191 Patienten, bei denen höhere Dosen (15x2,5Gy, 20x2Gy) zur Anwendung kamen, verglichen. Die Zuordnung der Paare erfolgte unter Berücksichtigung folgender Faktoren:

- Alter (≤ 63 Jahre versus > 63 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Art des Primärtumors (Mammakarzinom vs. Prostatakarzinom vs. Myelom/Lymphom vs. Bronchiakarzinom vs. andere Entitäten)
- Allgemeinzustand (ECOG PS 1-2 vs. 3-4)
- Anzahl der betroffenen Wirbelkörper (1-2 vs. ≥ 3)
- Vorhandensein weiterer Knochenmetastasen
- Vorhandensein viszeraler Metastasen
- Zeitraum zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung und Beginn der Radiotherapie für die MSCC (≤ 15 Monate vs. >15 Monate)
- zu Strahlentherapiebeginn erhaltene Gehfähigkeit und
- Intervall, in dem sich die motorischen Defizite entwickelten (1-7 Tage vs. >7 Tage).

Die Charakteristika beider Patientengruppen sind im Anhang in Tabelle 6 detailliert aufgeführt. Die aufgeführten Faktoren wurden auch auf ihren möglichen Einfluss auf die Prognose hin analysiert.

Die biologische Strahlenwirkung hängt von der Gesamtdosis und der Einzeldosis ab. Um unterschiedliche Fraktionierungsschemata hinsichtlich ihrer biologischen Wirkung miteinander zu vergleichen, wird meist die „Equivalent Dose in 2Gy Fractions“ (EQD_2) berechnet. Es gilt die Formel: $EQD_2 = D \times [(d+\alpha/\beta)/(2Gy+\alpha/\beta)]$. Dabei steht „D“ für die Gesamtdosis und „d“ für die Einzeldosis. Der α/β -Wert ist die Dosis, bei der die lineare und quadratische Komponente des Zellsterbens

ausgeglichen sind. Für frühreagierende Gewebe, wie es viele Tumoren sind, wird ein α/β -Wert von 10Gy angenommen. Somit ergibt sich für das „Standardschema“ von 30Gy in 10 Fraktionen in Bezug auf die Tumorkontrolle eine EQD₂ von 32,5Gy, für 37,5Gy in 15 Fraktionen eine EQD₂ von 39,1Gy und eine EQD₂ von 40Gy für 20 Fraktionen à 2Gy. Die Dosissteigerung entspricht 20% für das Schema von 15x2,5Gy und 23% für die Applikation von 20x2Gy. [7]

Die Bestrahlung der betroffenen Wirbelsäulensegmente erfolgte nach Simulatorlokalisation. Je nach Gewebetiefe wurden 6 - 18 MV-Photonen über ein dorsales Stehfeld, dosiert auf die Wirbelkörperhinterkante, appliziert. Kranial und kaudal wurde je ein nicht betroffener Wirbelkörper als Sicherheitsabstand eingeschlossen.

Die Behandlungsdauer betrug 2 Wochen für Patienten, die 30Gy in 10 Fraktionen erhielten. Bei 37,5Gy in 15 Fraktionen ergibt sich eine Therapiezeit von 3 Wochen und für 40Gy in 20 Fraktionen von 4 Wochen.

Die Auswahl des entsprechenden Fraktionierungsschemas erfolgte durch den behandelnden Strahlentherapeuten und hing in erster Linie vom aktuellen „Standard“ der jeweiligen Klinik ab.

Die Daten wurden aus den Patientenakten, von Hausärzten, behandelnden Onkologen und den Patienten selbst gewonnen.

Da nur Patienten mit guter Prognose analysiert werden sollten, wurde der von Rades et al. speziell für MSCC entwickelte Score verwendet. [63] Dieser Score berücksichtigt die Art des Primärtumors, das Vorhandensein von viszeralen und weiteren Knochenmetastasen, die Gehfähigkeit, das Intervall zwischen der Erstdiagnose des Tumors und dem Auftreten der Querschnittsymptomatik sowie die Geschwindigkeit der Symptomentwicklung. Es ergeben sich 5 Gruppen mit folgenden Punktwerten und 6-Monats-Überlebensraten: A: 4% (20 – 25 Pkt.), B: 11% (26 - 30 Pkt.), C: 48% (31 – 35 Pkt.), D: 87% (36 – 40 Pkt.), E: 99% (41 - 45 Pkt.). Für die aktuelle Auswertung wurden nur Patienten der Gruppen D und E berücksichtigt. (Siehe Anhang, Tabelle 5.) [60, 63]

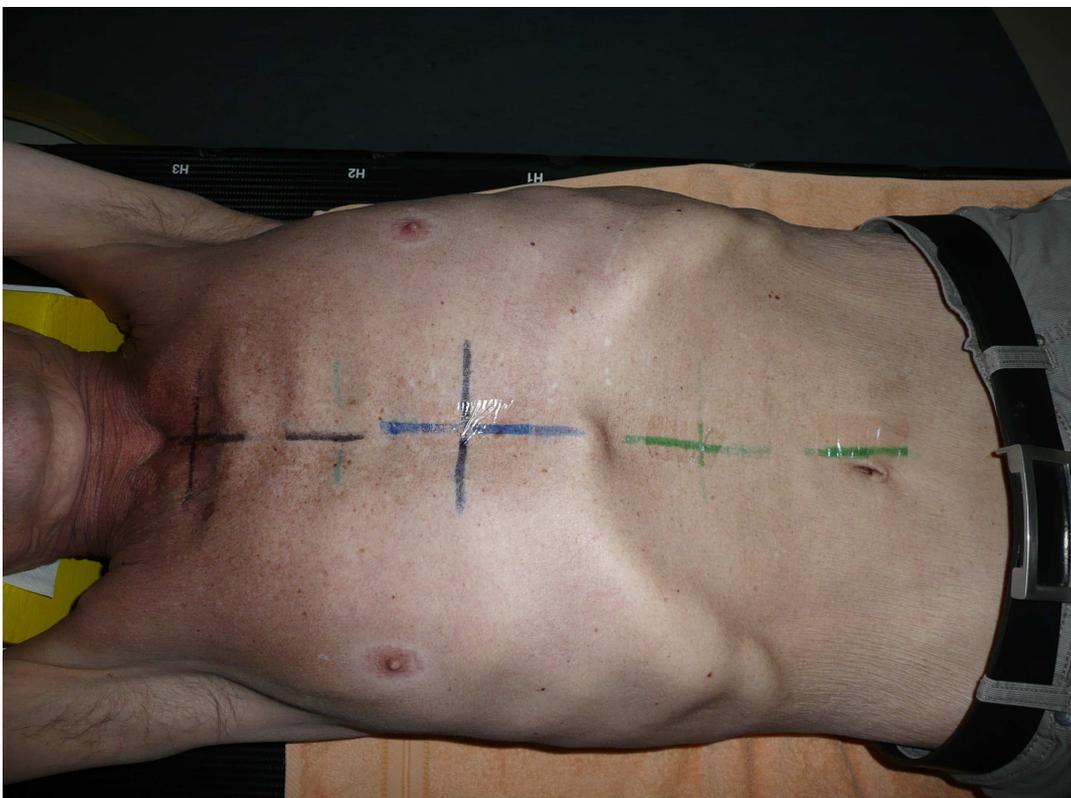
Voraussetzung bildeten folgende weitere Einschlusskriterien: metastatisch bedingte Rückenmarkskompression im Bereich der thorakalen und/ oder lumbalen Wirbelsäule, keine bisherige Operation oder Strahlentherapie im betroffenen Wirbelsäulenabschnitt, durch CT oder MRT nachgewiesene MSCC und Behandlung mit Dexamethason während der Bestrahlung (12 – 32mg täglich).

Das Follow-up erfolgte bis zum Tod bzw. für median 14 Monate (6 - 78).

Zu berechnen waren die Zeiten für die lokale Kontrolle, für das progressionsfreie Überleben und für das Gesamtüberleben ab dem letzten Tag der Strahlentherapie.

Die MSCC galt als lokal kontrolliert, wenn die motorischen Defizite nach Besserung nach der Therapie nicht wieder auftraten bzw. wenn bei Konstanz der Defizite unter Strahlentherapie kein weiterer Progress nach Radiatio zu verzeichnen war. Daten von Patienten, bei denen es zu einem Fortschreiten der motorischen Symptome unter Bestrahlung kam, wurden zur Evaluation der lokalen Kontrolle nicht verwendet, sodass für diesen Endpunkt 178 Paare (statt 191) analysiert werden konnten. Falls es zu einem Rezidiv oder Progress der Symptome kam, musste dies jeweils durch ein CT oder MRT bestätigt werden, um als Ereignis zu gelten.

Abb. 1: Radiatio der Wirbelsäule am Linearbeschleuniger, hier Patient mit drei Isozentrumsmarkierungen für je ein Bestrahlungsfeld im Bereich der oberen und unteren Brustwirbelsäule sowie oberen Lendenwirbelsäule (eigene Aufnahme, 18.08.11)



Die motorische Funktion wurde vor und nach der Behandlung mittels einer 5-Punkte-Skala begutachtet: Grad 0 entspricht dabei der normalen Kraft, Grad 1 und 2 bezeichnen Gehfähigkeit ohne bzw. mit Hilfe, Grad 3 fehlende Gehfähigkeit und Grad 4 steht für komplette Paraplegie. [87] Eine Änderung um mindestens einen Grad wurde als Verbesserung oder Verschlechterung gewertet.

3.1.1 Statistische Analyse

Die Raten für die lokale Kontrolle, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet (univariate Analyse). [37] Die Unterschiede zwischen den Kaplan-Meier-Kurven wurden mithilfe des Log-rank-Tests bestimmt. Signifikante Werte ($p \leq 0,05$) wurden in die multivariate Analyse, welche mit Hilfe des „Cox-proportional-hazard-Modells“ durchgeführt wurde, eingeschlossen, um sie auf ihre Unabhängigkeit hin zu überprüfen.

Um den Einfluss des Fraktionierungsschemas unter Berücksichtigung des Matched-pair-Designs zu kalkulieren, kam außerdem das „Cox-regression-model with backward stepwise selection of variables“ unter Nutzung des „Likelihood-ratio-Tests“ zur Anwendung.

Für die Analyse der motorischen Funktion nach Strahlentherapie wurde das „Ordered-logit-Modell“ eingesetzt, da die Daten ordinal sind. Hierbei ist der Besserung die „+1“, dem Status idem die „0“ und der Verschlechterung die „-1“ zugeordnet.

Für die lokale Kontrolle konnten 356 Patienten ausgewertet werden. Dies erlaubt die Detektion eines Verlusts der klinischen Effizienz von 10% mit der statistischen Power von 82,5% (Signifikanzlevel = 5%). Das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurde für das Gesamtkollektiv von 382 Patienten berechnet. Damit betrug die statistische Power 85%, um einen Unterschied von 10% nachzuweisen (Signifikanzlevel = 5%).

3.2 Hirnmetastasen

Daten von 184 Patienten, die aufgrund von Hirnmetastasen eine Ganzhirnbestrahlung (WBRT) erhielten, wurden retrospektiv ausgewertet. Davon wurde bei 109 Patienten das „Standardschema“ von 30Gy in 10 Fraktionen appliziert. Diese Gruppe wurde mit 75 Patienten, die mit 40Gy in 20 Fraktionen behandelt wurden, verglichen. Wie bereits im vorigen Kapitel erläutert wurde, entspricht dies einer Dosissteigerung um 23%. [7]

Die Bestrahlung erfolgte meist nach Maskenanfertigung und Simulatorlokalisierung. Alternativ war eine Direkteinstellung am Linearbeschleuniger möglich. Es wurden 6 - 10 MV-Photonen über 2 seitlich opponierende Stehfelder, dosiert auf die Mitte des Neurokraniums, appliziert. Die Behandlungsdauer betrug 2 Wochen für Patienten, die mit 30Gy in 10 Fraktionen therapiert wurden. Bei 40Gy in 20 Fraktionen ergibt sich eine Therapiezeit von 4 Wochen.

Die Entscheidung über die Dosierung oblag dem zuständigen Strahlentherapeuten und der behandelnden Institution.

Die Daten wurden aus den Patientenakten, von Hausärzten, behandelnden Onkologen und den Patienten selbst gewonnen.

Es wurden nur Patienten mit guter Überlebensprognose in diese Analyse eingeschlossen. Zur Selektion wurde der von Rades et al. für Patienten mit Hirnmetastasen entwickelte Prognose-Score angewendet. (Siehe Anhang, Tabelle 15.) [64] Er errechnet sich aus dem Alter des Patienten, dem Karnofsky-Index, dem Vorhandensein extrazerebraler Metastasen zum Zeitpunkt der Therapie, der Anzahl der Hirnmetastasen und dem Intervall zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung und der WBRT. Jedem Faktor werden je nach Ausprägung Punktwerte zugeordnet. Anhand der sich ergebenden Summe werden 3 Gruppen eingeteilt: A: 15 – 19 Punkte, B: 20 – 25 Punkte, C: 26 – 30 Punkte. Die entsprechenden 6-Monats-Überlebensraten betragen 9%, 41% und 78%. Es wurden nur Patienten aus Gruppe C eingeschlossen.

Weitere Einschlusskriterien waren: keine bisherige Operation oder Strahlentherapie im Bereich des Neurokraniums, durch MRT nachgewiesene Hirnmetastasen und die Verabreichung von Dexamethason während der Bestrahlung (12 – 32mg täglich).

Eine Zusammenfassung der Patientencharakteristika ist in Tabelle 16 im Anhang

zu finden. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der evaluierten möglichen Prognosefaktoren.

Primäre Endpunkte waren die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben. Lokale Kontrolle wurde als intrazerebrale Progressions- und Rezidivfreiheit definiert. Als Rezidiv wurde ein Wiederauftreten der Hirnmetastasen nach kompletter Remission oder eine Größenzunahme nach partieller Remission oder stabiler Erkrankung angesehen. Das Rezidiv musste durch MRT nachgewiesen worden sein.

Das Intervall bis zum Auftreten des Rezidivs oder zum Tod des Patienten wurde ab dem letzten Tag der Ganzhirnbestrahlung ermittelt. Das Follow-up erfolgte bis zum Tod bzw. für median 13 Monate (6 – 55 Monate).

Abb. 2: Patient mit thermoplastischer Bestrahlungsmaske am Linearbeschleuniger (eigene Aufnahme, 28.09.11)

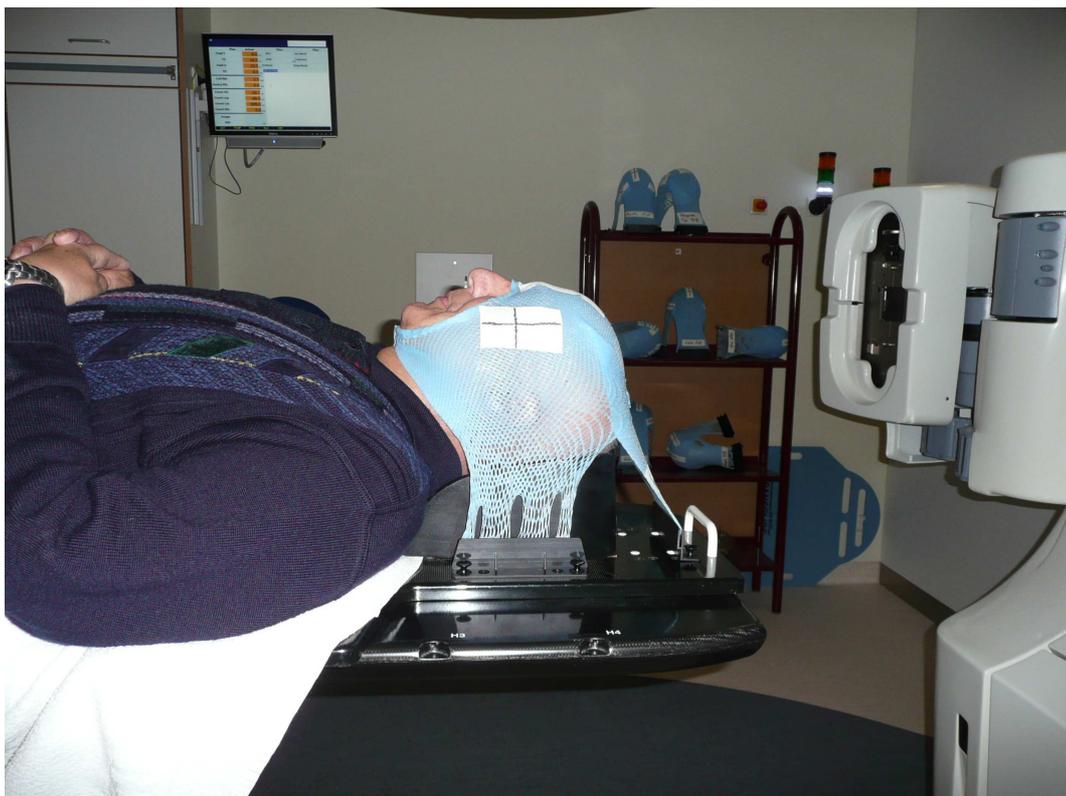
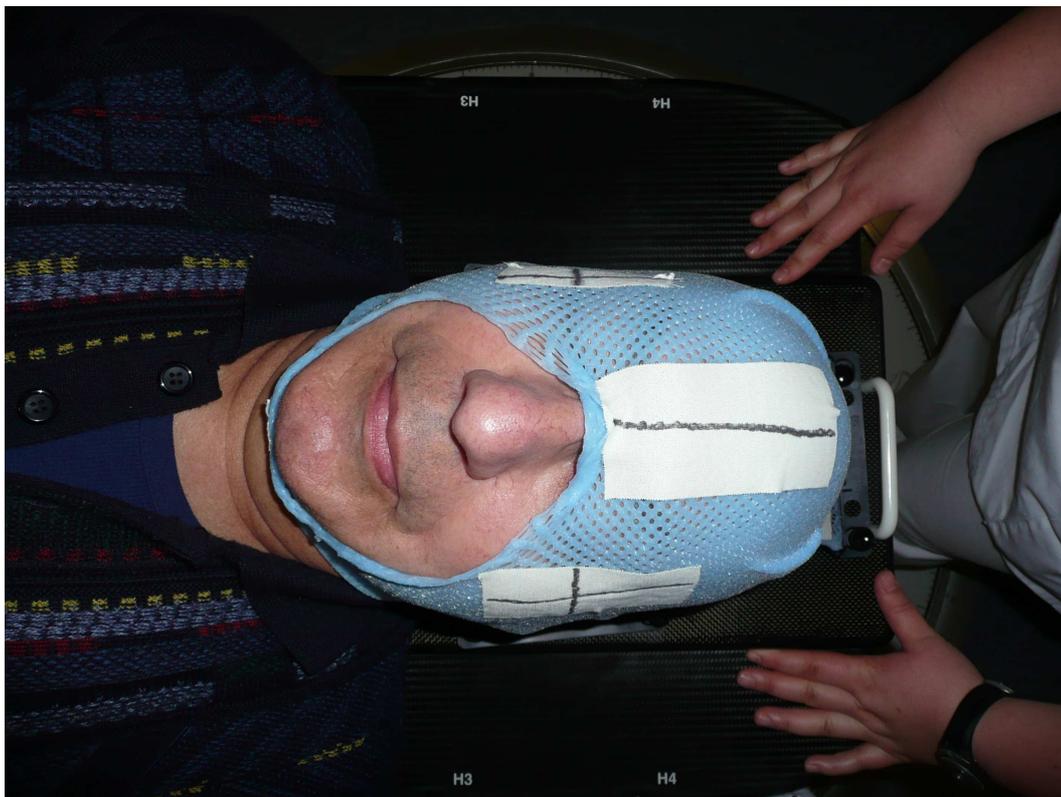


Abb. 3: Isozentrums- und Mittellinienmarkierung auf der Bestrahlungsmaske für die WBRT nach Simulatorlokalisation (eigene Aufnahme, 28.09.11)



Folgende potentielle Prognosefaktoren wurden ebenfalls ausgewertet:

- Therapieschema: 30Gy/ 10 Fraktionen versus 40Gy/ 20 Fraktionen
- Alter: ≤ 60 Jahre vs. > 60 Jahre
- Geschlecht
- Allgemeinzustand (Karnofsky PS): $= 70$ vs. > 70
- Histologie des Primärtumors: Mammakarzinom vs. Bronchialkarzinom vs. relativ strahlenresistente Tumoren vs. andere Entitäten
- Anzahl der Hirnmetastasen: 1 vs. 2-3 vs. ≥ 4
- Vorhandensein extrakranieller Absiedlungen
- und das Intervall zwischen der Erstdiagnose des Tumors und der Ganzhirnbestrahlung: ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate.

3.2.1 Statistische Analyse

Der Einfluss der Prognosefaktoren auf die Endpunkte lokale Kontrolle und Gesamtüberleben wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet (univariate Analyse). [37] Die Unterschiede zwischen den Kaplan-Meier-Kurven wurden mithilfe des Log-rank-Tests bestimmt. In der Multivarianzanalyse, welche mithilfe des „Cox-proportional-hazard-Modells“ durchgeführt wurde, wurden signifikante ($p \leq 0,05$) bzw. grenzwertig signifikante Werte ($p \leq 0,07$) auf ihre Unabhängigkeit hin getestet.

4. Ergebnisse

4.1 Knochenmetastasen und MSCC

Die Ergebnisse der Uni- und Multivarianzanalysen sind im Anhang in den Tabellen 7 bis 14 detailliert aufgelistet. Aus Gründen des Umfangs beschränken sich die Erläuterungen im folgenden Text hauptsächlich auf die in der univariaten Analyse signifikanten Ergebnisse.

4.1.1 Lokale Kontrolle

Da Patienten, deren Symptomatik unter Strahlentherapie progredient war, von der Evaluation der lokalen Kontrolle ausgenommen wurden, standen die Daten von 356 Patienten für diese Analyse zur Verfügung. Die lokale Kontrollrate betrug 98% nach 6 Monaten, 90% nach 12 Monaten, 88% nach 18 Monaten und 83% nach 2 Jahren. Dabei war die lokale Kontrolle nach höheren Dosen signifikant besser als nach Behandlung mit dem „Standardschema“ von 30Gy in 10 Fraktionen (univariat: $p=0,012$). Dieser Unterschied zeigte sich auch in der Multivarianzanalyse ($p=0,011$).

Das Nichtvorhandensein von viszerale Metastasen war in der univariaten Berechnung mit einer besseren lokalen Kontrolle assoziiert ($p=0,04$). In der multivariaten Analyse bestätigte sich dieses Resultat jedoch nicht ($p=0,07$).

Die folgenden Abbildungen 4.1 bis 4.4 veranschaulichen die genannten Ergebnisse der univariaten Analyse.

Abb. 4.1: Fraktionierungsschema (Kaplan-Meier-Kurven: lokale Kontrolle bei Patienten mit MSCC)

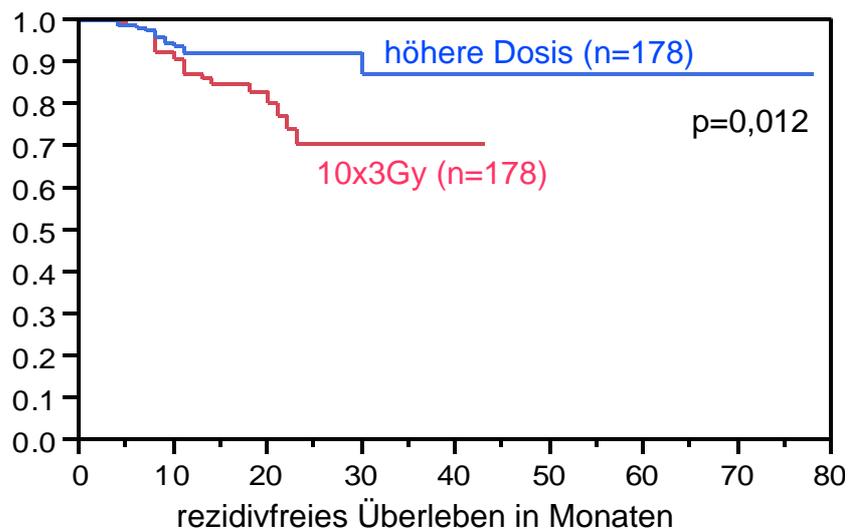


Abb. 4.2: Vorhandensein viszeraler Metastasen (Kaplan-Meier-Kurven: lokale Kontrolle bei Patienten mit MSCC)

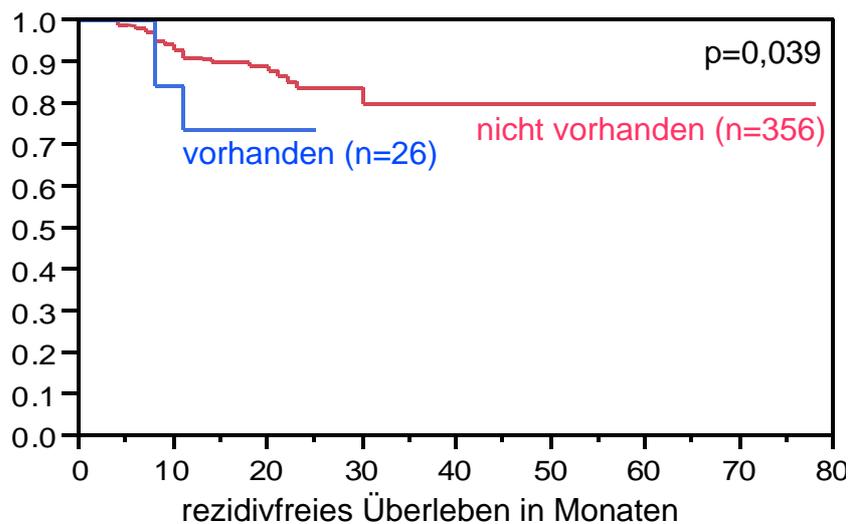


Abb. 4.3: Anzahl der betroffenen Wirbelkörper (Kaplan-Meier-Kurven: lokale Kontrolle bei Patienten mit MSCC)

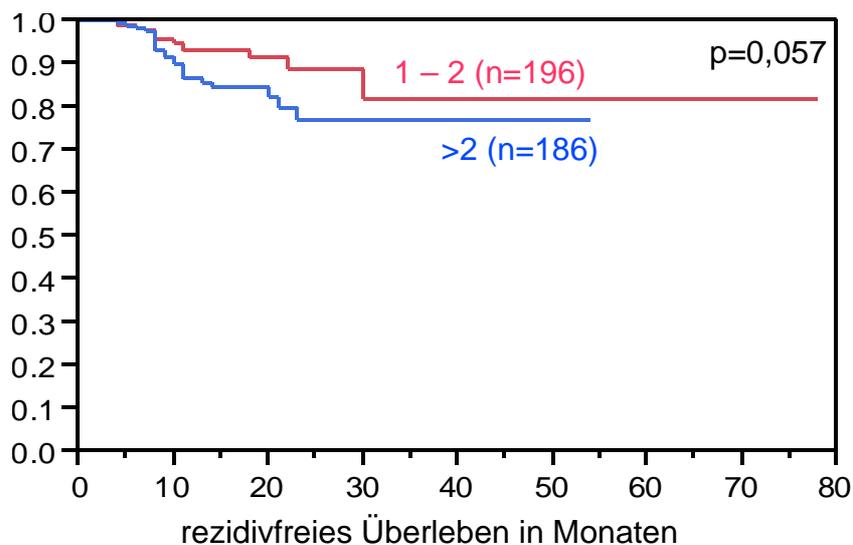
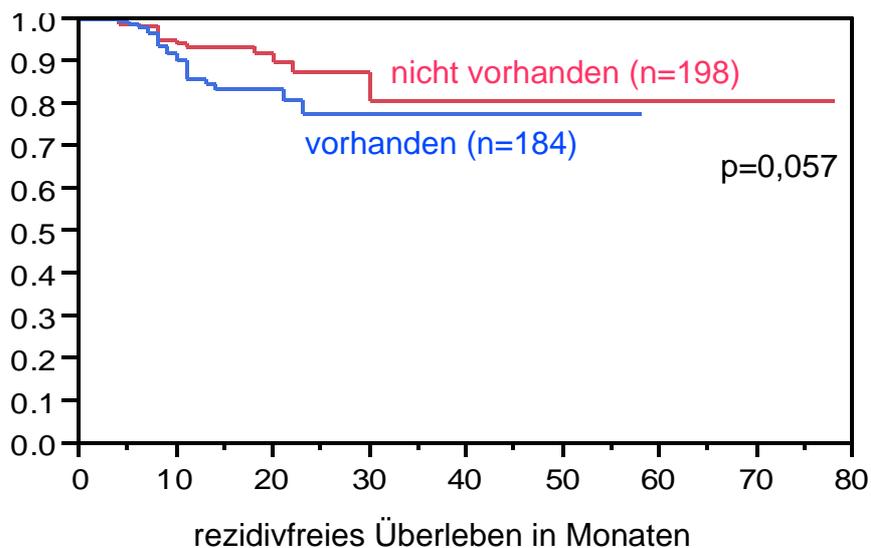


Abb. 4.4: Vorhandensein weiterer Knochenmetastasen (Kaplan-Meier-Kurven: lokale Kontrolle bei Patienten mit MSCC)



4.1.2 Progressionsfreies Überleben

Im Gesamtkollektiv betragen die Raten für das progressionsfreie Überleben 95% nach 6 Monaten, 87% nach 12 Monaten, 85% nach 18 Monaten und 80% nach 2 Jahren. In der univariaten Analyse waren die Applikation einer höheren Dosis ($p=0,013$) sowie die langsame Entwicklung der motorischen Defizite ($p<0,001$) mit einem signifikant besseren Ergebnis assoziiert, was sich in der Multivarianzanalyse bestätigte ($p=0,01$ und $p=0,003$).

Abb. 5.1: Fraktionierungsschema (Kaplan-Meier-Kurven: progressionsfreies Überleben bei Patienten mit MSCC)

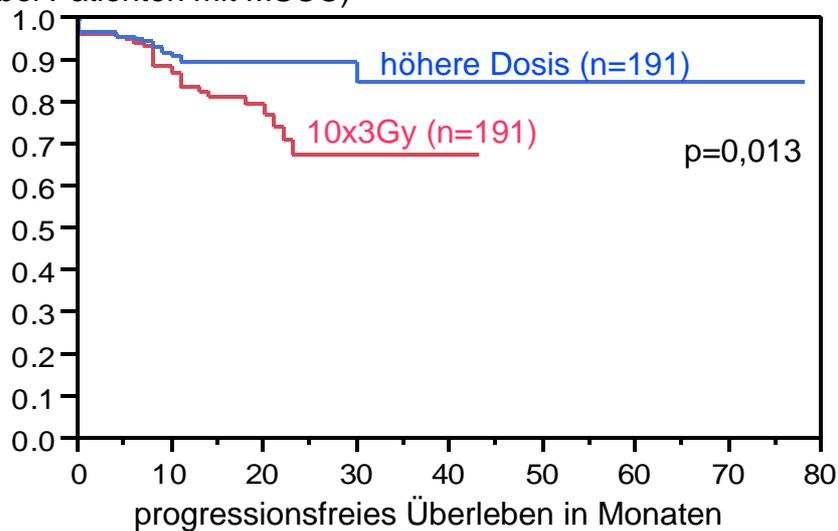
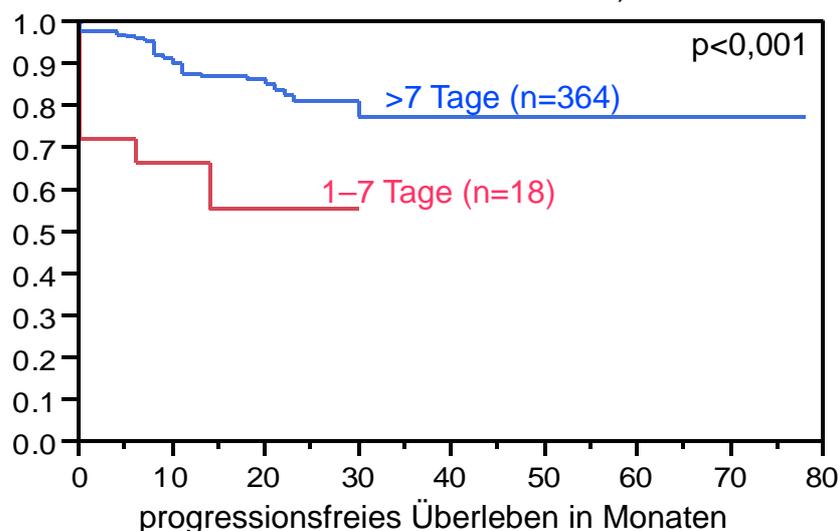


Abb. 5.2: Intervall der Symptomentwicklung (Kaplan-Meier-Kurven: progressionsfreies Überleben bei Patienten mit MSCC)



4.1.3 Gesamtüberleben

Nach 6 Monaten lebten noch 91% des Patientenkollektivs. Nach 12 Monaten waren es 79%, nach 18 Monaten 71% und nach 24 Monaten 62%. In der univariaten Analyse waren folgende Faktoren signifikant mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert:

- die Applikation einer höheren Bestrahlungsdosis ($p=0,032$)
- weibliches Geschlecht ($p=0,012$)
- die günstige Histologie des Primärtumors (Mammakarzinom), ($p=0,001$)
- guter Allgemeinzustand (ECOG PS), ($p<0,001$)
- das Nichtvorhandensein viszeraler ($p<0,001$) und weiterer Knochenmetastasen ($p=0,049$)
- die erhaltene Gehfähigkeit vor Therapiebeginn ($p=0,002$).

In der Multivarianzanalyse bestätigte sich die Signifikanz für das Fraktionierungsschema ($p=0,014$), die Histologie des Primärtumors ($p<0,001$), den Allgemeinzustand ($p<0,001$), das Nichtvorhandensein viszeraler Metastasen ($p<0,001$) und die Gehfähigkeit ($p=0,001$).

In den Abbildungen 6.1 bis 6.7 werden die signifikanten Ergebnisse der univariaten Analyse graphisch dargestellt.

Abb. 6.1: Fraktionierungsschema (Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtüberleben bei Patienten mit MSCC)

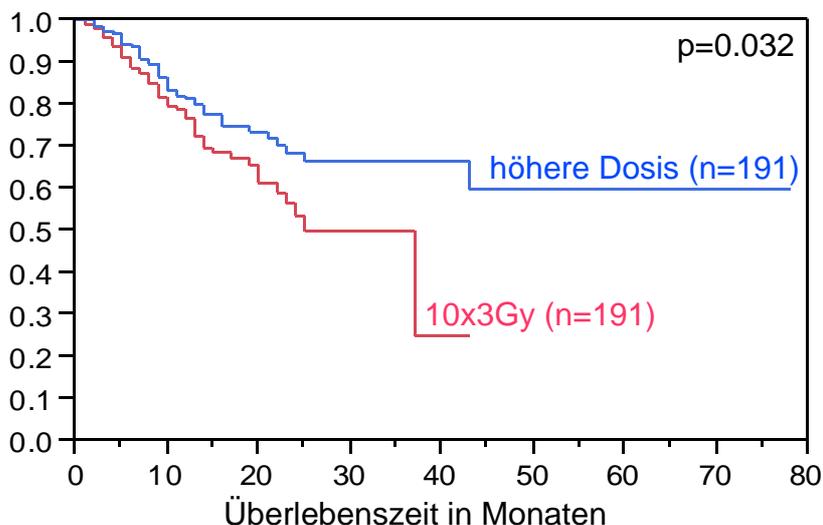


Abb. 6.2: Geschlecht (Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtüberleben bei Pat. mit MSCC)

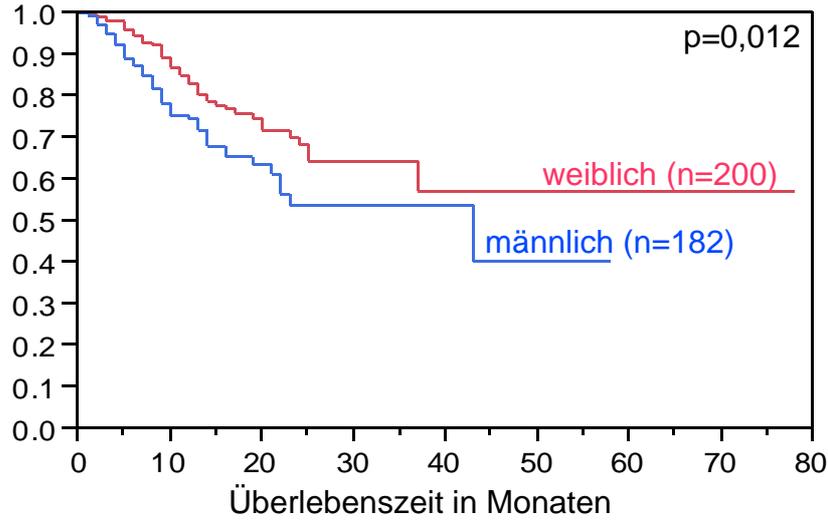


Abb. 6.3: Histologie des Primärtumors (Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtüberleben bei Patienten mit MSCC)

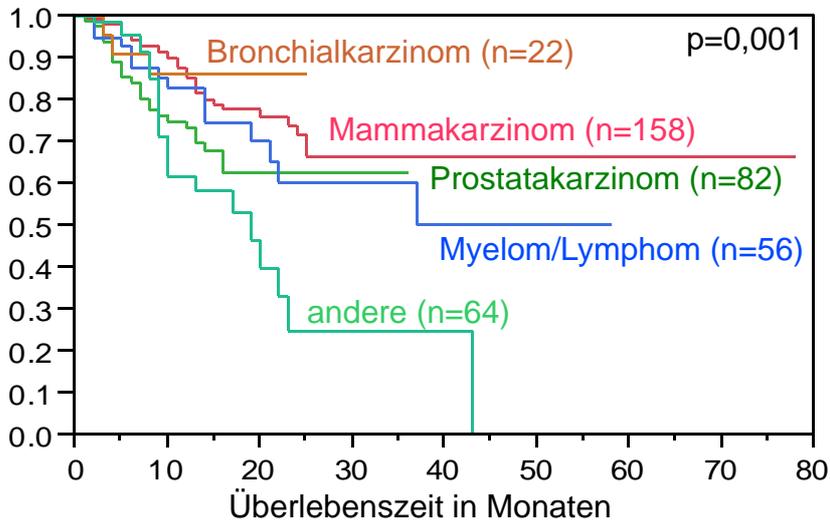


Abb. 6.4: Allgemeinzustand (Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtüberleben bei Pat. mit MSCC)

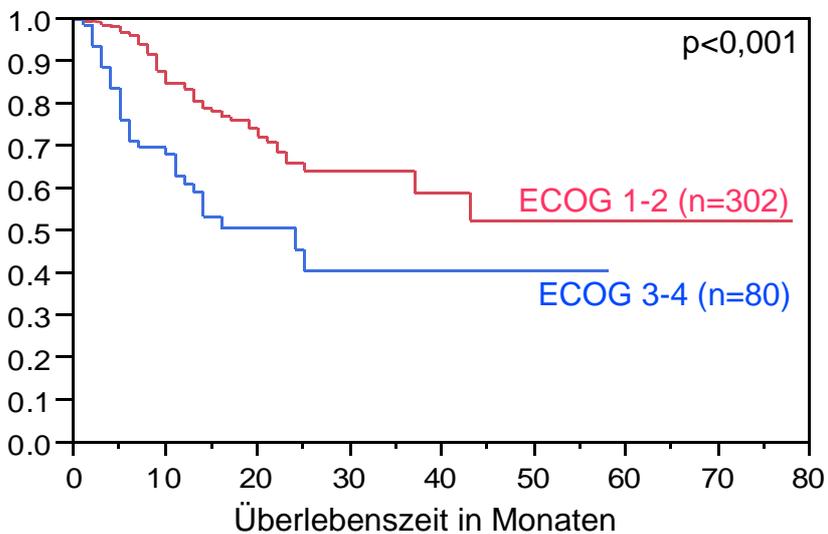


Abb. 6.5: Vorhandensein viszeraler Metastasen (Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtüberleben bei Patienten mit MSCC)

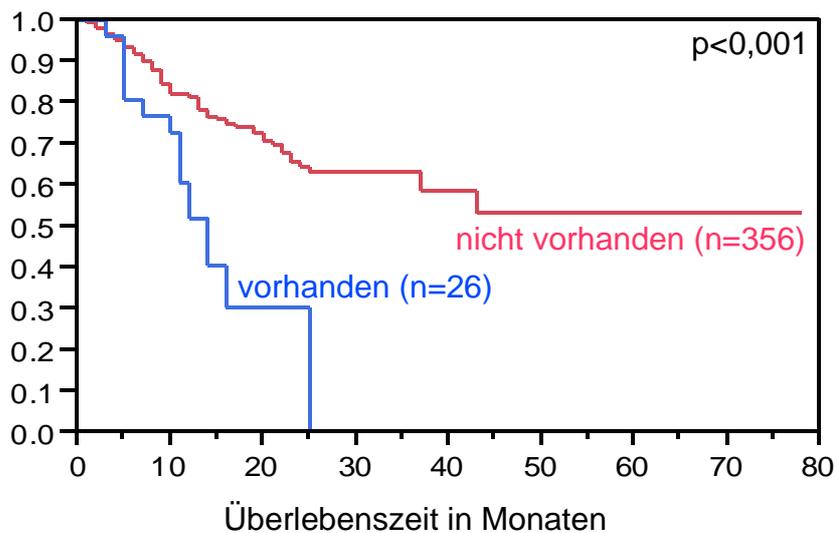


Abb. 6.6: Vorhandensein weiterer Knochenmetastasen (Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtüberleben bei Patienten mit MSCC)

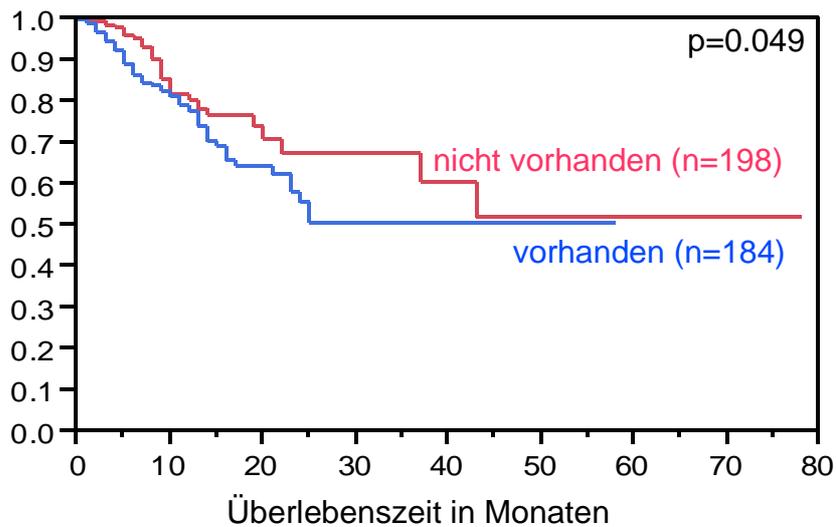
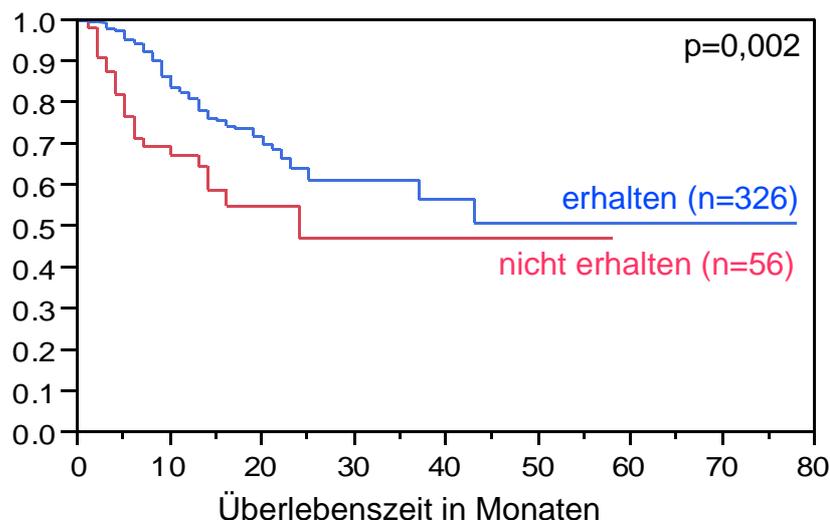


Abb. 6.7: Gehfähigkeit (Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtüberleben bei Patienten mit MSCC)



4.1.4 Motorische Funktion nach Strahlentherapie

Bei 155 Patienten (41%) konnte eine Verbesserung der motorischen Funktion erreicht werden, während sie bei 56% im Lauf der Therapie unverändert blieb. Bei 3% der Patienten kam es zu einer Verschlechterung während der Radiatio. In der univariaten Analyse zeigte sich die Abhängigkeit des funktionellen Outcomes von der Histologie des Primärtumors (bei Mammakarzinom und Myelom/ Lymphom besseres Outcome; $p=0,017$) sowie vom Zeitraum, in dem sich die Symptome entwickelten ($p<0,001$).

In der Multivarianzanalyse behielt nur das Intervall der Symptomentwicklung die Signifikanz.

Die Dosisescalation hatte keinen Einfluss auf die posttherapeutische motorische Funktion. So konnte eine Verbesserung der motorischen Funktion bei 40% der Patienten beobachtet werden, die mit 30Gy in 10 Fraktionen behandelt wurden, und bei 41% der Patienten, die eine höhere Dosis erhielten.

4.1.5 Toxizität

Es traten leichte Hautreaktionen, Übelkeit und Diarrhoe (je Grad 1 nach CTC 2.0) als akute Nebenwirkungen auf. Spätfolgen wie eine Myelopathie wurde bei keinem der Patienten beobachtet. [91]

4.2 Hirnmetastasen

Eine ausführliche Übersicht aller Ergebnisse ist im Anhang in den Tabellen 17 bis 20 dargestellt. Wie bereits im vorhergehenden Kapitel erwähnt, konzentrieren sich die Ausführungen im nachfolgenden Text auf die signifikanten Ergebnisse.

4.2.1 Lokale Kontrolle

Die lokalen Kontrollraten nach 1 und 2 Jahren betragen 28% und 11% nach 30Gy sowie 44% und 20% nach 40Gy.

In der univariaten Analyse war eine bessere lokale Kontrolle mit folgenden Faktoren assoziiert:

- weibliches Geschlecht ($p=0,017$)
- Karnofsky PS > 70 ($p=0,019$).

Für die höhere Bestrahlungsdosis zeichnete sich ein Trend ab ($p=0,064$).

In der Multivariatanalyse zeigte sich, dass das Fraktionierungsschema, das Geschlecht und der Allgemeinzustand (Karnofsky PS) unabhängige Prognosefaktoren sind.

Die folgenden Abbildungen 7.1 bis 7.3 veranschaulichen die signifikanten Ergebnisse der univariaten Analyse.

Abb. 7.1: Fraktionierungsschema (Kaplan-Meier-Kurven: lokale Kontrolle bei Patienten mit Hirnmetastasen)

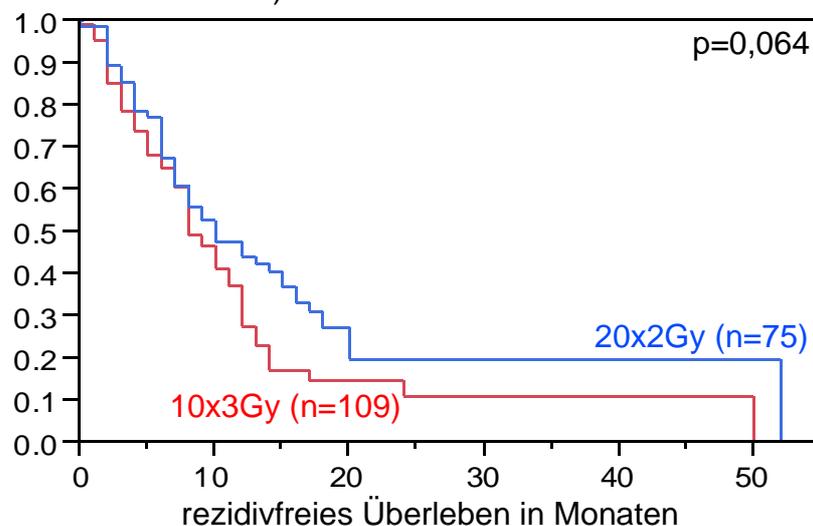


Abb. 7.2: Geschlecht (Kaplan-Meier-Kurven: lokale Kontrolle bei Patienten mit Hirnmetastasen)

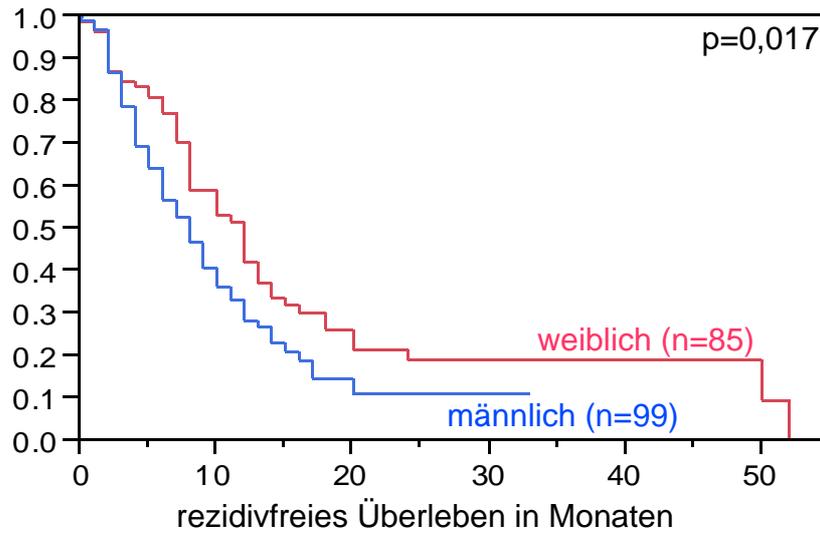
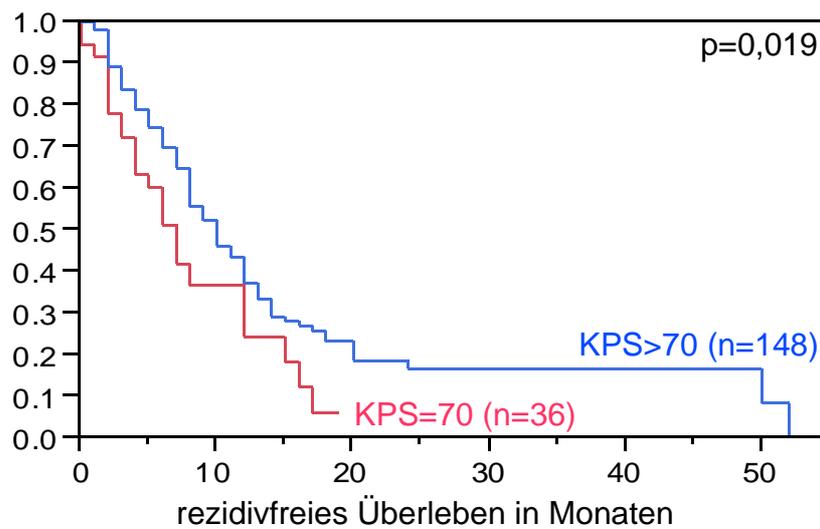


Abb. 7.3: Karnofsky-Index (Kaplan-Meier-Kurven: lokale Kontrolle bei Patienten mit Hirnmetastasen)



4.2.2 Gesamtüberleben

Die Überlebensraten nach 1 und 2 Jahren betrug 50% und 14% nach 30Gy sowie 61% und 48% nach 40Gy ($p=0,007$).

In der univariaten Analyse waren folgende Faktoren mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert:

- höhere Gesamtdosis ($p=0,007$)
- weibliches Geschlecht ($p=0,014$)
- Karnofsky PS > 70 ($p=0,002$)
- Intervall von Erstdiagnose des Tumors bis zur WBRT von mehr als 6 Monaten ($p=0,016$).

Ein Trend zeigte sich für die Histologie (Mammakarzinom) ($p=0,069$).

In der Multivarianzanalyse behielten nur das Bestrahlungsschema und der Allgemeinzustand ihre Signifikanz.

Die Ergebnisse der univariaten Analyse für das Gesamtüberleben sind in den Abbildungen 8.1 bis 8.5 graphisch dargestellt.

Abb. 8.1: Fraktionierungsschema (Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtüberleben bei Patienten mit Hirnmetastasen)

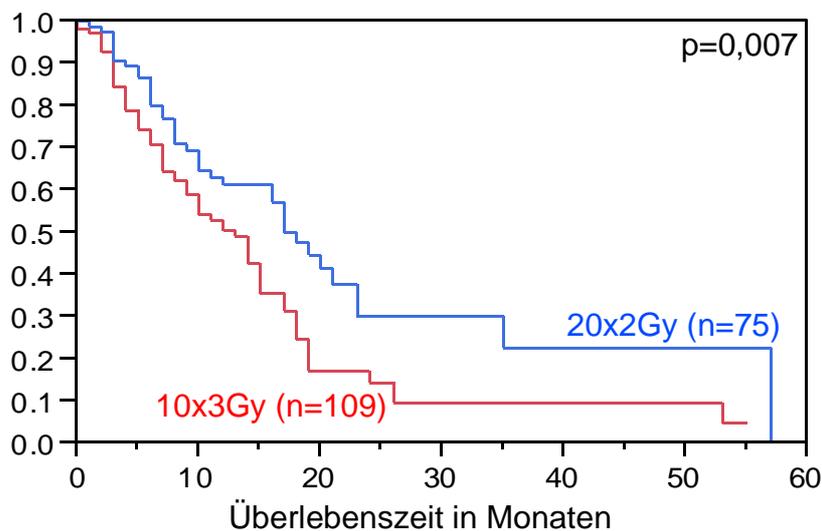


Abb. 8.2: Geschlecht (Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtüberleben bei Patienten mit Hirnmetastasen)

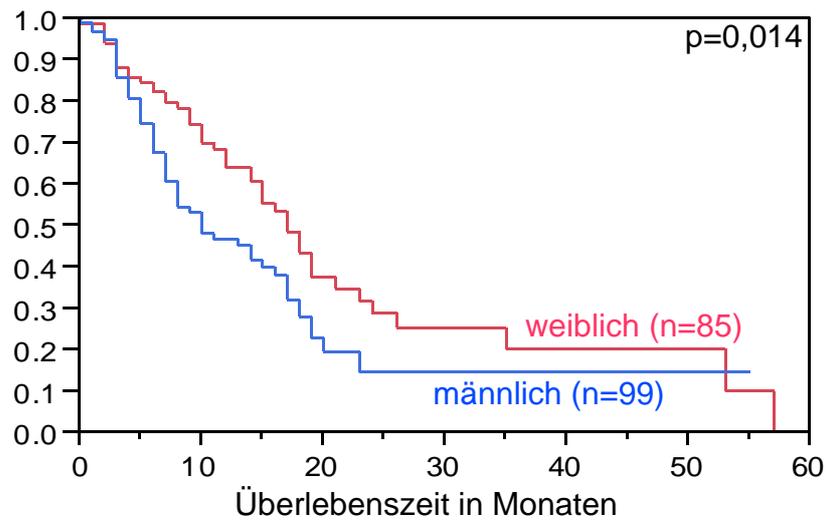


Abb. 8.3: Histologie des Primärtumors (Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtüberleben bei Patienten mit Hirnmetastasen)

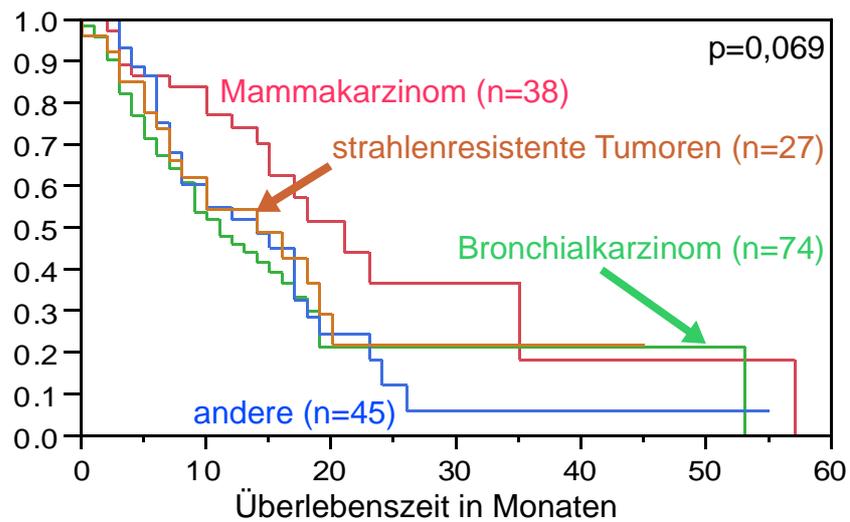


Abb. 8.4: Karnofsky PS (Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtüberleben bei Patienten mit Hirnmetastasen)

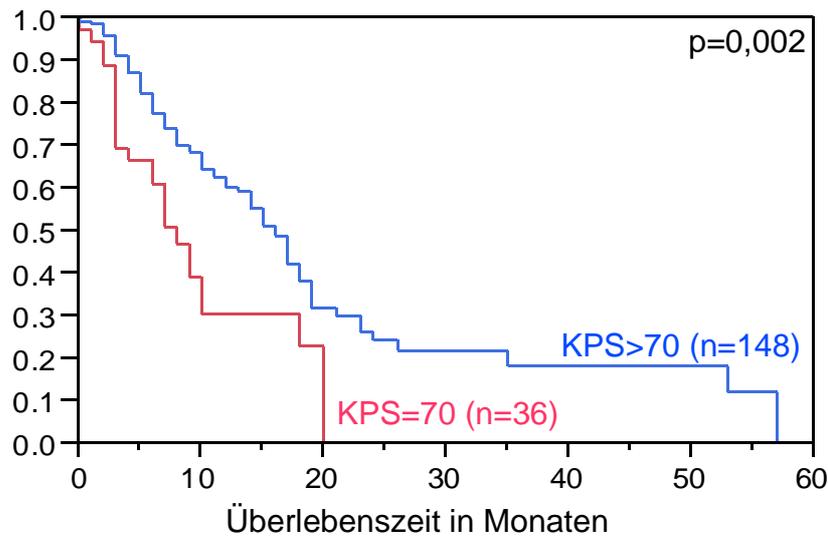
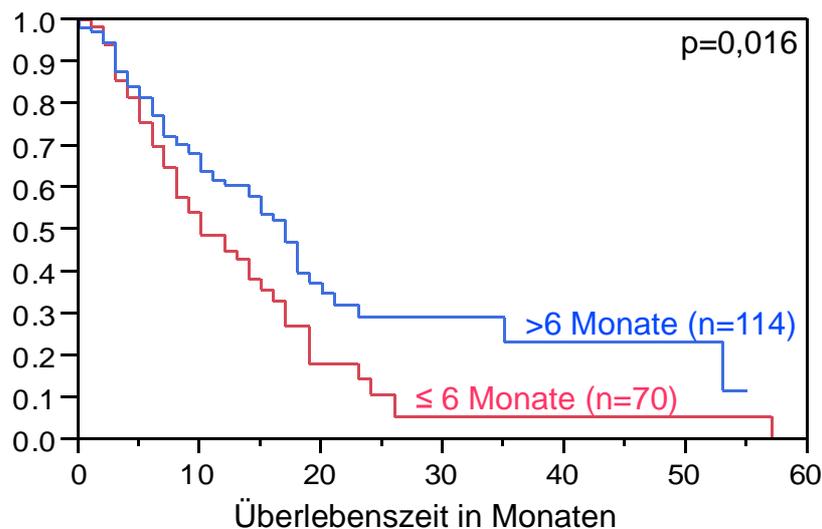


Abb. 8.5: Intervall zwischen der Erstdiagnose des Tumors und der WBRT (Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtüberleben bei Patienten mit Hirnmetastasen)



4.2.3 Toxizität

Als akute Nebenwirkungen \geq II° CTC traten Cephalgien, Übelkeit und orale Mukositis auf. Eine Differenz hinsichtlich der Häufigkeit von akuten Nebenwirkungen zwischen den beiden Behandlungsgruppen konnte nicht nachgewiesen werden (17% nach 10x3Gy, 15% nach 20x2Gy), ($p=0,79$). [91]
Spätfolgen wie neurokognitive Defizite, Seh- und Hörstörungen wurden bei 21% der Patienten nach 10x3Gy sowie 19% nach 20x2Gy beobachtet ($p=0,84$).

5. Diskussion

5.1 Knochenmetastasen und MSCC

Knochenmetastasen treten, je nach Primärtumor, bei bis zu 85% der Patienten auf. Sie sind, wenn im Wirbelkörper gelegen, der häufigste Grund für eine metastatisch bedingte Rückenmarkskompression. Je nach Autor manifestiert sich eine MSCC bei bis zu 14% aller Tumorpatienten im Verlauf ihrer malignen Erkrankung. Das mediane Überleben liegt dann bei 3 bis 6 Monaten. [1, 32, 34, 47, 48, 49, 50, 59] Generell sollte die Diagnosestellung und die Therapie zügig erfolgen, da eine Besserung der neurologischen Defizite umso häufiger erreicht wird, je kürzer die Defizite bestehen. [17, 20, 30, 48, 49, 81, 84] Aktuelle Leitlinien empfehlen eine operative Dekompression vor der Strahlentherapie. [87, 92, 94, 99] Nach den Kriterien, die Patchell et al. in ihrer Studie zur operativen Dekompression vor Radiatio anwendeten, ist der operative Eingriff jedoch nur bei 10 – 15% der betroffenen Patienten indiziert, sodass der Großteil der Patienten mit einer alleinigen Strahlentherapie behandelt wird. [55, 59]

Da es als erwiesen gilt, dass bei schmerzhaften Knochenmetastasen eine Schmerzlinderung durch Kurzzeitschemata wie 1x8Gy oder 5x4Gy ebenso wie durch Langzeitschemata erzielt werden kann, werden auch zunehmend Studien für Patienten mit MSCC durchgeführt, um die optimale Bestrahlungsdosis zu definieren. [10, 12, 17, 21, 27, 45, 48, 54] Die empfohlenen Gesamtdosen reichen von 8Gy als Einzeitbestrahlung bis 36Gy als fraktioniertes Schema. [50, 81, 92, 95, 99] Damit wird eine Besserung der neurologischen Symptomatik bei 25% bis 64% der Patienten erreicht, die für median 3,5 bis 7 Monate anhält. [17, 30, 38, 40, 47, 48, 49, 65, 92]

Für Patienten mit MSCC gibt es einige Studien zu den Endpunkten lokale Kontrolle, motorische Funktion und/ oder Gesamtüberleben, die zu dem Ergebnis kommen, dass dafür Kurzzeitschemata ebenso effektiv wie Langzeitschemata sind. [1,20,59] Bei Delaney et al., die unterschiedliche Gesamtdosen und Fraktionierungen bei MSCC untersuchten, führte keines der Therapieschemata zu einer Verlängerung der Überlebenszeit bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit

von 4 Monaten. [35] Ebenso demonstrierten 3 große, retrospektive Analysen betreffend den Endpunkt Gesamtüberleben bei MSCC keine Unterschiede durch Dosisescalation und verschiedene Fraktionierungsschemata. [73, 74, 80] Eine prospektiv-randomisierte Studie von Rades et al. verifiziert dies. [75] Ein von der Bone Trial Working Party initiiertes, prospektiv-randomisiertes Vergleich von 1x8Gy zu 5x4Gy und 10x3Gy erfasste das Gesamtüberleben als einen der sekundären Endpunkte und konnte ebenfalls keine Unterschiede feststellen. [10] Maranzano et al. erforschen seit längerem verschiedene Fraktionierungen und Gesamtdosen in prospektiven Studien (1x8Gy, 2x8Gy, split-course-Schema mit 3x5Gy und 5x3Gy). Es wurden zwischen den Schemata keine signifikanten Differenzen für Gesamtüberleben oder die motorische Funktion nach Strahlentherapie beobachtet bei medianen Nachbeobachtungszeiten von 25 bis 33 Monaten. [47, 49, 50] Rades et al. veröffentlichten Daten zur Dosisescalation in konventioneller Bestrahlungstechnik bei einem retrospektiven Patientenkollektiv mit relativ strahlenresistenten Tumoren (10x3Gy versus höhere Bestrahlungsdosis). Es konnten keine Vorteile durch höhere Dosen bezüglich der lokalen Kontrolle und der motorischen, posttherapeutischen Funktion nachgewiesen werden. [67] Daraufhin publizierten Freundt et al. die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse aus diesem Patientenkollektiv, die sich auf Patienten mit Oligometastasierung konzentrierte. Auch in dieser Subgruppe wurden keine signifikanten Unterschiede in motorischer Funktion, lokaler Kontrolle und Gesamtüberleben gefunden. Die In-Field-Rezidivrate entsprach mit ca. 10% nach 8 Monaten den üblichen Literaturangaben. [20]

In die erwähnten Studien wurden Patienten meist unabhängig von ihrer Prognose eingeschlossen.

Es gibt jedoch Hinweise, dass das Patientenkollektiv zu heterogen ist, um eine pauschale Therapieempfehlung für alle betroffenen Patienten abgeben zu können. Fujino et al. befürworten für Patienten mit MSCC und schlechter Prognose, bei denen die Schmerzlinderung im Vordergrund steht, eine Kurzzeitbestrahlung, sprechen sich aber für ein Langzeitregime für Patienten mit guter Prognose (Mammakarzinom, Oligometastasierung) aus. [21] Ebenso empfehlen Rades et al. ein Langzeitregime für Patienten mit einer Lebenserwartung von 6 Monaten und mehr, da sich in einigen Analysen dadurch eine geringere Rezidivrate der MSCC

und weniger pathologische Frakturen im weiteren Krankheitsverlauf bei diesen Patienten zeigte. [59, 65, 76] Pigott et al., die MRT-Bilder auf die Ätiologie der MSCC hin evaluierten (epidurale Tumorkomponente versus Wirbelkörperfraktur), äußerten Bedenken hinsichtlich der Applikation von Kurzzeitschemata für Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 2 Jahren. Da in 73% der Fälle eine epidurale Tumorkomponente die Ursache für die metastatisch bedingte Rückenmarkskompression war, könnte laut den Autoren durch ein Langzeitregime eine länger andauernde Wachstumsverzögerung erreicht werden. [57]

Ähnlich wie beim Thema Hirnmetastasen stellte sich die Frage, ob eine Dosisescalation der konventionellen Strahlentherapie über 30Gy in 10 Fraktionen hinaus wirklich für keine Gruppe von Patienten mit MSCC einen Vorteil bringt, wie es die meisten der oben genannten Studien nahelegen, oder ob es bei entsprechender Auswahl doch Patienten gibt, die davon profitieren. Die Grundlage für die Auswahl von Patienten mit vergleichsweise guter Überlebensprognose war der 2008 von Rades et al. entwickelte Score. Hier gab es bereits Hinweise darauf, dass Patienten mit guter Prognose, wenn diese mit einem Langzeitregime (10x3Gy, 15x2,5Gy, 20x2Gy) behandelt wurden, länger lebten. [63]

Und tatsächlich zeigte sich in der hier vorliegenden Arbeit ein signifikanter Einfluss der Bestrahlungsdosis auf das Gesamtüberleben (nach 24 Monaten: 53% nach 10x3Gy versus 68% nach höherer Dosis, $p=0,014$), was die vorhergehenden Studien nicht gezeigt haben. [10, 35, 47, 49, 50, 67, 73, 74, 75, 80] Nur in einer 2006 publizierten Analyse von Prognosefaktoren bei mit Radiatio behandelter MSCC zeigte sich ein Trend zugunsten höherer Dosen (10x3Gy, 15x2,5Gy, 20x2Gy) in Bezug auf das Gesamtüberleben. [65]

Außerdem belegt die aktuelle Auswertung eine bessere lokale Kontrolle durch eine höhere Bestrahlungsdosis ($p=0,011$). Die lokale Kontrollrate nach 2 Jahren betrug 71% für Patienten, die mit 10x3Gy behandelt wurden, und 92% bei Patienten, die höhere Dosen erhielten. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich bei Rades et al. bei der Evaluation von 5 verschiedenen Bestrahlungsregimen. Die Rezidivraten nach 2 Jahren waren 26% nach der Applikation von 5x4Gy, 14% nach 10x3Gy und 7% nach 20x2Gy. [80] Auch die SCORE-1-Studie und eine Untersuchung von älteren Patienten mit MSCC konnten eine bessere lokale Kontrolle durch Langzeitregime demonstrieren. [72, 75, 76]

Eine Radiotherapie mit Dosen von mehr als 10x3Gy erscheint nach den hier vorgelegten Ergebnissen für Patienten mit relativ guter Prognose sinnvoll, um einerseits eine Re-Bestrahlung eines Rezidivs im ehemaligen Bestrahlungsfeld zu vermeiden, andererseits das Überleben zu verbessern. Da dies eine retrospektive Auswertung ist und deshalb anfällig für Fehler ist, sollten die Ergebnisse durch weitere, wenn möglich prospektive Erhebungen validiert werden.

Hinsichtlich lokaler Kontrolle, progressionsfreiem Überleben, Gesamtüberleben und motorischer Funktion nach Radiatio wurden 10 mögliche Prognosefaktoren untersucht.

Wie erwartet hat der Allgemeinzustand eine maßgebliche Bedeutung für das Gesamtüberleben, was im Einklang mit der Literatur steht. So konnten Rades et al. in mehreren Analysen den Zusammenhang von besserem Gesamtüberleben bei besserem Allgemeinzustand zeigen. [73, 75, 80] Im Tokuhashi-Score zur präoperativen Evaluation der Prognose ist der Allgemeinzustand ebenfalls als Berechnungsfaktor enthalten. [86]

Die Histologie des Primärtumors hatte in der vorliegenden Arbeit einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, was die Resultate anderer Autoren bestätigt. Das Mammakarzinom wies einen günstigeren Verlauf als andere Tumoren auf. [15, 61, 63, 65, 73, 80, 87] Bei Bach et al. stellten Patientinnen mit 45% den größten Anteil unter den Langzeitüberlebenden (>12 Monate). [6] Auch Maranzano et al. wiesen ein signifikant besseres Gesamtüberleben bei Patienten mit einer günstigen Histologie (Mamma-, Prostatakarzinom, Seminom, Myelom/ Lymphom) nach. [47] Der Tokuhashi-Score berücksichtigt die Histologie. [86] Ebenso der Tomita-Score, der eine Weiterentwicklung und Vereinfachung des Tokuhashi-Scores (Reduktion von 6 auf 3 Prognosefaktoren) darstellt. [88] Helweg-Larsen et al. fanden in ihrer Studie von 153 Patienten einen signifikanten Einfluss der Histologie auf den zeitlichen Abstand zwischen der Erstdiagnose des Tumors und dem Auftreten der MSCC und auf die Gehfähigkeit zum Zeitpunkt der MSCC-Diagnose. Bei über die Hälfte der Patientinnen mit Mammakarzinom entwickelten sich Symptome einer MSCC 49 Monate nach Erstdiagnose und später, während 88% der Patienten mit Bronchialkarzinom bereits in den ersten 24 Monaten nach Erstdiagnose betroffen waren ($p < 0,0005$). Die motorischen Defizite waren bei Patienten mit

Bronchialkarzinom am stärksten ausgeprägt. Nur 19% dieser Patientengruppe waren zum Zeitpunkt der MSCC-Diagnose gehfähig, aber 59% der Patientinnen mit Mammakarzinom ($p=0,003$). [32]

Der zeitliche Abstand zwischen der Erstdiagnose des Tumors und dem Auftreten der MSCC wird als Prädiktor für die Aggressivität des Tumors und den Verlauf der Erkrankung betrachtet. [32, 61, 63, 65, 73, 80, 88] Z.B. gehen Helweg-Larsen et al. davon aus, dass ein langes Intervall zwischen Erstdiagnose des Tumors und Einsetzen der Querschnittssymptome eine langsame Wachstums- und Disseminationsgeschwindigkeit des Tumors reflektiert und mit einer längeren Überlebenszeit unabhängig von der Histologie einhergeht. [32] Bei Freundt et al. war das Intervall zwischen Erstdiagnose des Tumors und dem Beginn der Radiatio für die MSCC signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert. [20] Um den in dieser Arbeit verwendeten Prognose-Score zu entwickeln, werteten Rades et al. die Daten von 1852 Patienten mit MSCC aus. 11 mögliche Prognosefaktoren wurden analysiert. Der zeitliche Abstand zwischen der Erstdiagnose des Tumors und dem Auftreten der MSCC war als einer von 6 Faktoren signifikant, was sich in einer prospektiven Studie bestätigte. [61, 63] In der hier vorliegenden Studie fand sich jedoch kein signifikanter Einfluss, was am ehesten auf die Patientenselektion zurückzuführen ist. Da nur Patienten mit einer relativ guten Überlebensprognose eingeschlossen wurden, betrug das Zeitintervall bei nur 25% der Patienten weniger als 15 Monate.

Wenn viszerale Metastasen vorlagen, verschlechterte sich in der vorliegenden Analyse das Gesamtüberleben, wie es auch in diversen anderen Publikationen beschrieben wird. [48, 73, 75] Es ist gut vorstellbar, dass die Beherrschung eines lokal begrenzten Geschehens wie eine MSCC bei einem multifaktoriellen Krankheitsgeschehen mit Tumorlast in mehreren Organsystemen wenig relevant ist. Ein weiterer Aspekt hinsichtlich der Tumorlast und dem Gesamtüberleben ist das Vorhandensein weiterer Knochenmetastasen, welches in der vorliegenden Arbeit in der univariaten Analyse signifikant war und multivariat einen Trend zeigte ($p=0,07$). Beide Faktoren spielen nicht nur für den Strahlentherapeuten eine Rolle, sondern sie sind aufgrund ihrer Wichtigkeit auch in den Tokuhashi- und den Tomita-Score zur präoperativen Einschätzung der Prognose eingeflossen. [61, 63, 86, 88] In einer weiteren Studie von Rades et al. war das Nichtvorhandensein von viszeralen und weiteren Knochenmetastasen signifikant mit einer besseren lokalen

Kontrolle und einem besseren Gesamtüberleben assoziiert. [65]

Die Gehfähigkeit vor Therapiebeginn war in der vorliegenden Arbeit ein entscheidender Faktor für das Gesamtüberleben wie auch anderweitig beschrieben. [47, 48, 61, 63, 65, 75, 80] So fanden Helweg-Larsen et al. einen signifikanten Einfluss der Gehfähigkeit auf das Überleben. [60] Auch in 2 prospektiven Studien von Maranzano et al. war die vor Therapie erhaltene Gehfähigkeit mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert. [47, 48] Bei Hoskin et al. war die motorische Funktion vor der Strahlentherapie einer der beiden signifikant mit dem Überleben assoziierten Faktoren. [33] Auf der Basis von 2096 Patienten mit MSCC entwickelten Rades et al. einen Score, um die Gehfähigkeit nach Strahlentherapie vorhersagen zu können. Einer der 5 signifikanten Faktoren war die Gehfähigkeit vor Therapie. Die 6-Monats-Überlebensraten der nach Punktwerten in 5 Gruppen eingeteilten Patienten reichten von 6% bis 93%. [79]

Ein weiterer signifikanter Prognosefaktor in diesem Score ist der Zeitraum, in dem sich die motorischen Defizite entwickeln. [79] Dieses Intervall zwischen dem ersten Symptom, meist sind dies Schmerzen, und der manifesten Querschnittsymptomatik ist sehr variabel. Allgemein wird zwischen einem schnellen (1-7 Tage), intermediären (8-14 Tage) und langsamen (>14 Tage) Verlauf unterschieden. Die langsame Entwicklung der motorischen Defizite ist mit einem besseren, funktionellen Outcome verbunden, was in der vorliegenden Analyse der einzige signifikante Prognosefaktor für die motorische Funktion nach Strahlentherapie war. [17, 32, 34, 60, 67, 69, 72, 73, 75, 80] Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass eine schnelle Entwicklung der Symptome durch die Unterbrechung des arteriellen Blutflusses mit folgender Infarzierung des betroffenen Abschnitts verursacht wird. Langsamer wachsende Raumforderungen rufen demnach eher eine venöse Stauung hervor, die nicht zu einem sofortigen Absterben des Gewebes führt und ein höheres Potential für eine Erholung in sich birgt. [80] In einer Untersuchung von Helweg-Larsen et al. verbesserte sich die motorische Funktion bei 6 von 15 paraplegischen Patienten nach Radiatio. Bei diesen Patienten vergingen im Median 45 Tage von den ersten motorischen Symptomen bis zur vollständigen Lähmung der unteren Extremitäten. Bei den Patienten, die paraplegisch blieben, betrug dieser Zeitraum nur 9 Tage. [31]

Bei 41% der hier untersuchten Patienten wurde eine Verbesserung der

motorischen Funktion erreicht. Die Angaben in der Literatur dazu sind sehr divergent und reichen von 14% bis 71%. [33, 60] Wie auch in anderen Publikationen wirkte sich die Dosis der Radiatio allerdings nicht auf die motorische Funktion aus. [6, 33, 41, 50, 60, 67, 69, 73, 75, 80]

Ein mögliches Gegenargument gegen eine Dosisescalation mithilfe konventioneller Bestrahlungsverfahren anstelle von Hochpräzisionstechniken ist die Gefahr vermehrter Nebenwirkungen, die die Lebensqualität des Patienten zusätzlich mindern würde.

Akut können je nach kranio-kaudaler Lokalisation des Bestrahlungsfeldes z.B. Hautreaktionen, Schluckbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe und Meteorismus auftreten, die gewöhnlich nach wenigen Wochen abklingen.

Darüber hinaus kann es durch reversible Demyelinisierungen subakut zum Lhermitte'schen Zeichen kommen.

Die chronisch-progressive Myelopathie ist eine mögliche, radiogene Spätfolge, die es v.a. bei Langzeitüberlebenden zu vermeiden gilt. Sie tritt mit einer Latenzzeit von 1 bis 3 Jahren auf und wurde in ca. 5% der Fälle bei einer Gesamtdosis von 55-61Gy in konventioneller Fraktionierung beobachtet. Nach allgemeinen Empfehlungen sollten 45Gy in 22-25 Fraktionen nicht überschritten werden. Die Größe des bestrahlten Volumens und die Lokalisation des behandelten Rückenmarksabschnittes scheinen keinen Einfluss zu haben. Falls die Radiatio mit Chemotherapie oder Hyperthermie kombiniert wird, ist von einem stark erhöhten Risiko für eine Myelopathie auszugehen. [13, 44]

Zur Beurteilung der Strahlenwirkung an verschiedenen Geweben wird meistens die Äquivalentdosis EQD₂ nach dem linear-quadratischen Modell berechnet. (Siehe auch Kapitel 2.1.) Für das Rückenmark wird allgemein ein α/β -Wert von 3Gy angenommen. 10x3Gy entsprechen demnach 36Gy, 20x2Gy 40Gy und 15x2,5Gy entsprechen 41Gy. Eine Zunahme der Rückenmarkstoxizität war somit nicht zu erwarten. Bei keinem unserer Patienten trat eine Myelopathie auf. [7]

In der hier vorliegenden Auswertung war kein Unterschied in der Häufigkeit von Nebenwirkungen zwischen den beiden Behandlungsgruppen festzustellen.

5.2 Hirnmetastasen

Bis zu 30% aller Tumorpatienten sind im Verlauf ihrer Erkrankung von Hirnmetastasen betroffen. Bei einer solitären (einzige im Körper nachgewiesene Tumormanifestation) oder singulären (einzige im Gehirn nachgewiesene Tumormanifestation) Hirnmetastase ist bei etwa der Hälfte der Patienten eine Operation möglich. Patienten mit multiplen Hirnmetastasen werden üblicherweise mit einer Ganzhirnbestrahlung und Steroiden behandelt. [1, 8, 28, 36, 93] Die Ansprechrate nach WBRT liegt bei ca. 60% (komplette und partielle Remission). Damit kann das Überleben für Patienten mit multiplen Hirnmetastasen von nur einem auf durchschnittlich 4 Monate verlängert werden. [14, 39, 46, 68]

Für Patienten mit ein bis drei Hirnmetastasen und guter Prognose gibt es mehrere randomisierte Studien. Sollte eine chirurgische Resektion zum Beispiel aufgrund der Lokalisation der Metastase(n) nicht infrage kommen, wird eine radiochirurgische Intervention empfohlen. [8, 19, 36, 42, 90, 93, 99]

Wenn eine Operation oder Radiochirurgie nicht möglich oder sinnvoll ist, ist die alleinige WBRT indiziert. Es gab in den letzten zwei Jahrzehnten diverse Studien, die die Dosisescalation und alternative Fraktionierungsschemata bei alleiniger WBRT untersucht haben. Eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit konnte meist nicht erreicht werden, sodass manche Autoren weitere Untersuchungen zu diesem Thema für unnötig erachten. [9, 11, 14, 22, 25, 62, 68, 77, 93]

Oft wurde jedoch eine bessere intrazerebrale Kontrolle beobachtet. [1, 11, 25, 58, 68, 77, 83, 90]

Das am häufigsten eingesetzte Fraktionierungsschema bei der WBRT, 30Gy in 10 Fraktionen, ist für eine langfristige intrazerebrale Kontrolle oft unzureichend. Ausgenommen sind sehr strahlensensible Histologien wie Keimzelltumoren und Lymphome. [14, 25, 39, 53]

Bei Vorliegen metastatischer Absiedlungen in mehreren Organsystemen ist die Wahrscheinlichkeit, die Überlebenszeit durch die effektive Behandlung nur eines „Kompartiments“ zu verlängern, verständlicherweise gering. So fanden Nieder et al., dass bei 40% der Patienten mit zerebraler Metastasierung die Hirnmetastasen

nicht die Todesursache waren. [53] In der EORTC-22952-26001-Studie konnte durch eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung nach operativer Resektion oder Radiochirurgie zwar der Anteil der Patienten, die an ihren Hirnmetastasen verstarben, von 44% auf 28% gesenkt werden, jedoch ohne dass sich das Gesamtüberleben besserte. Das bedeutet, dass diese Patienten durch das Fortschreiten der extrakraniellen Tumorerkrankung oder andere Ursachen verstarben. [42]

Bei Patienten ohne nachweisbare extrakranielle Erkrankung kann die Metastasierung im zerebralen Kompartiment jedoch entscheidend sein. So führt eine intensivere Behandlung der Hirnmetastasen bei diesen Patienten zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, wie in einigen Studien gezeigt werden konnte. Die 5-Jahresüberlebensrate erhöhte sich von 4% auf 21% durch eine adjuvante WBRT nach Radiochirurgie. [39,58,90] Bei Kong et al. war der Vorteil in lokaler Kontrolle und Gesamtüberleben jedoch auf Patienten der RPA-Klasse 1 begrenzt. [43] Heisterkamp et al. untersuchten die Dosisescalation der WBRT bei zerebralen Metastasen von Tumoren, die als relativ strahlenresistent gelten (malignes Melanom, Nierenzell- und kolorektales Karzinom). Diese Arbeitsgruppe fand eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nach Applikation höherer Gesamtdosen im Vergleich zu 30Gy in 10 Fraktionen. Dieser Benefit beschränkte sich allerdings auf Patienten der RPA-Klassen 1 und 2 und war bei Patienten der RPA-Klasse 3 nicht mehr nachweisbar. [28,51]

Priestman et al., die die Applikation von 10x3Gy versus 2x6Gy verglichen, schlussfolgerten, dass der für das Langzeitregime gefundene Überlebensvorteil auf Patienten mit guter Prognose limitiert ist. Die gewählten Prognosefaktoren waren der Allgemeinzustand, das Alter, die Lokalisation des Primärtumors und die verabreichte Dexamethasondosis. [58]

Man kann also daraus schließen, dass der Nutzen einer Dosisescalation der WBRT auf bestimmte Patienten limitiert ist und es eher eine Frage geeigneter Selektionskriterien ist, entsprechende Patienten auszuwählen. Die meisten Studien, die sich mit der Dosisescalation der WBRT bzw. unterschiedlichen Fraktionierungsschemata beschäftigten, untersuchten Patienten unabhängig von ihrer Prognose oder konzentrierten sich auf bestimmte Histologien. In den Subgruppenanalysen, sofern sie durchgeführt wurden, wurde die RPA-Klassifikation angewendet. [22, 25, 53, 68, 70, 71, 77]

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich nach entsprechender Auswahl von Patienten mit vergleichsweise guter Überlebensprognose anhand des von Rades et al. entwickelten Scores [64] signifikant längere mediane Überlebenszeiten und eine bessere intrazerebrale Kontrolle, wenn mit 40Gy statt mit 30Gy bestrahlt wurde.

Auch wenn die Anzahl der Studien, die keinen Überlebensvorteil durch eine Dosisescalation und/ oder Hyperfraktionierung nachweisen konnten, überwiegt, wurde in vielen dieser Studien immerhin eine bessere lokale Kontrolle ausgewiesen. Bei initial intensiver behandelten Patienten wesentlich seltener Salvage-Therapien nötig und die Rate neurologisch bedingter Todesfälle sank. [25, 39, 42, 83]

Ob eine bessere intrazerebrale Kontrolle zu einem besseren Allgemeinzustand, der oft als Indikator für den Status neurologischer Funktionalität und Unabhängigkeit genutzt wird, und einer besseren neurokognitiven Funktion führt, ist umstritten. [5, 8, 39] Die Datenlage zur Auswirkung der intrazerebralen Tumorkontrolle in Bezug auf den neurologischen Status und die Lebensqualität ist unzureichend und z.T. widersprüchlich. In 67% bis 90% der Fälle wird eine Einschränkung der neurokognitiven Fähigkeiten bereits vor Beginn der WBRT festgestellt, meist in mehreren Domänen. In einer Phase-III-Studie beeinflusste der Progress der Hirnmetastasen signifikant die neurologischen und neurokognitiven Funktionen sowie die Lebensqualität der Patienten. [26, 39, 56] Neben einer Steigerung der 1-Jahres-Überlebensrate beobachteten Epstein et al. eine Verbesserung der neurologischen Funktion durch eine Dosisescalation mittels einer hyperfraktioniert-akzelerierten Radiotherapie. [16] Penitzka et al. schrieben die schon vor Beginn der Ganzhirnbestrahlung bestehenden neuropsychischen Einschränkungen ihrer Patienten mit SCLC der vorhergehenden Chemotherapie zu und konnten keine postradiogene Verschlechterung finden. [56] Nach Aoyama et al. kann die neurokognitive Funktionalität bereits prätherapeutisch durch einen schlechten Allgemeinzustand (Karnofsky PS <90), hohes Alter (>65J.) und höheres Gesamtvolumen der Hirnmetastasen (>3cm³) limitiert sein. Hier bestätigte sich die lokale Kontrolle als wichtigster Faktor zur Stabilisierung der neurokognitiven Funktion. [3]

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wird in der klinischen Praxis zum

Abschätzen der Prognose für Patienten mit Hirnmetastasen üblicherweise die RPA-Klassifikation genutzt. (Siehe Anhang, Tabelle 1). Aus vielen Publikationen wird jedoch ersichtlich, dass die Beschränkung auf 4 Prognosefaktoren die Heterogenität des Patientenkollektivs nicht genügend reflektiert. So spielt z.B. das Intervall zwischen der Erstdiagnose des Tumors und dem Auftreten der Hirnmetastasen v.a. für Patienten mit Mammakarzinom und Melanom eine relevante Rolle. [2, 14, 19, 23, 28, 46, 83]

Seit der Veröffentlichung der RPA-Klassifikation 1997 gibt es diverse Versuche, differenziertere Scores zu entwickeln. Z.B. wurde ein Score für Patienten, die mit Radiochirurgie behandelt werden, erstellt. Hier wird neben dem Alter des Patienten, dem Allgemeinzustand und dem Status der extrakraniellen Erkrankung auch die Anzahl der Hirnmetastasen und das Volumen der größten Läsion berücksichtigt. [14]

Außerdem wurde anhand der Daten der RTOG-9508-Studie, in der Patienten mit WBRT mit oder ohne stereotaktischem Boost behandelt wurden, Prognosefaktoren neu ausgewertet. Es entstand der Graded Prognostic Assessment (GPA) Score, welcher Alter, Karnofsky-Index, Anzahl der Hirnmetastasen und Status der extrakraniellen Erkrankung berücksichtigt und später durch eine multizentrische Analyse von 4259 Patienten mit Hirnmetastasen zum DS-GPA-Score (Diagnosis-specific Graded Prognostic Assessment), der zusätzlich die Histologie des Primärtumors einbezieht, erweitert wurde. Damit bestätigte sich erneut, dass es große Unterschiede innerhalb der Gruppe von Patienten mit Hirnmetastasen gibt. [2, 14, 19, 82, 83] So konnte in der multivariaten Analyse der genannten Publikation für kolorektale Tumoren nur der Karnofsky-Index als Prognosefaktor identifiziert werden, während Bronchialkarzinome vier Faktoren aufwiesen. (Siehe auch Anhang, Tabellen 2-4.) [83]

In der verfügbaren Literatur herrscht allerdings weiterhin Unklarheit darüber, für welchen Primärtumor mit zerebraler Metastasierung welche Prädiktoren entscheidend sind und welche Rolle die Histologie spielt. [22]

In neueren Veröffentlichungen wurden weitere Prädiktoren identifiziert. So sind für kolorektale Karzinome laut Heisterkamp et al. die Anzahl der Hirnmetastasen und das Vorliegen von extrakraniellen Absiedlungen ebenfalls signifikante Faktoren. Betreffend das maligne Melanom war zusätzlich zum Allgemeinzustand

und der Anzahl der Hirnmetastasen, die im DS-GPA-Score genannt werden, der Status der extrakraniellen Erkrankung entscheidend. [28,29,70]

In einer retrospektiven Auswertung bei zerebralen Metastasen vom Urothelkarzinom der Harnblase erreichte keiner der 5 untersuchten Faktoren (Alter, Geschlecht, Karnofsky PS, Anzahl der Hirnmetastasen, Status der extrakraniellen Erkrankung) in der multivariaten Analyse eine Signifikanz. [77]

Rades et al., die die Ganzhirnbestrahlung mit 10x3Gy versus 15x3Gy und 20x2Gy bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen verglichen, fanden einen signifikanten Vorteil für Patientinnen mit Mammakarzinom. [68] Auch in der vorliegenden Arbeit war ein Trend zugunsten des Mammakarzinoms gegenüber Patienten mit anderen Primärtumoren erkennbar.

Im Jahr 2008 wurde jedoch von Rades, Dunst et al. ein Prognosescore veröffentlicht, dem die Daten von 1085 mit WBRT behandelten Patienten zugrunde liegt, laut dem die Histologie und die Anzahl der Hirnmetastasen keine signifikante Rolle spielen. [62]

Für die hier vorliegende Arbeit wurde der von Rades, Dziggel et al. 2011 neu erarbeitete Score verwendet, der auf der Auswertung der Daten von 1797 Patienten basiert. (Siehe Anhang, Tabelle 15.) Jeder der 5 Prognosefaktoren (Alter, Allgemeinzustand, Anzahl der Hirnmetastasen, Vorhandensein extrakranieller Metastasen, Intervall zwischen Tumordiagnose und WBRT) wird je nach Ausprägung mit einem Punktwert gewichtet. [64]

Die Auswertung von 8 möglichen Prognosefaktoren in der vorliegenden Arbeit stimmt z.T. mit den bisher in der Literatur publizierten Ergebnissen überein.

So besteht in der Literatur Konsens darüber, dass der Allgemeinzustand einer der wichtigsten Faktoren für das Gesamtüberleben und auch für die lokale Kontrolle ist. [9, 19, 51, 62, 64, 68, 71, 77, 83] Der Karnofsky-Index war bei uns in der uni- und multivariaten Analyse sowohl für die intrazerebrale Kontrolle als auch für das Gesamtüberleben signifikant.

Ebenso wird ein Einfluss des Intervalls zwischen der Erstdiagnose des Tumors und der WBRT auf das Gesamtüberleben durch andere Autoren beschrieben, wie es sich in der vorliegenden Studie zeigte. [14, 46, 62, 64] Wahrscheinlich ist die Länge dieses Zeitraums ein Indikator für die Dynamik der Grunderkrankung. So metastasiert das kleinzellige Bronchialkarzinom, welches für seine aggressiven

Verläufe und schlechte Prognose bekannt ist, frühzeitig ins zerebrale Kompartiment. Patientinnen mit Mammakarzinom, die ein frühes Rezidiv erleiden (innerhalb der ersten 2 Jahre nach Ersttherapie), sind darüber hinaus wesentlich häufiger von Fernmetastasen betroffen als Patientinnen mit einem späten Rezidiv. [14, 46, 62, 99] Dies demonstriert ebenfalls, dass das Intervall bis zum Auftreten neuer Tumormanifestationen für die Prognose relevant sein kann, in dem Sinne, dass weniger aggressive Tumoren langsamer wachsen und später metastasieren. Der signifikante Unterschied in den vorliegenden Ergebnissen zwischen weiblichem und männlichem Geschlecht mag auf den ersten Blick etwas überraschen. Es gilt jedoch die kleine Patientengruppe und das retrospektive Design der Studie zu berücksichtigen, welches aufgrund seiner Fehleranfälligkeit einer prospektiv-randomisierten Studie unterlegen ist. Des Weiteren litt fast die Hälfte unserer Patientinnen an Brustkrebs, der, wie bereits geschildert, selbst beim Auftreten von Hirnmetastasen günstigere Verläufe vorweist als andere Tumoren wie z.B. SCLC. So zeigte sich in der univariaten Analyse zum Gesamtüberleben ein Vorteil für das Mammakarzinom gegenüber anderen Histologien, der jedoch keine Signifikanz erreichte. [2, 19, 62, 66, 68, 83] Insgesamt wird der Zusammenhang von Histologie und Outcome kontrovers diskutiert, da er oft genug nicht gefunden wurde. [51, 22, 25, 43, 56, 66, 68] Es ist allerdings vorstellbar, dass dieser Zusammenhang zwar existiert, aber im Rahmen des multifaktoriellen Krankheitsgeschehens und der z.T. kleinen Patientengruppen, aus denen die Berechnungen stammen, keine statistische Signifikanz erlangt. Ebenfalls unklar ist die Bedeutung des Alters. Das Alter war in der vorliegenden Untersuchung nicht signifikant mit der intrazerebralen Kontrolle und dem Gesamtüberleben assoziiert, obwohl dies in der Literatur wiederholt beschrieben wurde. [9, 14, 18, 19, 23, 25, 62, 68, 83] Dem gegenüber stehen gleichwohl viele Studien, die ebenfalls keinen Einfluss des Alters auf die Prognose der Patienten belegen konnten. [2, 29, 51, 43, 66, 70, 71, 77] Weniger umstritten ist die Bedeutung vorhandener extrakranieller Metastasen für das Gesamtüberleben und die Bedeutung der Anzahl der Hirnmetastasen für das Überleben und die lokale Kontrolle. [18, 23, 29, 43, 53, 64, 68, 70, 71] Dass beide Prädiktoren in unserer Auswertung keine Signifikanz zeigten, mag an der Selektion liegen. So lagen bei nur 23% unserer Patienten extrakranielle Metastasen vor. Hinsichtlich der Anzahl der Hirnmetastasen geht man aktuell

davon aus, dass 1 bis 3 Metastasen ein relativ homogenes Kollektiv darstellen und es ab 4 Metastasen und mehr zu einer entscheidenden Prognoseverschlechterung kommt. [78] Mehr als 4 Metastasen lagen jedoch nur bei 9% der Patienten in der Studie vor.

Vor allem bei Patienten in einer palliativen Situation ist das Vermeiden von Nebenwirkungen von Bedeutung, da die Lebensqualität im Vordergrund steht. Ein bis sechs Monate nach Radiatio kann es zu einem sog. Somnolenzsyndrom kommen, welches in der Regel spontan rückläufig ist. Chronische Nebenwirkungen treten gewöhnlich erst ab 6 Monate nach Behandlungsabschluss auf. Zu diesem Zeitpunkt waren noch 74% der untersuchten Patienten am Leben. Da es keine kausale Therapie für radiogen induzierte Spätfolgen am ZNS gibt, ist eine Abwägung von Therapieziel und Risikofaktoren und deren Beachtung bei der Bestrahlungsplanung wichtig. Im Gehirn haben Einzeldosis, Behandlungsdauer und die Größe des bestrahlten Volumens den größten Einfluss auf das Auftreten therapiebedingter neurologischer Ausfälle. So werden bei einer Ganzhirnbestrahlung mit 50Gy Gesamtdosis subakute Leukenzephalopathien beobachtet, bei 60Gy besteht eine 50-prozentige Wahrscheinlichkeit für Hirnnekrosen. Die Häufigkeit der strahleninduzierten Demenz wird in der Literatur mit 1,9% bis 5,1% angegeben. [13, 39, 44, 68, 78, 83]

Die Abschätzung des Strahlenrisikos anhand des linear-quadratischen Modells ergibt bei einem für spät reagierende Gewebe wie dem ZNS angenommenen α/β -Wert von 3Gy für 10x3Gy eine Äquivalenzdosis EQD₂ von 32,5Gy und für 20x2Gy eine EQD₂ von 40Gy, sodass subakute Leukenzephalopathien oder Hirnnekrosen nicht zu erwarten waren und in dem untersuchten Patientenkollektiv auch nicht beobachtet wurden. [7]

In Bezug auf die Häufigkeit der oben genannten Nebenwirkungen ist die Datenlage widersprüchlich. Viele Autoren, die die WBRT in Kombination mit anderen Therapien (chirurgische Resektion, Radiochirurgie) untersucht haben, erfassten in ihren Studien auch die Nebenwirkungsrate. Eine Zunahme chronischer Toxizitäten konnte nicht beobachtet werden. Dies kann jedoch dadurch bedingt sein, dass die Patientengruppen, die initial keine WBRT erhalten hatten, wesentlich häufiger Rezidive der zerebralen Metastasen (bis 86%) erlitten und die Ganzhirnbestrahlung dann als Salvage-Therapie eingesetzt wurde. [2, 42,

83, 90] In 6 Studien zur prophylaktischen WBRT bei Patienten mit SCLC ergab sich kein signifikanter Anstieg der Häufigkeit neurologischer, psychologischer und neurokognitiver Nebenwirkungen im Vergleich zu Patienten, die nicht bestrahlt wurden. [14] Eine Hyperfraktionierung oder Erhöhung der Gesamtdosis bei alleiniger WBRT führte ebenfalls zu keinen signifikanten Unterschieden. [25, 29, 52, 68, 70, 71] In der vorliegenden Arbeit führte die Applikation der höheren Bestrahlungsdosis von 40Gy nicht zu einem vermehrten Auftreten akuter oder chronischer Toxizitäten ($p=0,79$ und $p=0,84$).

Es ist ferner davon auszugehen, dass die Neurotoxizität erst bei Einzeldosen über 3Gy entscheidend zunimmt. [14, 78] Diese Annahme konnte durch die Beobachtungen von Priestman et al. bestätigt werden, da es nach der Applikation von $2 \times 6\text{Gy}$ zu signifikant mehr Nebenwirkungen kam, obwohl die EQD₂ 21,6Gy beträgt gegenüber 36Gy für $10 \times 3\text{Gy}$. [58] Die in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten erhielten eine Einzeldosis von 3Gy bzw. 2Gy.

Bisherige Untersuchungen haben sich, wie auch die vorliegende Analyse, auf die Endpunkte Gesamtüberleben und lokale Kontrolle konzentriert. Es wäre wünschenswert, bei zukünftigen, prospektiven Studien vermehrt auf die neurologische und neurokognitive Funktion und die Lebensqualität zu achten, da es gerade bei palliativen Patienten meist wichtiger ist, „den Tagen mehr Leben zu geben“. (Cicely Saunders) [22, 83] Das ist in einer retrospektiven Studie nicht möglich. Die Schwierigkeiten bestehen dabei einerseits in der Auswahl geeigneter Messinstrumente und Endpunkte, andererseits darin, Patienten zur Teilnahme an solchen Studien zu motivieren.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Dosisescalation der palliativen Strahlentherapie mit konventionellen Bestrahlungstechniken bei Patienten mit vergleichsweise guter Überlebensprognose retrospektiv untersucht. Exemplarisch erfolgten die Untersuchungen bei Patienten mit metastatisch bedingter Rückenmarkskompression und bei Patienten mit Hirnmetastasen.

Für beide Krankheitsbilder wird in der Regel eine Radiatio mit der Dosis von 30Gy in 10 Fraktionen appliziert.

Bei den Patienten mit metastatisch bedingter Rückenmarkskompression wurde eine Matched-pair-Analyse durchgeführt. In dieser Analyse wurden 191 Patienten, die die übliche Dosis von 30Gy in 10 Fraktionen erhielten, mit 191 Patienten verglichen, die mit höheren Dosen (37,5Gy in 15 Fraktionen und 40Gy in 20 Fraktionen) bestrahlt wurden. Um die Patienten mit der entsprechend guten Überlebensprognose auszuwählen, wurde der von Rades et al. 2008 entwickelte Prognose-Score verwendet. [63]

Endpunkte waren die lokale Kontrolle, das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und die motorische Funktion nach Strahlentherapie. Es konnte gezeigt werden, dass die Bestrahlung mit höheren Dosen zu einer signifikant besseren lokalen Kontrolle, zu einem signifikant besseren progressionsfreien Überleben sowie zu einem signifikant besseren Gesamtüberleben führt. Hinsichtlich der motorischen Funktion nach Therapie konnte keine Differenz zwischen den Fraktionierungsschemata nachgewiesen werden. Über das Therapieschema hinaus wurden 11 Prognosefaktoren auf ihren möglichen Einfluss untersucht. Eine langsame Entwicklung der Querschnittsymptomatik (mehr als 7 Tage) war mit einem besseren progressionsfreien Überleben und einer besseren motorischen Funktion assoziiert. Ein besseres Gesamtüberleben war neben dem Therapieschema mit der Histologie des Primärtumors, einem guten Allgemeinzustand des Patienten (ECOG PS 1-2), dem Fehlen von viszerale Metastasen und der vor Strahlentherapie erhaltenen Gehfähigkeit assoziiert.

In die Auswertung zur Ganzhirnbestrahlung wurden 184 Patienten eingeschlossen. Davon erhielten 109 Patienten das Standardschema von 30Gy in

10 Fraktionen. Diese Gruppe wurde mit 75 Patienten, bei denen 40Gy in 20 Fraktionen appliziert wurden, verglichen. Zur Selektion der Patienten mit guter Überlebensprognose wurde ein kürzlich publizierter Score genutzt (Rades et al.). [64]

Endpunkte waren die intrazerebrale Kontrolle und das Gesamtüberleben. Für beide Endpunkte ergaben sich signifikant bessere Ergebnisse durch die Bestrahlung mit der höheren Dosis von 40Gy. Neben dem Bestrahlungsschema wurden 7 Prognosefaktoren ausgewertet. Ein guter Allgemeinzustand des Patienten (Karnofsky-Index>70) und weibliches Geschlecht waren mit einer besseren lokalen Kontrolle assoziiert. Das Gesamtüberleben war lediglich vom Allgemeinzustand signifikant abhängig.

Insgesamt legt die vorliegende Arbeit nahe, dass bei einer palliativ intendierten Strahlentherapie Patienten mit einer vergleichsweise guten Überlebensprognose von einer Dosisescalation profitieren. Diese Patienten können vor Therapiebeginn mithilfe von Prognose-Scores identifiziert werden.

7. Literaturverzeichnis

7.1 Bücher/ Zeitschriftenartikel

1. Adamietz IA: Palliative Radiotherapie. in: Bamberg M, Molls M, Sack H: Radioonkologie, Band 2. 1.Auflage, 1117-1155, W.Zuckschwerdt Verlag, München, 2004
2. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta M, Curran WJ: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004;363:1665-1672
3. Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S, Shioura H, Inomata T, Kunieda E, Hayakawa K, Nakagawa K, Kobashi G, Shirato H: Neurocognitive Function of Patients with Brain Metastasis Who Received either Whole Brain Radiotherapy Plus Stereotactic Radiosurgery or Radiosurgery Alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1388-95
4. Arguello F, Baggs RB, Duerst RE, Johnstone L, McQueen K, Frantz CN: Pathogenesis of vertebral metastases and epidural spinal cord compression. *Cancer* 1990; 65:98-106
5. Asai A, Matsutani M, Kohno T, Nakamura O, Tanaka H, Fujimaki T, Funada N, Matsuda T, Nagata K, Takakura K: Subacute brain atrophy after radiation therapy for malignant brain tumor. *Cancer* 1989;63:1962-74
6. Bach F, Larsen BH, Rohde K, Borgesen SE, Gjerris F, Boge-Rasmussen T, Agerlin N, Rasmusson B, Stjernholm P, Sorensen PS: Metastatic spinal cord compression. Occurrence, symptoms, clinical presentations and prognosis in 398 patients with spinal cord compression. *Acta Neurochir* 1990;107:37-43

7. Barendsen GW: Dose fractionation, dose rate and isoeffect relationship for normal tissue response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1981-97
8. Barnes EA, Chow E, Tsao MN, Bradley NM, Doyle M, Li K, Lam K, Danjoux C: Physician expectations of treatment outcomes for patients with brain metastases referred for whole brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:187-192
9. Bohlen G, Meyners T, Kieckebusch S, Lohynska R, Veninga T, Stalpers LJ, Schild SE, Rades D: Short-course whole-brain radiotherapy (WBRT) for brain metastases due to small-cell lung cancer (SCLC). *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:183-187
10. Bone-trial working-party: 8Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic bone pain: randomised comparison with multifraction schedule over 12 month of patient follow-up. *Radiother Oncol* 1999;52:111-121
11. Borgelt B, Gelber R, Larson M, Hendrickson F, Griffin T, Roth R: Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1981;7(12):1633-8
12. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao MN, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:1423-1436
13. Dörr W, Herrmann T, Riesenbeck D: Zentralnervensystem. in: Dörr W: Prävention und Therapie von Nebenwirkungen in der Radioonkologie. 1.Auflage, 30-31, Uni-med Verlag, Bremen, 2005
14. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007;12:884-898
15. Enkoua EA, Doursounian L, Chatellier G, Mabesoone F, Airnard T, Saillant G: Vertebral metastases: a critical appreciation of the preoperative prognostic

tokuhashi score in a series of 72 cases. *Spine* 1997;22:2293-98

16. Epstein BE, Scott CB, Sause WT, Rotman M, Sneed PK, Janjan NA, Davis LW, Selim H, Mohiuddin M, Wasserman TH: Improved survival duration in patients with unresected solitary brain metastasis using accelerated hyperfractionated radiation therapy at a total dose of 54,4Gy and greater. *Cancer* 1993;71:1362-67

17. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, Cavallin-Stahl E: A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003;42:620-33

18. Farnell GF, Buckner JC, Cascino TL, O'Connell MJ, Schomberg PJ, Suman V: Brain Metastases from Colorectal Carcinoma. The Long Term Survivors. *Cancer* 1996;78:711-16

19. Frazier JL, Batra S, Kapor S, Vellimana A, Gandhi R, Carson KA, Shokek O, Lim M, Kleinberg L, Rigamonti D: Stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases: an institutional retrospective analysis of survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1486-1492

20. Freundt K, Meyners T, Bajrovic A, Basic H, Karstens JH, Adamietz IA, Rudat V, Schild SE, Dunst J, Rades D: Radiotherapy for Oligometastatic Disease in Patients with Spinal Cord Compression (MSCC) from Relatively Radioresistant Tumors. *Strahlenther Onkol* 2010;4:218-223

21. Fujino M, Suzuki K, Nishio M, Nishiyama N, Osaka Y: Strategy of radiation therapy for bone metastases and MSCC in breast cancer patients. *Breast Cancer* 2011;18:238-43

22. Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, Burri SH, Robinson PD, Morris RE, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, Cobbs CS, Kondziolka D, Linskey ME, Loeffler JS, McDermott M, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Ryken TC, Kalkanis SN: The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:17-32

23. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R: Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three RTOG brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Phys* 1997;37:745-51
24. Gilbert RW, Kim JH, Posner JB: Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1978;3:40-51
25. Graham PH, Bucci J, Browne L: Randomized comparison of whole brain radiotherapy, 20 Gy in four daily fractions versus 40 Gy in 20 twice-daily fractions, for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:648-654
26. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, Kirkpatrick JA, Yarnold JR, Girling DJ, Macbeth FR, Stout R, Machin D: Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) *Eur J Cancer.* 1997;33:1752-8.
27. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M, 3rd, Suh JH, Demas WF, Movsas B, Petersen IA, Konski AA, Cleeland CS, Janjan NA, DeSilvio M: Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:798-804
28. Heisterkamp C: Dosisescalation bei der Ganzhirnbestrahlung von Hirnmetastasen wenig strahlensensibler Tumoren. *Med. Diss. Lübeck, 2010*
29. Heisterkamp C, Haatanen T, Schild SE, Rades D: Dose Escalation in Patients receiving Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases from Colorectal Cancer. *Strahlenther Onkol* 2010;186:70-75
30. Helweg-Larsen S: Clinical outcome in metastatic spinal cord compression. A prospective study of 153 patients. *Acta Neurol Scand* 1996;94:269-75

31. Helweg-Larsen S, Rasmusson B, Sørensen PS: Recovery of gait after radiotherapy in paralytic patients with metastatic epidural spinal cord compression. *Neurology* 1990;40:1234-6
32. Helweg-Larsen S, Sorensen PS, Kreiner S: Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variables influencing survival and gait function in 153 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1163-69
33. Hoskin PJ, Grover A, Bhana R: Metastatic spinal cord compression: Radiotherapy outcome and dose fractionation. *Radiother Oncol* 2003;68:175-180
34. Jerosch J, Heisel J: Kap. 1 – 6, in: Jerosch J: Therapie von Wirbelmetastasen und -osteolysen. 1.Auflage, 10-21, Uni-med Verlag, Bremen, 2010
35. Jerosch J, Heisel J: Kap. 7 - 8, in: Jerosch J: Therapie von Wirbelmetastasen und -osteolysen. 1.Auflage, 22-73, Uni-med Verlag, Bremen, 2010
36. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, Ammirati M, Robinson PD, Andrews DW, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Linskey ME: The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:33-43
37. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81
38. Katagiri H, Takahashi M, Inagaki J, Kobayashi H, Sugiura H, Yamamura S, Iwata H: Clinical results of nonsurgical treatment for spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1127-32
39. Khuntia D, Brown P, Li J, Mehta MP: Whole-Brain Radiotherapy in the Management of Brain Metastasis. *J Clin Oncol* 2006;24:1295-1304

40. Kida A, Taniguchi S, Fukuda H, Sakai K: Radiation therapy for metastatic spinal tumors. *Radiat Med* 2000;18:15-20
41. Kim RY, Smith JW, Spencer SA, Meredith RF, Salter MM. Malignant epidural spinal cord compression associated with a paravertebral mass: its radiotherapeutic outcome on radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1079-1083
42. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tsuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van der Berge D, Collette S, Collette L, Müller RP: Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study. *J Clin Oncol* 2011;29:134-141
43. Kong DS, Lee JI, Im YS, Nam DH, Park K, Kim JH: Differential impact of whole-brain radiotherapy added to radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:385-389
44. Kortmann RD, Bamberg M: Zentralnervensystem. in: Bamberg M, Molls M, Sack H: Radioonkologie, Band 2. 1.Auflage, 951-1017, W.Zuckschwerdt Verlag, München, 2004
45. Koswig S, Budach V: Remineralisation und Schmerzlinderung von Knochenmetastasen nach unterschiedlich fraktionierter Strahlentherapie (10 mal 3 Gy vs. 1 mal 8 Gy). Eine prospektive Studie. *Strahlenther Onkol* 1999;175:500-8
46. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI: Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43:795-803
47. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, DeAngelis V, Frattegiani A, Bagnoli R, Mignogna M, Beneventi S, Lupatelli M, Ponticelli P, Biti GP, Latini P: Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomised, multicenter trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3358-65

48. Maranzano E, Latini P: Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:959-67
49. Maranzano E, Latini P, Perrucci E, Beneventi S, Lupattelli M, Corgna E: Short-course radiotherapy (8 Gy x 2) in metastatic spinal cord compression: an effective and feasible treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:1037-44
50. Maranzano E, Trippa F, Casale M, Costantini S, Lupattelli M, Bellavita R, Marafioti L, Pergolizzi S, Santacaterina A, Mignogna M, Silvano G, Fusco V: 8 Gy single dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomised multicenter Italian trial. *Radiother Oncol* 2009;93:174-179
51. Meyners T, Heisterkamp C, Küter JD, Veninga T, Stalpers LJA, Schild SE, Rades D: Prognostic factors for outcomes after whole-brain irradiation of brain metastases from relatively radioresistant tumors: a retrospective analysis. *BMC Cancer* 2010;10:582-587
52. Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, Emami B, Seider M, Vora NL, Olson C, Whitton A, Movsas B, Curran W: A randomized phase III study of accelerated hyperfractionated versus standard in patients with unresected brain metastasis: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:571-74
53. Nieder C, Nestle U, Motaref B, Walter K, Niewald M, Schnabel K: Prognostic factors in brain metastases: should patients be selected for aggressive treatment according to recursive partitioning analysis (RPA) classes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:297-302
54. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of a single dose versus a fractionated palliative radiotherapy of bone metastasis. *Radiother Oncol* 1998;47:233-40

55. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, Mohiuddin M, Young B. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:643-8
56. Penitzka S, Steinvorth S, Sehleier S, Fuss M, Wannemacher M, Wenz F: [Assessment of cognitive function after preventive and therapeutic whole brain irradiation using neuropsychological testing]. *Strahlenther Onkol.* 2002;178:252-8
57. Pigott KH, Baddeley H, Maher EJ. Pattern of disease in spinal cord compression on MRI scan and implications for treatment. *Clin Oncol* 1994;6:7-10
58. Priestman TJ, Dunn J, Brada M, Rampling R, Baker PG: Final results of the Royal College of Radiologists' trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1996;8:308-15.
59. Rades D, Abrahm JL: The role of Radiotherapy for metastatic epidural spinal cord compression. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7:590-8
60. Rades D, Dahm-Daphi J, Rudat V, Schulte R, Stalpers LJ, Veninga T, Hoskin PJ: Is short-course radiotherapy with high doses per fraction the appropriate regimen for metastatic spinal cord compression in colorectal cancer patients? *Strahlenther Onkol* 2006;182:708-12
61. Rades D, Douglas S, Veninga T, Stalpers LJ, Hoskin PJ, Bajrovic A, Adamietz IA, Basic H, Dunst J, Schild SE: Validation and simplification of a score predicting survival in patients with metastatic spinal cord compression. *Cancer* 2010;116:3670-73
62. 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;184:251-5

63. Rades D, Dunst J, Schild SE: The first score predicting overall survival in patients with metastatic spinal cord compression. *Cancer* 2008;112:157-161
64. Rades D, Dziggel L, Haatanen T, Veninga T, Lohynska R, Dunst J, Schild SE: Scoring systems to estimate intracerebral control and survival rates of patients irradiated for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:1122-27
65. Rades D, Fehlauer F, Schulte R, Veninga T, Stalpers LJ, Basic H, Bajrovic A, Hoskin PJ, Tribius S, Wildfang I, Rudat V, Engenhart-Cabilic R, Karstens JH, Alberti W, Dunst J, Schild SE: Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2006;24:3388-3393
66. Rades D, Fischer D, Veninga T, Stalpers LJ, Schild SE: Prognostic factors for survival and intracerebral control after irradiation for brain metastases from gynecological cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114:506-508
67. Rades D, Freundt K, Meyners T, Bajrovic A, Basic H, Karstens JH, Adamietz IA, Wildfang I, Rudat V, Schild SE, Dunst J: Dose escalation for metastatic spinal cord compression in patients with relatively radioresistant tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1492-7
68. Rades D, Haatanen T, Schild SE, Dunst J: Dose escalation beyond 30 grays in 10 fractions for patients with multiple brain metastases. *Cancer.* 2007 Sep 15;110:1345-50
69. Rades D, Heidenreich F, Karstens JH. Final results of a prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:975-979
70. Rades D, Heisterkamp C, Huttenlocher S, Bohlen G, Dunst J, Haatanen T, Schild SE: Dose escalation of whole-brain radiotherapy for brain metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:537-541

71. Rades D, Heisterkamp C, Schild SE: Do patients receiving whole-brain radiotherapy for brain metastases from renal cell carcinoma benefit from escalation of the radiation dose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:398-403
72. Rades D, Hoskin PJ, Karstens JH, Rudat V, Veninga T, Stalpers LJ, Schild SE, Dunst J: Radiotherapy of metastatic spinal cord compression in very elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:256-63
73. Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, Bajrovic A, Karstens JH, Rudat V, Schild SE: Matched-pair-analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2010;28:3597-3604
74. Rades D, Karstens JH, Hoskin PJ, Rudat V, Veninga T, Schild SE, Dunst J: Escalation of radiation dose beyond 30Gy in 10 fractions for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:525-531
75. Rades D, Lange M, Veninga T, Stalpers LJ, Bajrovic A, Adamietz IA, Rudat V, Schild SE: Final results of a prospective study comparing the local control of short-course and long-course radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:524-530
76. Rades D, Lange M, Veninga T, Stalpers LJ, Basic H, Karstens JH, Hoskin PJ, Schild SE: Preliminary results of spinal cord compression recurrence evaluation (SCORE-1) study comparing short-course versus long-course radiotherapy for local control of malignant epidural spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:228-234
77. Rades D, Meyners T, Veninga T, Stalpers LJA, Schild SE: Hypofractionated whole-brain radiotherapy for multiple brain metastases from transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:404-408
78. Rades D, Pluemer A, Veninga T, Hanssens P, Dunst J, Schild SE: Whole-brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for patients in recursive partitioning

analysis classes 1 and 2 with 1 to 3 brain metastases. *Cancer*. 2007;110:2285-92

79. Rades D, Rudat V, Veninga T, Stalpers LJ, Basic H, Karstens JH, Hoskin PJ, Schild SE: A score predicting posttreatment ambulatory status in patients irradiated for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:905-8

80. Rades D, Stalpers LJA, Veninga T, Schulte R, Hoskin PJ, Obralic N, Bajrovic A, Rudat V, Schwarz R, Hulshof MC, Poortmans P, Schild SE: Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression in a series of 1304 patients. *J Clin Oncol* 2005;23:3366-75

81. Souchon R, Wenz F, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Feyer P, Haase W, Harms W, Sautter-Bihl ML, Sauer R; German Society of Radiation Oncology (DEGRO): DEGRO practice guidelines for palliative radiotherapy of metastatic breast cancer: bone metastases and metastatic spinal cord compression (MSCC). *Strahlenther Onkol* 2009;185:417-24

82. Sperduto CM, Watanabe Y, Mullan J, Hood T, Dyste G, Watts C, Bender GP, Sperduto P: A validation study of a new prognostic index for patients with brain metastases: the Graded Prognostic Assessment. *J Neurosurg*. 2008;109 Suppl:87-9

83. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih H, Kirkpatrick J, Schwer A, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely J, Sperduto CM, Mehta M: Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:655-661

84. Sui J, Fleming JS, Kehoe M: An audit of current practice and management of metastatic spinal cord compression at a regional cancer centre. *Ir Med J* 2011;104:111-4

85. Tatsui CE, Lang FF, Gumin J, Suki D, Shinojima N, Rhines LD: An orthotopic murine model of human spinal metastasis: histological and functional correlations. *J Neurosurg Spine* 2009;10:501-512
86. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyami S, Kawano H, Ohsaka S: Scoring system for the pre-operative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 1990;15:1110-13
87. Tomita T, Galicich JH, Sundaresan N. Radiation therapy for spinal epidural metastases with complete block. *Acta Radiol Oncol* 1983;22:135-143
88. Tomita T, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamura T: Surgical strategy for spinal metastases. *Spine* 2001;26:298-306
89. Ushio Y, Posner R, Posner JB, Shapiro WR: Experimental spinal cord compression by epidural neoplasms. *Neurology* 1977;27:422
90. Vogelbaum MA, Suh JH: Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:1289-1294

7.2 Internetquellen

91. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf, Common Toxicity Criteria, version 2.0 (04/1999); 14.10.2011
92. <http://www.aezq.de/mdb/downloads/dguurologie/prostatakarzinom-lang.pdf>, Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Prostatakarzinom (Version 1.03, 03/2011); 01.07.2011
93. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-043_S1_Hirnmetastasen__solide_10-2008_10-2013.pdf, Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Solide Hirnmetastasen (letzte Aktualisierung 10/2008); 03.04.2011

94. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-70_S1_Querschnittlaehmung_10-2008_10-2013.pdf, Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Querschnittslähmung (letzte Aktualisierung 10/2008); 21.06.2011

95. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-24_S1_Malignes_Melanom_der_Haut_09-2007_04-2010_in_UEberarbeitung.pdf, Kurzleitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Krebsgesellschaft zum Malignen Melanom (09/2007); 01.07.2011

96. <http://www.gbe-bund.de>, Statistisches Bundesamt Deutschland, Gesundheitsberichterstattung, Häufigste Todesursachen (ICD-Klassen) nach Geschlecht, Region, ab 1998; 03.04.2011

97. <http://www.gbe-bund.de>, Statistisches Bundesamt Deutschland, Gesundheitsberichterstattung, Lebenserwartung im Alter von ... in Jahren je Person nach Geschlecht, Region, ab 1980/1982; 03.04.2011

98.

http://www.rki.de/cln_109/nn_203956/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbank_abfragen/datenbankabfragen__node.html?__nnn=true, Robert-Koch-Institut, Inzidenz alle bösartigen Neubildungen (C00-97 ohne C44); 03.04.2011

99. http://www.senologie.org/download/pdf/s3_II_mammaca_11_02_2008.pdf, Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Deutschen Krebsgesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (1. Aktualisierung 2008); 15.10.2011

8. Anhang (Tabellen)

Tabelle 1: RPA-Klassifikation [23]

	1	2	3
Karnofsky PS	70 - 100	70 - 100	<70
Status des Primärtumors	kontrolliert	unkontrolliert	
Alter in Jahren	≤65	>65	
Extrakranielle Metastasen	nicht vorhanden	vorhanden	

Tabelle 2: Diagnosis-specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) für NSCLC/ SCLC [83]

Alter	>60	50-60	≤50
Karnofsky PS	<70	70-80	90-100
Extrakranielle Metastasen	ja	-	nein
Anzahl Hirnmetastasen	>3	2-3	1
	0	0,5	1

Tabelle 3: DS-GPA für Melanom/ Nierenzell-Ca [83]

Karnofsky PS	<70	70-80	90-100
Anzahl Hirnmetastasen	>3	2-3	1
	0	1	2

Tabelle 4: DS-GPA für Mamma-Ca [83]

Karnofsky PS	<70	70	80	90	100
	0	1	2	3	4

Tabelle 5: Prognose-Score nach Rades et al. für Patienten mit MSCC [63]

	Gesamtüberleben nach 6 Monaten in %	Score
Histologie des Primärtumors		
Mammakarzinom	78	8
Prostatakarzinom	66	7
Myelom/ Lymphom	85	9
Bronchialkarzinom	25	3
andere	40	4
weitere Knochenmetastasen		
nicht vorhanden	65	7
vorhanden	48	5
viszerale Metastasen		
nicht vorhanden	80	8
vorhanden	17	2
Intervall zwischen Tumordiagnose und MSCC-Symptomatik		
≤ 15 Monate	41	4
> 15 Monate	71	7
Gefäßigkeit		
nicht vorhanden	31	3
vorhanden	71	7
Intervall der Symptomentwicklung		
1-7 Tage	26	3
8-14 Tage	55	6
>14 Tage	78	8

Tabelle 6: Patientencharakteristik (MSCC)

	30 Gy/ 10 Fraktionen N (%)	höhere Dosen N (%)
Alter		
≤ 63 Jahre (N=194)	97 (51)	97 (51)
> 63 Jahre (N=188)	94 (49)	94 (49)
Geschlecht		
weiblich (N=200)	100 (52)	100 (52)
männlich (N=182)	91 (48)	91 (48)
ECOG PS		
1-2 (N=302)	151 (79)	151 (79)
3-4 (N=80)	40 (21)	40 (21)
Histologie des Primärtumors		
Mammakarzinom (N=158)	79 (41)	79 (41)
Prostatakarzinom (N=82)	41 (21)	41 (21)
Myelom/ Lymphom (N=56)	28 (15)	28 (15)
Bronchialkarzinom (N=22)	11 (6)	11 (6)
andere (N=64)	32 (17)	32 (17)
Anzahl betroffener Wirbelkörper		
1-2 (N=196)	98 (51)	98 (51)
≥3 (N=186)	93 (49)	93 (49)
Viszerale Metastasen		
nicht vorhanden (N=356)	178 (93)	178 (93)
vorhanden (N=26)	13 (7)	13 (7)
weitere Knochenmetastasen		
nicht vorhanden (N=198)	99 (52)	99 (52)
vorhanden (N=184)	92 (48)	92 (48)
Intervall zwischen Tumordiagnose und Radiotherapie		
≤ 15 Monate (N=94)	47 (25)	47 (25)
> 15 Monate (N=288)	144 (75)	144 (75)
Gefähigkeit		
nicht vorhanden (N=56)	28 (15)	28 (15)
vorhanden (N=326)	163 (85)	163 (85)
Intervall der Symptomentwicklung		
1-7 Tage (N=18)	9 (5)	9 (5)
> 7 Tage (N=364)	182 (95)	182 (95)

Tabelle 7: Univariate Analyse für die lokale Kontrolle (MSCC)

	6 Mon. (%)	12 Mon. (%)	18 Mon. (%)	24 Mon. (%)	P
Fraktionierungsschema					
30Gy/ 10 Fraktionen (N=191)	98	87	83	71	
höhere Dosis (N=191)	98	92	92	92	0.012
Alter					
≤ 63 Jahre (N=194)	98	91	88	80	
> 63 Jahre (N=188)	98	88	88	88	0.92
Geschlecht					
weiblich (N=200)	98	91	87	81	
männlich (N=182)	98	88	89	87	0.99
Histologie des Primärtumors					
Mammakarzinom (N=158)	99	90	87	80	
Prostatakarzinom (N=82)	99	89	89	89	
Myelom/ Lymphom (N=56)	98	96	96	88	
Bronchialkarzinom (N=22)	95	90	90	90	
andere (N=64)	96	85	85	85	0.45
ECOG PS					
1-2 (N=302)	99	90	88	81	
3-4 (N=80)	97	90	90	90	0.62
Anzahl betroffener Wirbelkörper					
1-2 (N=196)	98	93	91	89	
≥3 (N=186)	98	87	85	77	0.057
Viszerale Metastasen					
nicht vorhanden (N=356)	98	91	89	84	
vorhanden (N=26)	100	74	74	74	0.040
weitere Knochenmetastasen					
nicht vorhanden (N=198)	98	94	92	88	
vorhanden (N=184)	98	86	84	78	0.057
Intervall zwischen Tumor- diagnose und Radiotherapie					
≤ 15 Monate (N=94)	99	92	92	85	
> 15 Monate (N=288)	98	89	87	82	0.73
Gefähigkeit					
nicht vorhanden (N=56)	96	89	89	89	
vorhanden (N=326)	99	90	88	82	0.84
Intervall der Symptomentwicklung					
1-7 Tage (N=18)	100	100	83	83	
> 7 Tage (N=364)	98	90	88	83	0.97

Tabelle 8: Univariate Analyse für das progressionsfreie Überleben (MSSC)

	6 Mon. (%)	12 Mon. (%)	18 Mon. (%)	24 Mon. (%)	P
Fraktionierungsschema					
30Gy/ 10 Fraktionen (N=191)	94	84	80	68	
höhere Dosis (N=191)	95	90	90	90	0.013
Alter					
≤ 63 Jahre (N=194)	95	88	85	77	
> 63 Jahre (N=188)	95	85	85	85	0.92
Geschlecht					
weiblich (N=200)	97	89	86	80	
männlich (N=182)	92	84	84	81	0.22
Histologie des Primärtumors					
Mammakarzinom (N=158)	98	89	86	79	
Prostatakarzinom (N=82)	91	82	82	82	
Myelom/ Lymphom (N=56)	98	96	96	88	
Bronchialkarzinom (N=22)	91	86	86	86	
andere (N=64)	89	79	79	79	0.09
ECOG PS					
1-2 (N=302)	95	87	84	78	
3-4 (N=80)	95	88	88	88	0.46
Anzahl betroffener Wirbelkörper					
1-2 (N=196)	94	89	87	85	
≥3 (N=186)	96	85	83	75	0.27
Viszerale Metastasen					
nicht vorhanden (N=356)	94	88	86	81	
vorhanden (N=26)	100	74	74	74	0.24
weitere Knochenmetastasen					
nicht vorhanden (N=198)	93	89	88	83	
vorhanden (N=184)	96	84	82	76	0.38
Intervall zwischen Tumor- diagnose und Radiotherapie					
≤ 15 Monate (N=94)	91	86	86	79	
> 15 Monate (N=288)	96	87	85	80	0.38
Gefähigkeit					
nicht vorhanden (N=56)	94	88	88	88	
vorhanden (N=326)	95	87	85	79	0.55
Intervall der Symptomentwicklung					
1-7 Tage (N=18)	67	67	56	56	
> 7 Tage (N=364)	96	88	86	81	<0.001

Tabelle 9: Univariate Analyse für das Gesamtüberleben (MSSC)

	6 Mon. (%)	12 Mon. (%)	18 Mon. (%)	24 Mon. (%)	P
Fraktionierungsschema					
30 Gy/ 10 Fraktionen (N=191)	88	76	67	53	
höhere Dosis (N=191)	94	81	75	68	0.032
Alter					
≤ 63 Jahre (N=194)	94	82	74	65	
> 63 Jahre (N=188)	88	76	68	58	0.11
Geschlecht					
weiblich (N=200)	95	83	76	68	
männlich (N=182)	87	75	65	54	0.012
Histologie des Primärtumors					
Mammakarzinom (N=158)	94	85	78	72	
Prostatakarzinom (N=82)	84	73	63	63	
Myelom/ Lymphom (N=56)	88	83	75	60	
Bronchialkarzinom (N=22)	91	86	86	86	
andere (N=64)	95	62	53	25	0.001
ECOG PS					
1-2 (N=302)	96	84	76	66	
3-4 (N=80)	71	61	51	46	<0.001
Anzahl betroffener Wirbelkörper					
1-2 (N=196)	94	79	76	67	
≥3 (N=186)	88	79	66	56	0.10
Viszerale Metastasen					
nicht vorhanden (N=356)	92	81	74	64	
vorhanden (N=26)	81	52	30	30	<0.001
weitere Knochenmetastasen					
nicht vorhanden (N=198)	95	80	77	67	
vorhanden (N=184)	86	78	64	56	0.049
Intervall zwischen Tumor- diagnose und Radiotherapie					
≤ 15 Monate (N=94)	90	75	73	60	
> 15 Monate (N=288)	91	80	71	62	0.55
Gefähigkeit					
nicht vorhanden (N=56)	71	67	55	47	
vorhanden (N=326)	94	81	74	64	0.002
Intervall der Symptomentwicklung					
1-7 Tage (N=18)	89	59	47	47	
> 7 Tage (N=364)	91	80	72	63	0.07

Tabelle 10: Univariate Analyse für die motorische Funktion (MSCC)

	Besserung N(%)	idem N(%)	Verschlechterung N(%)	P
Fraktionierungsschema				
30 Gy/ 10 Fraktionen (N=191)	77 (40)	107 (56)	7 (4)	
höhere Dosis (N=191)	78 (41)	107 (56)	6 (3)	0.98
Alter				
≤ 63 Jahre (N=194)	86 (44)	101 (52)	7 (4)	
> 63 Jahre (N=188)	69 (37)	113 (60)	6 (3)	0.52
Geschlecht				
weiblich (N=200)	81 (41)	116 (58)	3 (2)	
männlich (N=182)	74 (41)	98 (54)	10 (5)	0.39
Histologie des Primärtumors				
Mammakarzinom (N=158)	63 (40)	93 (59)	2 (1)	
Prostatakarzinom (N=82)	26 (32)	51 (62)	5 (6)	
Myelom/ Lymphom (N=56)	37 (66)	19 (34)	0 (0)	
Bronchialkarzinom (N=22)	9 (41)	12 (55)	1 (5)	
andere (N=64)	20 (31)	39 (61)	5 (8)	0.017
ECOG PS				
1-2 (N=302)	115 (37)	174 (58)	11 (4)	
3-4 (N=80)	50 (50)	38 (48)	2 (3)	0.22
Anzahl betroffener Wirbelkörper				
1-2 (N=196)	79 (40)	109 (56)	8 (4)	
≥3 (N=186)	76 (41)	105 (56)	5 (3)	0.97
Viszerale Metastasen				
nicht vorhanden (N=356)	146 (41)	197 (55)	13 (4)	
vorhanden (N=26)	9 (35)	17 (65)	0 (0)	0.47
weitere Knochenmetastasen				
nicht vorhanden (N=198)	78 (39)	111 (56)	9 (5)	
vorhanden (N=184)	77 (42)	104 (56)	4 (2)	0.63
Intervall zwischen Tumor- diagnose und Radiotherapie				
≤ 15 Monate (N=94)	41 (44)	46 (49)	7 (7)	
> 15 Monate (N=288)	114 (40)	168 (58)	6 (2)	0.07
Gefähigkeit				
nicht vorhanden (N=56)	32 (57)	23 (41)	1 (2)	
vorhanden (N=326)	123 (38)	196 (59)	12 (4)	0.12
Intervall der Symptomentwicklung				
1-7 Tage (N=18)	1 (6)	12 (67)	5 (28)	
> 7 Tage (N=364)	154 (42)	202 (55)	8 (2)	<0.001

Tabelle 11: Multivariate Analyse für die lokale Kontrolle (MSCC)

	Relatives Risiko	95% Konfidenz- Intervall	P
Fraktionierungsschema	2.42	1.23 – 5.05	0.011
Fraktionierungsschema (Cox- Regressionsmodell)	2.46	1.22 – 4.96	0.012
Vorhandensein viszeraler Metastasen	2.74	0.93 – 6.57	0.07

Tabelle 12: Multivariate Analyse für das progressionsfreie Überleben (MSCC)

	Relatives Risiko	95% Konfidenz- Intervall	P
Fraktionierungsschema	2.12	1.19 – 3.88	0.01
Fraktionierungsschema (Cox- Regressionsmodell)	1.61	1.09 – 2.39	0.018
Intervall der Symptomentwicklung	4.31	1.77 – 9.01	0.003

Tabelle 13: Multivariate Analyse für die motorische Funktion (MSCC)

	Estimate	95% Konfidenz- Intervall	P
Histologie des Primärtumors	-1.02	-2.08 – 0.46	0.06
Intervall der Symptomentwicklung	1.53	0.11 – 2.95	0.035

Tabelle 14: Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben (MSCC)

	Relatives Risiko	95% Konfidenz- Intervall	P
Fraktionierungsschema	1.64	1.11 – 2.44	0.014
Fraktionierungsschema (Cox- Regressionsmodell)	1.63	1.1 – 2.43	0.015
Geschlecht	1.33	0.86 – 2.05	0.2
Histologie des Primärtumors	3.93	2.11 – 7.18	<0.001
ECOG PS	2.37	1.48 – 3.73	<0.001
Viszerale Metastasen	5.4	2.38 – 9.88	<0.001
weitere Knochenmetastasen	1.5	0.97 – 2.32	0.07
Gehfähigkeit	2.47	1.46 – 4.05	0.001

Tabelle 15: Prognose-Score nach Rades et al. für WBRT bei Hirnmetastasen [64]

	Gesamtüberleben nach 6 Monaten in %	Score
Alter		
≤ 60 Jahre	52	5
> 60 Jahre	35	4
Karnofsky PS		
< 70	9	1
= 70	47	5
> 70	70	7
Extrakranielle Metastasen		
nicht vorhanden	62	6
vorhanden	30	3
Anzahl der Hirnmetastasen		
1	65	7
2 - 3	56	6
> 3	26	3
Intervall zwischen Tumordiagnose und WBRT		
≤ 6 Monate	41	4
> 6 Monate	45	5

Tabelle 16: Patientencharakteristik (Hirnmetastasen)

	30 Gy/ 10 Fraktionen N (%)	40 Gy/ 20 Fraktionen N (%)	P
Alter			
≤ 60 Jahre (N=120)	38 (35)	25 (35)	0.99
> 60 Jahre(N=64)	71 (65)	49 (65)	
Geschlecht			
weiblich (N=85)	52 (48)	33 (44)	0.82
männlich (N=99)	57 (52)	42 (56)	
Histologie des Primärtumors			
Mammakarzinom (N=38)	20 (18)	18 (24)	0.90
Bronchialkarzinom (N=74)	47 (43)	27 (36)	
rel. strahlenresistente Tumoren (N=27)	15 (14)	12 (16)	
andere (N=45)	27 (25)	18 (24)	
Karnofsky PS			
70 (N=36)	20 (18)	16 (21)	0.89
> 70 (N=148)	89 (82)	59 (79)	
Anzahl der Hirnmetastasen			
1 (N=86)	52 (48)	34 (45)	0.82
2-3 (N=82)	46 (42)	36 (48)	
≥ 4 (N=16)	11 (10)	5 (7)	
Extrakranielle Metastasen			
nicht vorhanden (N=141)	86 (79)	55 (73)	0.73
vorhanden (N=43)	23 (21)	20 (27)	
Intervall zwischen Tumordiagnose und WBRT			
≤ 6 Monate (N=70)	44 (40)	26 (35)	0.70
> 6 Monate (N=114)	65 (60)	49 (65)	

Tabelle 17: Intrazerebrale Kontrolle nach WBRT (univariate Analyse)

	6 Mon. (%)	12 Mon. (%)	18 Mon. (%)	24 Mon. (%)	P
WBRT-Schema					
30 Gy/ 10 Fraktionen (N=109)	65	28	15	11	
40 Gy/ 20 Fraktionen (N=75)	68	44	27	20	0.064
Alter					
≤ 60 Jahre (N=120)	68	36	22	16	
> 60 Jahre (N=64)	62	33	16	12	0.398
Geschlecht					
weiblich (N=85)	77	42	26	19	
männlich (N=99)	57	28	15	11	0.017
Histologie des Primärtumors					
Mammakarzinom (N=38)	84	55	25	15	
Bronchialkarzinom (N=74)	68	27	19	19	
rel. strahlenresistente Tumoren (N=27)	44	20	15	15	
andere (N=45)	62	36	21	8	0.14
Karnofsky PS					
= 70 (N=36)	51	24	6	n/a	
> 70 (N=148)	70	37	23	17	0.019
Anzahl der Hirnmetastasen					
1 (N=86)	69	35	29	18	
2-3 (N=82)	59	33	13	11	
≥ 4 (N=16)	89	43	16	n/a	0.235
Extrakranielle Metastasen					
nicht vorhanden (N=141)	66	34	18	13	
vorhanden (N=43)	66	38	26	20	0.424
Intervall zwischen Tumordiagnose und WBRT					
≤ 6 Monate (N=70)	59	25	17	9	
> 6 Monate (N=114)	70	40	22	18	0.112

Tabelle 18: Gesamtüberleben nach WBRT (univariate Analyse)

	6 Mon. (%)	12 Mon. (%)	18 Mon. (%)	24 Mon. (%)	P
WBRT-Schema					
30 Gy/10 Fraktionen (N=109)	71	50	25	14	0.007
40 Gy/20 Fraktionen (N=75)	80	61	48	30	
Alter					
≤ 60 Jahre (N=120)	77	57	37	24	0.311
> 60 Jahre (N=64)	70	52	32	17	
Geschlecht					
weiblich (N=85)	82	64	43	29	0.014
männlich (N=99)	68	47	28	15	
Histologie des Primärtumors					
Mammakarzinom (N=38)	87	74	52	37	0.06
Bronchialkarzinom (N=74)	68	46	30	22	
rel. strahlenresistente Tumoren (N=27)	74	55	37	22	
andere (N=45)	74	52	29	12	
Karnofsky PS					
= 70 (N=36)	61	30	23	0	0.002
> 70 (N=148)	78	60	38	24	
Anzahl der Hirnmetastasen					
1 (N=86)	76	56	39	20	0.711
2-3 (N=82)	71	53	30	21	
≥ 4 (N=16)	88	58	49	49	
Extrakranielle Metastasen					
nicht vorhanden (N=141)	74	52	34	20	0.201
vorhanden (N=43)	74	62	39	27	
Intervall zwischen Tumordiagnose und WBRT					
≤ 6 Monate (N=70)	70	45	27	11	0.016
> 6 Monate (N=114)	77	61	40	29	

Tabelle 19: Intrazerebrale Kontrolle nach WBRT (multivariate Analyse)

	Relatives Risiko	95% Konfidenz- Intervall	P
WBRT-Schema	1.45	1.01 – 2.11	0.047
Geschlecht	1.44	1.00 – 2.08	0.048
Karnofsky PS	1.27	1.00 – 1.58	0.047

Tabelle 20: Gesamtüberleben nach WBRT (multivariate Analyse)

	Relatives Risiko	95% Konfidenz- Intervall	P
WBRT-Schema	1.71	1.15 – 2.59	0.008
Geschlecht	1.35	0.90 – 2.06	0.15
Histologie des Primärtumors	1.05	0.85 – 1.30	0.64
Karnofsky PS	1.40	1.09 – 1.76	0.009
Intervall zwischen Tumordiagnose und WBRT	1.32	0.89 – 1.97	0.17

9. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Dirk Rades ganz herzlich für die Überlassung dieses Promotionsthemas und die sehr gute Betreuung und Unterstützung. Ich weiß es sehr zu schätzen, dass Sie sich immer wieder Zeit für unsere Gespräche nahmen. Ohne die Freiräume, die Sie mir durch flexible Arbeitszeiten usw. einräumten, hätte diese Dissertation vermutlich wesentlich länger gedauert.

Danke an alle Mitarbeiter unserer Klinik, die mich bei dieser Arbeit und im Klinikalltag unterstützten.

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

Ich möchte auch meiner Familie für ihr stets offenes Ohr danken, besonders meinem Vater für den Blick des Fachfremden, der mir geholfen hat, für mich selbstverständliche Dinge zu hinterfragen und zu erklären.

Und – at last – danke an den OpenOffice.org-Thesaurus.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Annika Panzner
geboren am 11.02.1978 in Dresden
wohnhaft in 23552 Lübeck, Königstrasse 129

Schulbildung

1984 – 1991 Polytechnische Oberschule, Dresden
1991 – 1996 Gymnasium Dresden-Mitte, Dresden

Studium

10/1996 – 11/2003 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck,
davon
09/1999 – 09/2000 Studium an der Université de Caen (Frankreich) im
Rahmen des Erasmus-Programms

Berufliche Tätigkeit

seit 05/2004 Weiterbildungsassistentin in der Klinik für
Strahlentherapie am Universitätsklinikum Schleswig-
Holstein, Campus Lübeck

Dissertation

• 01/2010 – 11/2011 Datenerhebung und Abfassung

Publikationen

1. Rades D, Panzner A, Rudat V, Karstens JH, Schild SE: Dose Escalation of Radiotherapy for Metastatic Spinal Cord Compression (MSCC) in Patients with Relatively Favorable Survival Prognosis. Strahlenther Onkol 2011 Oct 28. [Epub ahead of print]
2. Panzner A, Rudat V, Karstens JH, Schild SE, Rades D: Dose-escalation of radiotherapy for metastatic spinal cord compression (MSCC) in patients

with relatively favorable survival prognosis. *Strahlenther Onkol* 2011;187:88
(Abstractband zum DEGRO-Kongress)

3. Rades D, Panzner A, Dziggel L, Haatanen T, Lohynska R, Schild SE: Dose-escalation of whole-brain radiotherapy for brain metastasis in patients with favorable survival prognosis. *Cancer*, in press