

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

**Ergebnisse der Strahlenchirurgie
und stereotaktischen Strahlentherapie
an der Universität zu Lübeck im Zeitraum von 1998 bis 2008**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Kristina Martens
aus Schwerin
Lübeck 2013

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

**Ergebnisse der Strahlenchirurgie
und stereotaktischen Strahlentherapie
an der Universität zu Lübeck im Zeitraum von 1998 bis 2008**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Kristina Martens
aus Schwerin
Lübeck 2013

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jürgen Dunst

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Beate Stöckelhuber

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.2013

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 13.12.2013

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Diese Arbeit widme ich in größter Hochachtung meinen lieben Eltern
Simone und Jörn

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
1 Einleitung.....	3
1.1 Historische Entwicklung	3
1.2 Aktueller Wissensstand	5
1.3 Fragestellung und Zielsetzung	8
2 Material und Methoden.....	9
2.1 Patientenkollektiv.....	9
2.2 Stereotaktische Strahlentherapie und Strahlenchirurgie	9
2.3 Datenerhebung	13
2.4 Endpunkte der Studie und Auswertung.....	13
3 Ergebnisse.....	17
3.1 Metastasen und maligne Schädeltumoren	17
3.1.1 Patientencharakteristika	17
3.1.2 Gesamtüberleben.....	19
3.1.3 Univariate Analyse.....	20
3.1.4 Multiple Analyse	26
3.1.5 Lokale Tumorkontrolle und rezidivfreie Überlebenszeit	28
3.1.6 ZNS-Kontrolle und rezidivfreie Überlebenszeit im ZNS	29
3.1.7 Nebenwirkungen	29

3.1.8	Verbesserung der Symptomatik nach der Bestrahlung	30
3.2	Gutartige Tumoren	31
3.2.1	Patientencharakteristika	31
3.2.2	Tumorkontrolle und progressionsfreie Überlebenszeit	32
3.2.3	Univariate und multiple Analyse.....	33
3.2.4	Nebenwirkungen nach Bestrahlung	36
3.2.5	Verbesserung der Symptomatik nach Bestrahlung	36
4	DISKUSSION	37
4.1	Maligne ZNS- Tumoren.....	37
4.2	Gutartige Tumoren	47
5	ZUSAMMENFASSUNG	54
6	LITERATURVERZEICHNIS	56
7	LEBENS LAUF	66
8	DANKSAGUNGEN	68

1 Einleitung

1.1 Historische Entwicklung

Das Wort „stereotaktische“ Strahlentherapie leitet sich ursprünglich aus dem Griechischen und dem Lateinischen ab. Das griechische Wort „stereos“ bedeutet dabei „dreidimensional“ oder „räumlich“ und das lateinische Wort „tactus“ bedeutet „berühren“ oder „anfasen“. In der Medizin wird der Begriff „Stereotaxie“ verwendet, wenn ein Punkt innerhalb des Körpers durch ein externes Koordinatensystem lokalisiert wird. Bei einer stereotaktischen Biopsie wird zum Beispiel eine Biopsienadel von außen gesteuert und zu einem vorbestimmten Punkt in den Körper geführt.

Stereotaktische Bestrahlung ist heute ein hochmodernes Verfahren, mit dem millimetergenaue Strahlungsapplikationen möglich sind. Durch den steilen Dosisgradienten kann die alleinige Zerstörung des Zielvolumens bei Schonung des umliegenden Gewebes erreicht werden. Das Konzept einer stereotaktischen Bestrahlung wurde um 1951 von Lars Leksell und seinen Kollegen als eine nicht-invasive Methode entwickelt, um in einer einzigen Behandlung eine hohe Strahlendosis zu applizieren. Er prägte den Begriff „Radiochirurgie“ als eine Methode, um mit Hilfe eines externen Koordinatensystems ein intrakranielles Zielvolumen mit hoher Genauigkeit zu bestrahlen. Damit spielte er auf die „chirurgische Präzision“ der stereotaktischen Bestrahlung an (Leksell, 1951). Leksell trug entscheidend zur Entwicklung des Gamma-Knifes bei und begann im Jahre 1957 Patienten mit dem, wie er es nannte, „stralkniven“, also „Strahlenmesser“, zu behandeln (Friedman, 1992). Das von ihm entwickelte Gamma-Knife besteht aus 201 Cobalt-60-Quellen, deren Strahlung durch einen speziellen Kollimator auf einen Punkt gerichtet wird. Die Cobalt-Quellen sind dabei hemisphärenartig um das Zielvolumen angeordnet. Wegen dieser kugelförmigen Anordnung der Quellen eignet sich das Gamma-Knife besonders zur Bestrahlung von Hirntumoren. Das Gamma-Knife stellt lediglich eine Variante dar, um stereotaktisch Strahlung zu applizieren.

Die andere Variante der stereotaktischen Strahlentherapie ist die Verwendung eines modifizierten Linearbeschleunigers (Linac). Der erste klinisch genutzte Linearbeschleuniger wurde im Juni 1952 im Hammersmith Krankenhaus in London in Betrieb genommen. Ab Ende 1980 war der Linearbeschleuniger quasi flächendeckend verfügbar und es wurden auch umgerüstete Beschleuniger zunehmend für den stereotaktischen Gebrauch modifiziert (Schultz und Müller, 1999). Ein wesentlicher Motor dieser Entwicklung war das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg und dessen leitender Physiker Prof. Schlegel. Für diese Arbeiten wurden Prof. Schlegel und Kollegen im Jahr 2003 mit dem Deutschen Krebspreis ausgezeichnet. Der Linearbeschleuniger ermöglicht eine besondere Fokussierung der Bestrahlung, zum Beispiel mit Bewegungsbestrahlungen in Form von Rotations- oder Segmentbestrahlung. Durch Drehung von Bestrahlungsgerät und Tisch um einen Punkt wird die Winkelung mehrerer Bestrahlungsebenen zueinander erreicht. Aufgrund der weit reichenden Verfügbarkeit und der guten klinischen Erfahrungen wurde die Radiochirurgie am Linearbeschleuniger in den letzten Jahren mit zunehmender Häufigkeit angewendet. Auch die fraktionierte Radiotherapie ist nur mit dem Linearbeschleuniger möglich. Heute wird die stereotaktische Bestrahlung am häufigsten am adaptierten Linearbeschleuniger durchgeführt.

Seit über 30 Jahren bietet die stereotaktische Bestrahlung bei der Behandlung von Hirntumoren eine Alternative zur Operation. Damals wurden zunächst Patienten mit gutartigen Hirntumoren wie Meningeomen, Akustikusneurinomen oder arteriovenösen Malformationen für die stereotaktische Bestrahlung ausgewählt. In den letzten 20 Jahren gewann die stereotaktische Bestrahlung auch als Therapieoption für Hirnmetastasen immer mehr an Bedeutung. Definitionsgemäß wird bei ein bis drei Hirnmetastasen Strahlenchirurgie eingesetzt, während fraktionierte stereotaktische Bestrahlung gutartigen Läsionen vorbehalten ist.

Heutzutage wird die stereotaktische Bestrahlung für eine große Anzahl verschiedenster Tumoren genutzt, unter anderem bei Hirnmetastasen, arteriovenösen Malformationen, maligne und benigne Hirntumoren. Auch die Einsatzmöglichkeit von Radiochirurgie in der Behandlung von Bewegungsstörungen und Epilepsie wird momentan noch untersucht.

1.2 Aktueller Wissensstand

Hirnmetastasen und maligne Schädel Tumoren

Hirnmetastasen kommen bei 20 bis 40 Prozent aller Tumorpatienten vor und weisen eine schlechte Prognose auf (Patchell, 2003). Das Risiko, Hirnmetastasen zu entwickeln, ist am höchsten für Patienten mit Melanomen (50 % Inzidenz) und Adenokarzinomen (33 % Inzidenz) der Lunge (Pickren et al., 1983). Die Überlebenszeit von Patienten mit Hirnmetastasen wird ohne Behandlung auf einen Monat und mit alleiniger Steroidbehandlung auf ein bis zwei Monate geschätzt (Ruderman und Hall, 1965). Der Effekt der Steroidbehandlung beruht auf der Reduktion des peritumoralen Ödems und somit einer Druckentlastung des Hirngewebes. Mit einer Ganzhirnbestrahlung kann die Überlebenszeit auf drei bis sechs Monate verlängert werden, dabei sterben immer noch ca. 50 Prozent der Patienten an einer intrakraniellen Progression der Hirnmetastasen (Patchell et al., 1990). Wenn Operation oder Radiochirurgie mit Ganzhirnbestrahlung kombiniert wird, kann von einer medianen Überlebenszeit von zehn bis zwölf Monaten ausgegangen werden.

Die neurochirurgische Resektion stellt eine der wichtigsten Behandlungsmethoden von Hirnmetastasen dar. Dabei verlängert die alleinige Operation die Überlebenszeit auf drei bis sechs Monate. Aber nicht alle Patienten eignen sich für eine operative Resektion. Die Metastasen müssen an günstigen Positionen liegen und der Patient muss sich in einem ausreichend guten Allgemeinzustand befinden (Ewend et al., 2005).

Die stereotaktische Radiochirurgie ist daher eine wichtige Alternative zur Operation. Weil viele Patienten mit Hirnmetastasen ihrer Grunderkrankung erliegen, ist die primäre Funktion der stereotaktischen Bestrahlung die Palliation der Symptome und die Verlängerung der Überlebenszeit. In vielen Studien wurden bei alleiniger Radiochirurgie lokale Tumorkontrollraten von 82 % bis 94 % und mediane Überlebenszeiten von 6 bis 11 Monaten erreicht (Alexander et al., 1995; Breneman et al., 1997; Flickinger et al. 1994; Mehta et al. 1992).

Die stereotaktische Bestrahlung **maligner Gliome** wird vorzugsweise bei Rezidiven eingesetzt, weil die Wirksamkeit der Bestrahlung noch nicht vollständig nachgewiesen ist. Die Bestrahlung maligner Rezidivtumoren dient, gleichwertig zur Reoperation oder Chemothe-

rapie, ausschließlich als palliative Therapie. Shrieve et al. berichteten über Überlebenszeiten von 10,2 Monaten nach stereotaktischer Bestrahlung bei Glioblastompatienten (Shrieve et al., 1995). Vor dem Hintergrund geringer akuter Toxizität bietet die stereotaktische Radiochirurgie eine vorteilhafte Alternative zu anderen palliativen Therapien.

Gutartige Hirntumoren

Meningeome, Vestibularisschwannome und Hypophysenadenome gehören zu den häufigsten benignen Hirntumoren. Diese Tumoren stellten mit arteriovenösen Malformationen zunächst die primären Ziele der stereotaktischen Bestrahlung dar, als diese in den 50iger Jahren des 20. Jahrhunderts entwickelt wurde. **Meningeome** sind die zweithäufigsten primären Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS), wobei Frauen deutlich häufiger an Meningeomen erkranken. Die meisten Meningeome werden als gutartig klassifiziert und gehören somit zu den langsam wachsenden Tumoren. Die Therapie der Wahl stellt meistens die chirurgische Resektion dar. Aber auch die stereotaktische Behandlung gewann in den letzten Jahrzehnten immer mehr an Bedeutung. Schon frühzeitig wurde die stereotaktische Bestrahlung als Option für die Behandlung von Meningeomen untersucht.

Valentino et al. fanden 1993 in einer Studie mit 72 Patienten, die mit 15 Gy bis 45 Gy bestrahlt wurden, gute Ergebnisse bezüglich rezidivfreier Überlebenszeit und Toxizität. Folglich empfehlen sie die stereotaktische Bestrahlung als alternative Therapie, wenn eine mikrochirurgische Resektion nicht sicher durchführbar ist. Die fraktionierte stereotaktische Bestrahlung ist besonders geeignet für Regionen, die für Operationen schlecht zugänglich sind und bei denen Strukturen des Hirnstamms, Nerven oder Gefäßen direkt im Zielvolumen liegen. Die Tumorkontrollraten liegen bei stereotaktischer Bestrahlung zwischen 86 bis 99 Prozent und die Rate an akuten gravierenden Nebenwirkungen liegt unter fünf Prozent. (Stafford et al., 2001; Pollock et al., 2003; Nicolato et al., 2002; Milker-Zabel et al., 2005).

Vestibularisschwannome (auch als Akustikusneurinome bezeichnet) sind die häufigsten Tumoren des Kleinhirnbrückenwinkels. Die Wirksamkeit der Strahlentherapie bei der Behandlung von Vestibularisschwannomen wurde von Wallner et al. nachgewiesen, nachdem die Rezidivraten bei postoperativer Bestrahlung von 46 Prozent auf sechs Prozent gesenkt

werden konnten (Wallner et al, 1987). Die fraktionierte stereotaktische Bestrahlung ist besonders für Vestibularisschwannome geeignet, die sehr groß sind oder den Hirnstamm komprimieren, um so das umliegende Gewebe optimal zu schonen. Vestibularisschwannome können auch einer Einzeitbestrahlung zugeführt werden. Bei der Einzeitbestrahlung werden hohe Raten rezidivfreien Überlebens erreicht. Kondziolka et al. fanden heraus, dass bei Patienten mit Tumoren unter 3 cm Durchmesser ein besserer Erhalt des Hörvermögens und ein geringeres Risiko für Fazialisschwächen als bei einem mikrochirurgischen Eingriff vorliegt. Bei einer Dosisreduktion von 20 Gy bis 30 Gy auf 15 Gy bis 20 Gy sank die Wahrscheinlichkeit einer Fazialisschwäche auf unter fünf Prozent (Kondziolka et al. 1998).

Hypophysenadenome werden seit jeher mit transspenoidaler Resektion behandelt (Pollock, 2009). Fraktionierte stereotaktische Bestrahlung wird klassischerweise bei großen, hormonell inaktiven Adenomen genutzt. Bei einer Kombination von mikrochirurgischer Resektion und postoperativer Bestrahlung können die Rezidivraten von ca. 40 Prozent bei alleiniger Operation auf sechs Prozent gesenkt werden (Breen et al. 1998; Marcou und Plowman, 2000).

Die Einzeitbestrahlung von Hypophysenadenomen wird immer noch diskutiert, schon aufgrund der engen räumlichen Beziehung zu den Strukturen des Sehapparates inklusive des Chiasma opticum, dessen Toleranzdosis bei Einzeitbestrahlung 8 Gy liegt. Daher werden Einzeitbestrahlungen nur bei Tumoren, die nicht den Nervus opticus oder das Chiasma opticum verdrängen, eingesetzt. Studien mit Patienten, die an hormoninaktiven Adenomen mit stereotaktischer Bestrahlung behandelt wurden, zeigten Tumorkontrollraten von 93 bis 97 Prozent (Mokry et al., 1999; Pollock et al., 2003; Sheehan et al., 2002).

Bei hormonaktiven, operablen Tumoren stellt die stereotaktische Bestrahlung keine Alternative zur mikrochirurgischen Resektion dar, denn bei hormonaktiven Adenomen werden nur Verringerungen der Hormonspiegel von 10 bis 30 Prozent pro Jahr erreicht. Zusätzlich sind Hypophysenunterfunktionen eine der häufigsten Nebenwirkungen nach stereotaktischer Bestrahlung und kommen in bis zu 66 Prozent der Fälle nach stereotaktischer Bestrahlung vor (Høybye et al. 2001).

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, die klinischen Ergebnisse nach stereotaktischer Bestrahlung am modifizierten Linearbeschleuniger bei 273 Patienten, die an der Universität zu Lübeck zwischen 1998 bis 2008 bestrahlt wurden, darzustellen. Dazu wurden zwei Gruppen von Patienten gebildet, die unabhängig voneinander ausgewertet wurden. Die erste Gruppe umfasste 170 Patienten mit malignen Tumorerkrankungen und die zweite Gruppe 103 Patienten mit benignen Tumorerkrankungen. Die zentralen Aspekte, die dabei untersucht wurden, waren:

- die mediane Überlebenszeit nach stereotaktischer Bestrahlung
- die lokale Tumorkontrolle an der behandelten Stelle, die Tumorkontrolle im gesamten ZNS und die entsprechenden rezidivfreien Überlebenszeiten
- die Einflussfaktoren der Überlebenszeit und der rezidivfreien Überlebenszeiten
- der Einfluss einer radiologisch nachgewiesenen Tumornekrose auf Überlebenszeit und Tumorkontrolle
- die Nebenwirkungen nach stereotaktischer Bestrahlung und das Ergebnis der Behandlung im Hinblick auf eine krankheitsbedingte Symptomatik

Ein besonderer Aspekt der vorliegenden Studie war die Aufnahme sämtlicher Patienten, die im Zeitraum von 1998 bis 2008 an der Universität zu Lübeck stereotaktisch bestrahlt wurden. Somit war es möglich, eine epidemiologisch-klinische Analyse aller Patienten, die einer stereotaktischen Bestrahlung zugeführt wurden, durchzuführen.

Eine wichtige Fragestellung der Studie war auch, ob sich eine radiologisch nachgewiesene spontane Nekrose sowohl bei Hirnmetastasen als auch bei primären Hirntumoren auf die Überlebenszeit, die lokale Tumorkontrolle oder die Tumorkontrolle im ZNS auswirkt. Bisher existieren nur wenige Studien, die die Auswirkung der Tumornekrose bei stereotaktischer Bestrahlung untersucht haben, obwohl aus der Literatur schon seit langem die Auswirkungen von Hypoxie auf die Strahlensensibilität bekannt sind. Diese Studie untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen spontaner Tumornekrose und Tumorkontrolle oder Überlebenszeit bei stereotaktischer Bestrahlung besteht.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 1998 bis 2008 wurden an der Klinik für Strahlentherapie der Universität zu Lübeck insgesamt 273 Patienten mit einer stereotaktischen Bestrahlung behandelt. Die Daten dieser 273 Patienten wurden in dieser Arbeit retrospektiv ausgewertet. Die Untersuchung wurde der Ethikkommission der Universität zu Lübeck angezeigt und genehmigt.

Die Patienten wurden in Abhängigkeit von der Art der Tumorerkrankung in zwei Gruppen unterteilt; beide Gruppen wurden unabhängig voneinander ausgewertet. Die erste Gruppe enthielt 170 Patienten mit malignen Tumoren, also Hirnmetastasen oder malignen Hirntumoren. Die zweite Gruppe enthielt 103 Patienten mit benignen ZNS-Tumoren.

2.2 Stereotaktische Strahlentherapie und Strahlenchirurgie

Begriffsdefinitionen

Die stereotaktische Bestrahlung ist eine hochpräzise Anwendung von Photonenstrahlung, basierend auf modernen dreidimensionalen, konformalen Planungssystemen. Der Begriff „Stereotaxie“ bedeutet dabei, dass die Lokalisation des Zielvolumens im Patienten mit Hilfe eines externen Koordinatensystems erfolgt (ähnlich der stereotaktischen Verfahren in der Neurochirurgie oder Radiologie). Zum Zeitpunkt der Entwicklung der stereotaktischen Bestrahlung vor etwa 20-25 Jahren war dieses Verfahren am besten geeignet, um Zielvolumina präzise zu lokalisieren, weil zum damaligen Zeitpunkt keine ausreichend genaue Bildgebung am Bestrahlungsgerät verfügbar war. Stereotaktische Bestrahlung beschreibt also eine Technik der Präzisionsbestrahlung.

Unter strahlenbiologischen Gesichtspunkten können im Wesentlichen zwei Formen von stereotaktischer Bestrahlung unterschieden werden.

Die **Radiochirurgie** (stereotaktische Radiochirurgie, stereotactic radiosurgery, SRS) ist eine Bestrahlung mit einer einzigen, hohen Strahlendosis von ca. 20 Gy bis 25 Gy (Ein-

zeitbestrahlung), die das Gewebe im Zielvolumen durch Erzeugen einer Nekrose mittelfristig absterben lässt. Vor allem Metastasen, aber auch arteriovenöse Malformationen, werden mit Einzeitbestrahlung behandelt. Die Radiochirurgie kann in bestimmten Fällen die offene Operation ersetzen.

Bei der **fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie (FSRT)** wird die Stereotaxie zur Optimierung der Lagerungs- und Applikationsgenauigkeit verwendet. Die Strahlentherapie wird aber in üblicher (d.h. konventioneller) Fraktionierung verabreicht, d.h. die Gesamtdosis (meistens 50 bis 60 Gy) wird in täglichen Einzeldosen von 1,8 bis 2 Gy appliziert. Die fraktionierte stereotaktische Bestrahlung kombiniert die biologischen Vorteile der kleineren Einzeldosen mit der Präzision, die die stereotaktische Bestrahlung bietet. Dieses Vorgehen wird vor allem bei gutartigen Tumoren wie Meningeomen, Akustikusneurinomen oder Hypophysenadenomen gewählt, wenn das Zielvolumen in unmittelbarer Nachbarschaft zu kritischen Strukturen (z.B. Nervus opticus) liegt.

Bestrahlungsplanung

Voraussetzungen einer stereotaktischen Bestrahlung sind eine hohe Genauigkeit des Linearbeschleunigers und die präzise Lagerung des Patienten, da sich die Position der Zielvolumina an einem äußeren, den Patienten umgebenden Koordinatensystem orientiert. Die Lagerung des Patienten erfolgt entweder mit Hilfe eines festen Rings (wie bei einem stereotaktischen Eingriff in der Neurochirurgie) oder einer patientenindividuellen thermoplastischen Kopfmaske, die im Wasserbad erwärmt und danach an den Kopf anmodelliert wird (siehe Abb.1). Der feste Ring bzw. die Kopfmaske fixieren den Kopf an dem Bestrahlungstisch. Die Lokalisierungsbox (Lokalisator) liefert das externe Koordinatensystem, mit dem später im Planungssystem die Lokalisation des Tumors relativ zum Koordinatensystem detektiert werden kann.

Grundlage der Bestrahlungsplanung ist ein 3D-Datensatz, der in der Computertomografie (CT) mit dem Patienten im Ringsystem oder der Maske und angelegtem stereotaktischen Lokalisator erzeugt wird. Die Daten aus CT- und Magnetresonanztomographie (MRT)-Bildern werden im 3D-Planungssystem miteinander fusioniert und es werden schichtweise die Zielvolumina und Risikoorgane im Bestrahlungsplan eingezeichnet. Das klinische

Zielvolumen (CTV, Clinical Target Volume) umfasst den Tumor und ggf. das darum liegende, nicht detektierbare, mikroskopische Tumorgewebe; bei stereotaktischen Bestrahlungen wird fast immer nur der makroskopisch sichtbare Tumor als CTV konturiert. Das Planungszielvolumen (Planning Target Volume) umfasst das CTV und einen Sicherheitsabstand, der den Positionierungsfehler bei der Bestrahlung (z.B. durch ungenaue Position des Patienten oder Organbewegungen) berücksichtigt. Bei stereotaktischen Bestrahlungen wird im Regelfall ein Sicherheitsabstand von 1-2 mm verwendet.

Der Zielpunkt des Patienten wird mit Hilfe eines Zielsystems, das aus einem Laserfadenkreuz besteht, mit dem Isozentrum der Bestrahlungseinheit in Übereinstimmung gebracht. Das Isozentrum wird durch den Schnittpunkt der Rotationsachsen von Gantry, Kollimator und Bestrahlungstisch gebildet.

Mit Hilfe der stereotaktischen Koordinaten ist eine genau lokalisierte, hochkonformale Bestrahlung von kleinen Volumina möglich. Außerdem wird ein steiler Dosisabfall am Rande des PTV erreicht. Dieser Dosisabfall schont bestmöglich das umliegende gesunde Hirngewebe. Die hohe Dosiskonzentration wird erreicht, indem mehrere Einstrahlrichtungen verwendet werden. Es werden statische, rotierende und bzw. oder dynamische Bestrahlungsfelder verwendet. Die Anpassung der Bestrahlungsfelder an das PTV kann über verschiedene Blendungsvorrichtungen vorgenommen werden. Diese Vorrichtungen bestehen aus individuellen Absorbern und bzw. oder Multi-Leaf-Kollimatoren. Multi-Leaf-Kollimatoren sind computergestützte Individualblenden aus 80 bis 120 parallel verlaufenden Lamellen, die meist aus Wolfram bestehen.

Lübecker Technik der stereotaktischen Strahlentherapie

An der Klinik für Strahlentherapie der Universität zu Lübeck wurde die stereotaktische Bestrahlung im Jahr 1998 eingeführt. Alle Patienten wurden an einem Linearbeschleuniger Clinac 2100 C (Fa. Varian) behandelt. Dieser erzeugt hochenergetische Photonenstrahlung im Megavoltbereich (6 oder 18 MV). Für die stereotaktischen Bestrahlungen wurde im Regelfall eine Strahlenenergie von 6 MV verwendet.

Für die stereotaktischen Behandlungen wurde das System der Fa. BrainLab eingesetzt. Zur Fixation wurden bei Einzeitbestrahlungen sowohl „blutige“ Fixierungen mit einem Ring-

system als auch die non-invasive Maskentechnik verwendet. In den letzten Jahren hat sich auch bei Metastasen zunehmend die non-invasive Fixierung durchgesetzt. Eine fraktionierte stereotaktische Bestrahlung erfolgte immer in Maskentechnik. Als Planungssystem wurde BrainScan (BrainLAB GmbH) verwendet. Alle Patienten wurden mit der „dynamic-arc-Technik“ behandelt, d.h. das Zielvolumen wurde jeweils mit mehreren (meistens drei bis vier) Rotationsfeldern bestrahlt. Dabei wurde das Strahlenfeld während der Rotation durch den Einsatz eines Mikro-Multi-Leaf-Kollimators (Fa. BrainLab) jeweils an die individuelle Konfiguration des Zielvolumens angepasst.

Eingesetzte Fraktionierungsschemata

Die üblichen Fraktionsschemata waren bei Hirnmetastasen und malignen Schädeln Tumoren die Einzeitbestrahlung (n=142) mit 15 bis 27 Gy, wobei die mediane Gesamtdosis 24 Gy betrug. Die Dosierung erfolgte dabei auf das Isozentrum. Wenn zeitnah eine Ganzhirnbestrahlung erfolgte, wurde die typische Einzeldosis von ca. 25 Gy reduziert. 28 Patienten erhielten eine hypofraktionierte Bestrahlung mit drei bis sechs Fraktionen und Einzeldosen bis zu 12 Gy.

Von 103 Patienten mit benignen ZNS-Tumoren erhielten 99 eine fraktionierte stereotaktische Bestrahlung mit konventionellen Fraktionsdosen (1,8 oder 2,0 Gy). Die mediane Gesamtdosis betrug hierbei 52 Gy. Vier Patienten wurden mit hypofraktionierten Regimen behandelt.

2.3 Datenerhebung

Es wurden in erster Linie Daten aus Patientenakten gewonnen. Zusätzlich wurden auch Hausärzte und Fachärzte der Patienten zur Gewinnung von Daten, vor allem der Überlebenszeit und Tumorkontrolle, befragt. Die Überlebenszeiten von Patienten mit malignen Tumoren wurden durch eine Anfrage beim Krebsregister Schleswig-Holstein, an das alle Patienten der Klinik gemeldet worden waren, ermittelt. Für alle verstorbenen Patienten wurden die im Krebsregister vorhandenen Informationen über das Todesdatum von der Vertrauensstelle mitgeteilt. Auf diese Weise waren die Daten zur Überlebenszeit bei den malignen Tumoren zuverlässig.

Nachbeobachtung

Am Ende der Nachbeobachtungszeit (01.09.2009) waren bei den 170 Patienten mit Metastasen oder malignen Schädeltumoren 127 Patienten verstorben, 16 lebten noch und 27 Patienten waren nicht auffindbar. Aus diesem Patientenkollektiv konnte bei 51 Patienten die Tumorkontrolle nicht ermittelt werden.

Patienten mit benignen ZNS-Tumoren wurden nach sechs und zwölf Monaten und danach jährlich nachbeobachtet. Zwölf Patienten konnten dabei nicht nachbeobachtet werden; von diesen zwölf Patienten waren drei Patienten verstorben. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug bei den Patienten mit Metastasen oder malignen Schädeltumoren 12,9 Monate, bei Patienten mit benignen Schädeltumoren 26,4 Monate.

2.4 Endpunkte der Studie und Auswertung

Die Endpunkte der Studie waren bei Patienten mit Hirnmetastasen und malignen Schädeltumoren vor allem die Überlebenszeit und die Tumorkontrolle im Gehirn. Dabei wurde, wie in der Literatur zu diesem Thema üblich, unterschieden zwischen der lokalen rezidivfreien Überlebenszeit (als lokales Rezidiv wurde ein Progress der bestrahlten Läsion, bezogen auf die gesamte Nachbeobachtungszeit, definiert) und der Überlebenszeit ohne ZNS-Rezidiv (dabei wurden Rezidive im ZNS außerhalb des bestrahlten Volumens berücksichtigt). Der Überlebenszeitraum begann am ersten Tag der Bestrahlung und endete mit dem Tod des Patienten bzw. mit dem radiologischen Nachweis eines Rezidivs. Der

Progress einer Metastase musste durch eine zerebrale Computertomographie (CCT) oder Magnetresonanztomographie (cMRT) nachgewiesen werden. In der Gruppe der Patienten mit benignen Schädeln Tumoren wurde die progressionsfreie Überlebenszeit untersucht. Auch in dieser Gruppe wurde als Progress eine Größenzunahme der Läsion im CCT oder cMRT definiert.

Ferner wurden auch die Nebenwirkungen der Bestrahlung und die Veränderung der Symptomatik in beiden Gruppen untersucht. Es wurde zwischen diskreten, gravierenden oder keinen Nebenwirkungen unterschieden. Dabei konnten diskrete Nebenwirkungen zum Beispiel Kopfschmerzen, Müdigkeit, ein radiologisch nachgewiesenes Ödem ohne klinische Beschwerden oder eine kurzzeitige Verschlechterung der Symptome sein. Eine umschriebene passagere Alopezie im Bestrahlungsgebiet wurde nicht als Nebenwirkung klassifiziert.

Es wurde zwischen Verbesserung, Persistenz oder Verschlechterung der Symptomatik nach stereotaktischer Bestrahlung unterschieden. Diese Veränderung der Symptomatik wurde durch Befragung der Patienten erfasst.

Tumornekrose

Eine besondere Fragestellung der Studie war, ob sich eine Nekrose im bestrahlten Tumorgebiet auf die Überlebenszeit, die lokale Tumorkontrolle oder die Tumorkontrolle im ZNS auswirkt. Die Tumornekrose wurde dabei im CCT oder cMRT dargestellt. Tumornekrose wurde definiert als ein Bereich im Tumor, der zentral nicht versorgt wurde und randständig eine ring- oder girlandenförmige Kontrastmittelaufnahme zeigte. Die cMRT und CCT Bilder wurden durch verschiedene Radiologen an einer Siemens PACS Station befundet. Die Untersuchung wurde, da es sich um eine retrospektive Analyse von Patientendaten handelt, nicht verblindet.

Prognosefaktoren

Es wurden verschiedene mögliche Prognosefaktoren und deren Einfluss auf die Endpunkte untersucht. Diese Prognosefaktoren waren in der Gruppe der Patienten mit Metastasen und malignen Schädeln Tumoren das Alter, die Lokalisation der Metastase (frontal, temporal, okzipital, parietal, Kleinhirn, Hirnstamm, Basalganglien, Zwischenhirn, andere Lokalisation), die Anzahl der Hirnmetastasen, eine Tumornekrose, die CCT oder cMRT radiologisch

nachgewiesen werden musste, der Karnofsky-Index (KPS), die recursive partitioning analysis (RPA) Klasse, die Gesamtdosis in Gray (Gy), das Geschlecht, eine Symptomverbesserung, der Status des Primärtumors (aktiv oder kontrolliert), das in den Bestrahlungsplänen berechnete Volumen des Tumors, die Anzahl der von Fernmetastasen betroffenen Organsysteme, eine zusätzliche Ganzhirnbestrahlung (GHB), die Art des Primärtumors (Lungenkarzinom, Mammakarzinom, Melanom, Nierenkarzinom, Kolonkarzinom, Ovarialkarzinom, Uteruskarzinom, Seminom, Prostatakarzinom, Schilddrüsenkarzinom, Schädeltumor, HNO Tumoren) und ob vorher eine Chemotherapie, Operation und bzw. oder eine Bestrahlung des Primärtumors stattfand.

Die Prognosefaktoren der rezidivfreien Überlebenszeit, die in der Gruppe der Patienten mit benignen Schädeltumoren untersucht wurden, waren der World Health Organisation (WHO) Grad des Tumors, die Gesamtdosis, das in den Bestrahlungsplänen berechnete Volumen des Tumors, eine Tumornekrose, die CCT oder MRT radiologisch nachgewiesen werden musste, das Alter, die Art des Tumors, der KPS, eine Symptomverbesserung, eine vorherige Operation des Tumors bzw. ob mehrere Operationen (mehr als eine Operation) vor der Bestrahlung durchgeführt wurden und ob vor Beginn der Bestrahlung Symptome vorhanden waren.

Statistische Methoden

Die Berechnung der Kurven der Überlebenszeiten bzw. der rezidivfreien Überlebenszeiten wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die Kaplan-Meier-Methode wird bei Überlebenszeitanalysen angewandt, in denen nicht alle Patienten der gesamten Testdauer ausgesetzt oder Nachbeobachtungszeiten inkomplett sind.

Die möglichen Prognosefaktoren der Überlebenszeiten wurden zunächst in Form einer Cox-Regressionsanalyse untersucht. Das Cox-Regressionsmodell wird eingesetzt, wenn der Effekt mehrerer Einflussgrößen auf eine Variable zu untersuchen ist. Die Zielvariable war in dieser Studie die Überlebenszeit bzw. die rezidivfreie Überlebenszeit. Zunächst wurde eine univariate Analyse mit allen Prognosefaktoren durchgeführt. Die in der univariaten Analyse signifikanten ($p < 0,05$) Prognosefaktoren und jene Faktoren, die deutlich richtungsweisend ($p \leq 0,08$) waren, wurden in die multiple Cox-Regressionsanalyse einge-

geschlossen. Die multiple Cox-Regressionsanalyse berücksichtigt die Einflüsse der Prognosefaktoren aufeinander, so dass signifikante Faktoren ($p < 0,05$) als unabhängig anzuerkennen sind. Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics 16.0.

3 Ergebnisse

3.1 Metastasen und maligne Schädeltumoren

3.1.1 Patientencharakteristika

Es handelte sich um 170 Patienten, von denen die meisten (N=151) wegen sekundärer Hirntumoren und ein kleinerer Anteil (N=19) wegen primärer Hirntumoren behandelt wurden. In den Tabellen 1 und 2 sind die wichtigsten Charakteristika der Tumoren (Tabelle 1) und der Patienten (Tabelle 2) dargestellt.

Histologischer Tumortyp	Anzahl	Prozent
Hirnmetastasen	151	89
davon Primärtumor Lungenkarzinom	78	45
Mammakarzinom	22	12
Melanom	16	9
Nierenkarzinom	13	7
Kolonkarzinom	11	6
Ovarialkarzinom und Uteruskarzinom	4	-
Primärtumor unbekannt (CUP)	3	-
andere Primärtumoren (Seminom, Prostata-Ca, follikuläres Schilddrüsen-Ca, AML)	4	-
Primäre Schädeltumoren	19	11
Glioblastom	6	-
HNO-Karzinom	6	-
atypischer Teratoid/Rhabdoidtumor	2	-
andere Tumoren (Ependymom, Neuroblastom, Oligodendrogliom, Neurofibrosarkom, Hämangioperizytom)	5	-

Tabelle 1: Anzahl der bestrahlten Metastasen oder malignen Tumoren

Parameter		Wert	Prozent
Altersdurchschnitt		57,2 Jahre	-
Medianes Tumervolumen		5,6 cm ³ (0,05 bis 107 cm ³)	-
Durchschnittliche Gesamtdosis		23,8 Gy	-
Tumornekrose vorhanden		93	54
Extrazerebrale Erkrankung	aktiv	123	72
	kontrolliert	46	27
RPA-Klasse	I	21	12
	II	134	78
	III	15	8
Karnofsky-Index (KPS)	median	-	80
	≥90%	99	59
	<90%	71	41
Anzahl der bestrahlten Metastasen	1	121	71
	2-3	46	27
	4-6	2	1
Ganzhirnbestrahlung erhalten		80	47
Vorausgegangene onkologische Therapie	Chemotherapie	131	77
	Strahlentherapie	74	43
	Operation	111	64
Lokalisation der bestrahlten Metastase	Kleinhirn	15	9
	Zwischenhirn	5	3
	Hirnstamm	3	2
	frontal	52	30
	parietal	35	21
	okzipital	16	10
	temporal	20	12
	Basalganglien	5	3
	andere	19	11

Tabelle 2: Patientencharakteristika bei Metastasen und malignen Schädeltumoren

3.1.2 Gesamtüberleben

Die mediane Nachbeobachtungszeit bei den Patienten mit Metastasen oder malignen Schädeltumoren betrug 12,9 Monate (Spannweite von 0,16 bis 124 Monate). Es wurden eine mediane Überlebenszeit von 7,2 Monaten und eine durchschnittliche Überlebenszeit von 16,1 Monaten erzielt (Spannweite 0,16 bis 88,6 Monaten). Nach sechs und zwölf Monaten lebten noch 56 % und 38 % der Patienten. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 0,4 %. Während der Nachbeobachtungszeit starben 127 der 170 Patienten. 16 Patienten lebten zum Zeitpunkt der Auswertung noch, und bei 27 Patienten konnte nicht ermittelt werden, ob diese noch lebten. In Abbildung 1 ist das Gesamtüberleben dargestellt.

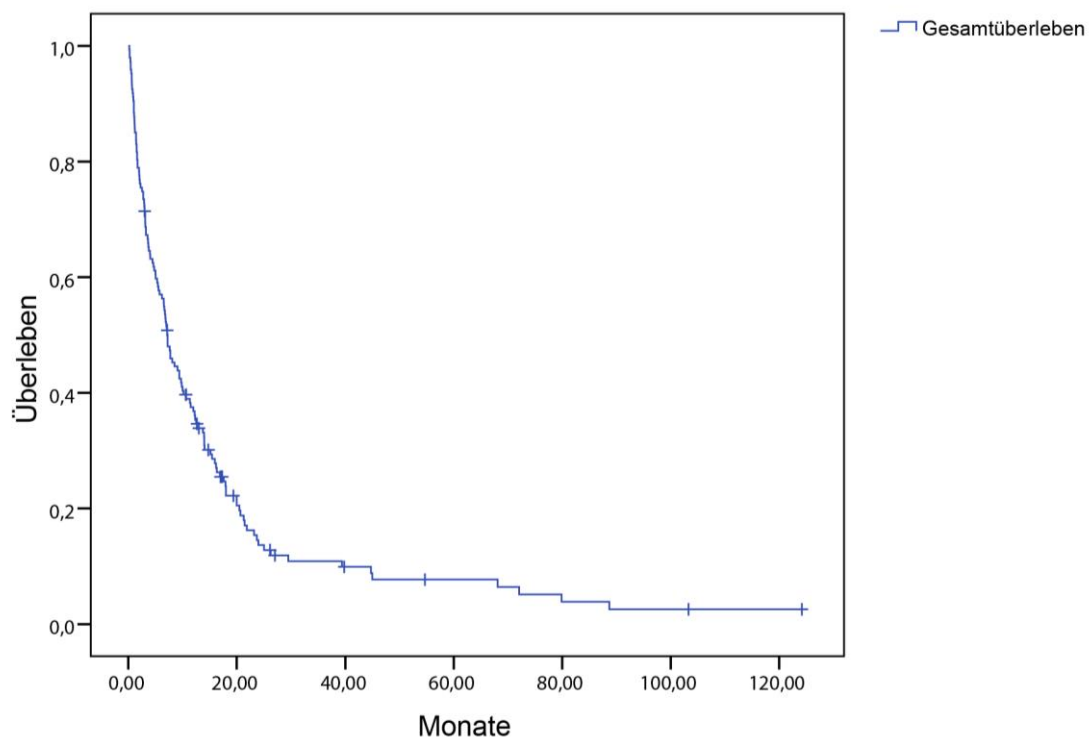


Abbildung 1: Überlebenszeit, dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve

3.1.3 Univariate Analyse

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse wurde der Einfluss mehrerer Prognosefaktoren auf die Überlebenszeit untersucht. Auf den nächsten Seiten sind die Ergebnisse der univariaten Analyse näher ausgeführt.

Alter

Das Alter und die Aufteilung in Altersgruppen (1.Gruppe: 0-50 Jahre; 2.Gruppe: 51-60 Jahre; 3.Gruppe: 61-70 Jahre; 4.Gruppe: >70 Jahre) hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,004$ bzw. $0,006$). Die mediane Überlebenszeit betrug 8,1 Monate in der Gruppe der bis 50-jährigen Patienten, 9,3 Monate in der Gruppe der 51- bis 60-jährigen Patienten, 7,2 Monate in der Gruppe der 61- bis 70-jährigen Patienten und 3,7 Monate in der Gruppe der über siebenzig jährigen Patienten. Abbildung 2 stellt der Einfluss des Alters auf das Überleben dar.

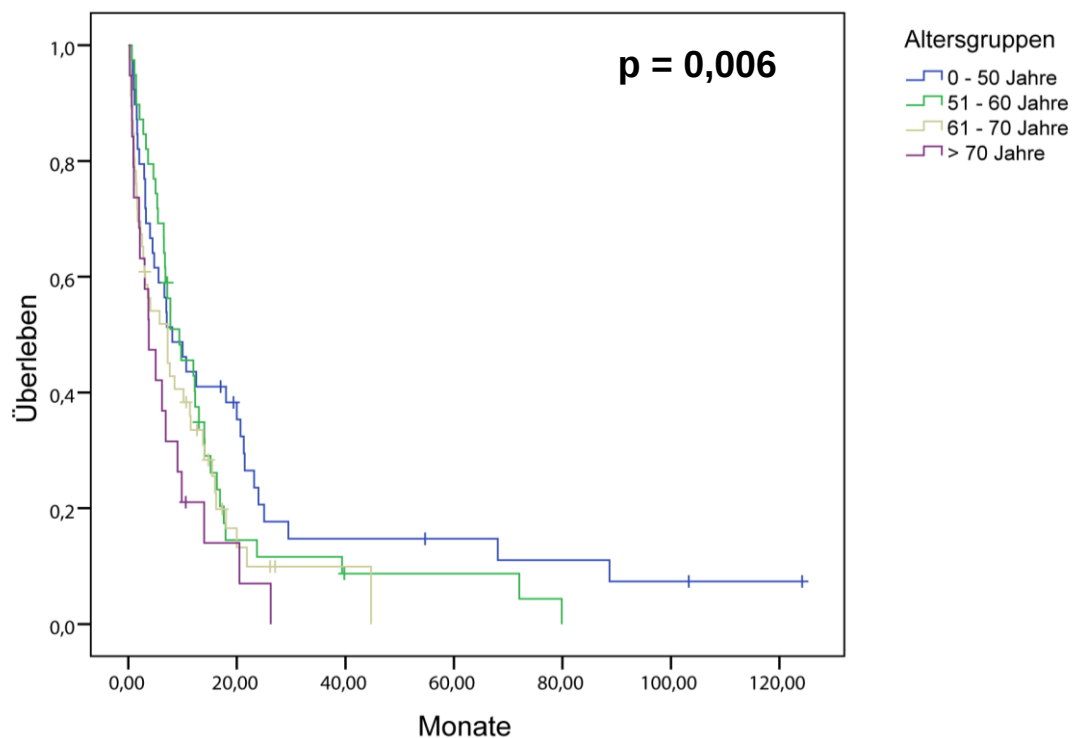


Abbildung 2: Überlebenszeit in verschiedenen Altersgruppen, berechnet nach der Kaplan-Meier-Methode

Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index der Patienten hatte einen signifikanten Einfluss ($p=0,0001$) auf die Überlebenszeit der Patienten. Zusätzlich wurden alle Patienten nach ihrem KPS in zwei Gruppen unterteilt ($KPS \geq 90$ und $KPS < 90$). Auch diese Gruppeneinteilung hatte eine signifikante ($p=0,0001$) prognostische Aussage. Patienten mit einem Karnofsky-Index über oder gleich 90 überlebten im Median 14 Monate, während Patienten mit einem Karnofsky-Index unter 90 nur eine mediane Überlebenszeit von 4,7 Monaten hatten. Abbildung 3 stellt den Zusammenhang zwischen KPS und Überlebenszeit dar.

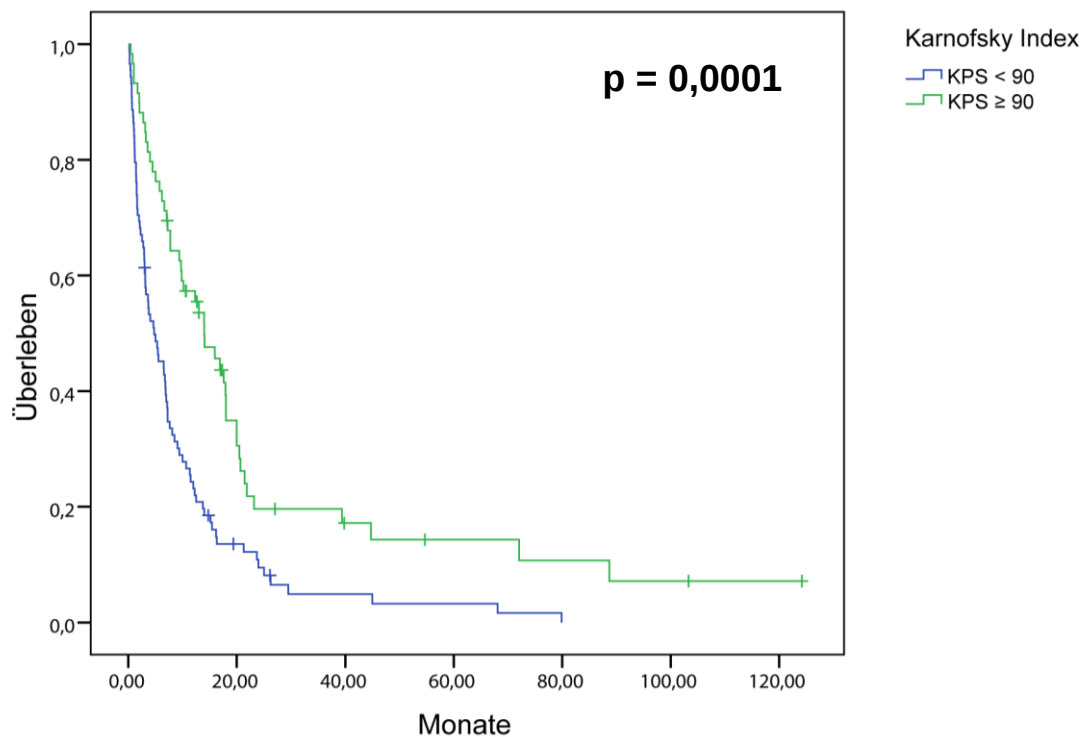


Abbildung 3: Überlebenszeit abhängig vom Karnofsky Index ($KPS < 90$ oder $KPS \geq 90$), berechnet nach der Kaplan-Meier-Methode

RPA-Klasse

Zur besseren Abschätzung der Prognose wurden Patienten mit Gehirnmetastasen oft nach der von der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) verwendeten Klassifizierung (RPA-Klassen, recursive partitioning analysis) in drei Gruppen eingeteilt. RPA-Klasse 1 enthält Patienten mit einem KPS >70, Alter <65 Jahren und einem systemisch kontrollierten Krankheitsstatus bzw. keiner weiteren extrakraniellen Metastasen. Die RPA-Klasse 3 beinhaltet Patienten mit einem KPS <70, Alter >65 Jahren und einem systemisch nicht kontrollierten Krankheitsstatus bzw. weiterer extrakranieller Metastasen. Die RPA-Klasse 2 beinhaltet alle restlichen Patienten. Die RPA-Klasse stellte sich als signifikanter Einflussfaktor ($p=0,001$) für die Überlebenszeit heraus. Abbildung 4 stellt den Zusammenhang zwischen RPA-Klasse und Überlebenszeit dar.

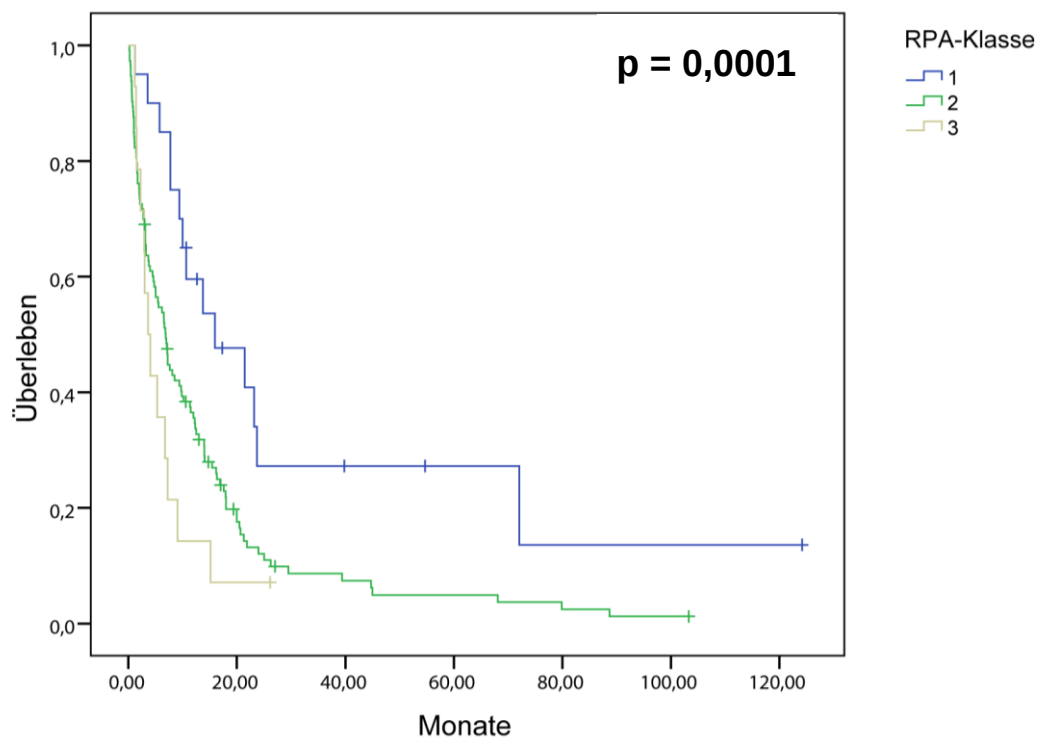


Abbildung 4: Überlebenszeit abhängig von der RPA-Klasse, berechnet nach der Kaplan-Meier-Methode

Lokalisation

Die Lokalisation der Metastase oder des Tumors hatte einen signifikanten Einfluss ($p=0,007$) auf die Überlebenszeit der Patienten. Unterschieden wurden folgende Regionen: Großhirn (frontal, parietal, okzipital, temporal), Kleinhirn, Zwischenhirn, Hirnstamm, Basalganglien oder an anderer Stelle. Bei der Bestrahlung mehrerer Metastasen wurde die Lokalisation der Metastase mit dem größten Volumen gewählt. Nach der Lokalisation der Läsion wurden drei Patientengruppen gebildet. In die erste Gruppe wurden Patienten mit einer Läsion im Kleinhirn, in die zweite Gruppe Patienten mit einer Läsion im frontalen, okzipitalen, temporalen oder parietalen Großhirn und in die dritte Gruppe Patienten mit einer Läsion in den Basalganglien, im Hirnstamm oder Zwischenhirn eingeschlossen. Auch diese Gruppen hatten mit einem p-Wert von 0,001 eine signifikant unterschiedliche Überlebenszeit.

Die mediane Überlebenszeit in der ersten Gruppe betrug 13,9 Monate, in der zweiten Gruppe 7 Monate und in der dritten Gruppe 1,4 Monate. Abbildung 5 stellt die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastase im Gehirn dar.

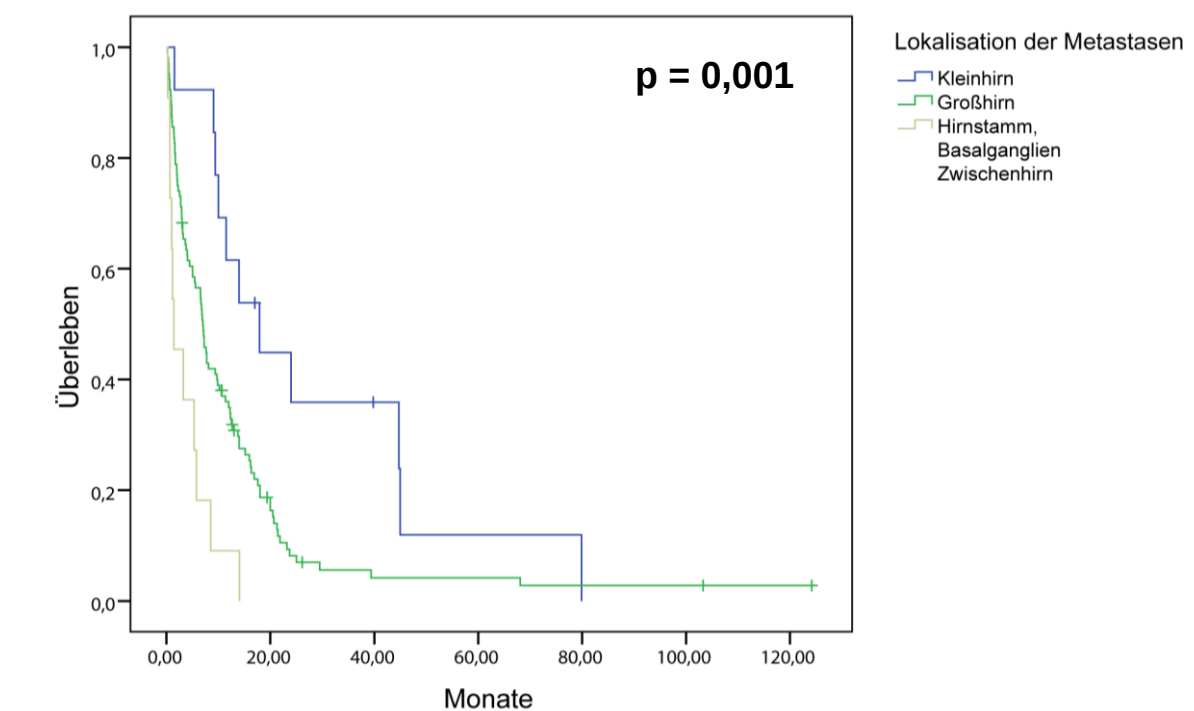


Abbildung 5: Überlebenszeit abhängig von der Lokalisation der Metastase im Gehirn, berechnet nach der Kaplan-Meier-Methode

Anzahl der Metastasen

Die Anzahl der Metastasen im Gehirn hatte einen signifikanten ($p=0,02$) Einfluss auf die Überlebenszeit. Nach Anzahl der Metastasen im Gehirn wurden drei Gruppen gebildet. Die erste Gruppe hatte keine Metastasen im Gehirn, was vor allem bei primären malignen Hirntumoren der Fall war. Die zweite Gruppe hatte eine oder zwei Metastasen im Gehirn, die dritte Gruppe hatte drei oder mehr als drei Metastasen. Die drei Gruppen hatten einen signifikanten Einfluss ($p=0,05$) auf die Überlebenszeit, wobei die mediane Überlebenszeit in der ersten Gruppe 26,2 Monate, in der zweiten Gruppe 7,0 Monate und in der dritten Gruppe 6,7 Monate war. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten aus Gruppe zwei und drei ($p=0,5$).

Gesamtdosis

Die Gesamtdosis der Bestrahlung zeigte zunächst einen signifikanten p-Wert von 0,002, wobei sich nach einer Trennung in Einzeitbestrahlung ($p=0,1$) und fraktionierte Bestrahlung ($p=1,4$) dieser signifikante Einfluss nicht mehr nachweisen ließ. Folglich hat die Gesamtdosis keinen Einfluss auf die Überlebenszeit.

Tumornekrose

Eine radiologisch nachgewiesene Nekrose der zu bestrahlenden Läsion zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit in der univariaten Analyse, aber einen Trend ($p=0,08$), der sich in der multiplen Analyse bestätigt ($p=0,01$). Die mediane Überlebenszeit der Patienten ohne Tumornekrose betrug 7,7 Monate. Patienten mit einer Tumornekrose hatten eine mediane Überlebenszeit von 6,9 Monaten.

In einer Subgruppenanalyse der 151 Patienten, die ausschließlich an Hirnmetastasen bestrahlt wurden, lies sich der signifikante Einfluss von Tumornekrose auf die Überlebenszeit in der multiplen Analyse auch nachweisen ($p=0,001$). In dieser Gruppe war bei 83 Patienten eine Tumornekrose in der bestrahlten Metastase vorhanden. Die Patienten mit bzw. ohne Tumornekrose unterschieden sich nicht bezüglich ihrer Charakteristika mit Ausnahme des Volumens der Metastase, das bei Patienten mit Tumornekrose größer war ($6,7 \text{ cm}^3$ gegenüber $3,2 \text{ cm}^3$). Der Effekt von Tumornekrose auf die Überlebenszeit konnte auch für kleinere Tumoren unter $3,5 \text{ cm}^3$ nachgewiesen werden ($p=0,03$).

Der Zusammenhang zwischen Tumornekrose und Überlebenszeit ist in Abbildung 6 dargestellt.

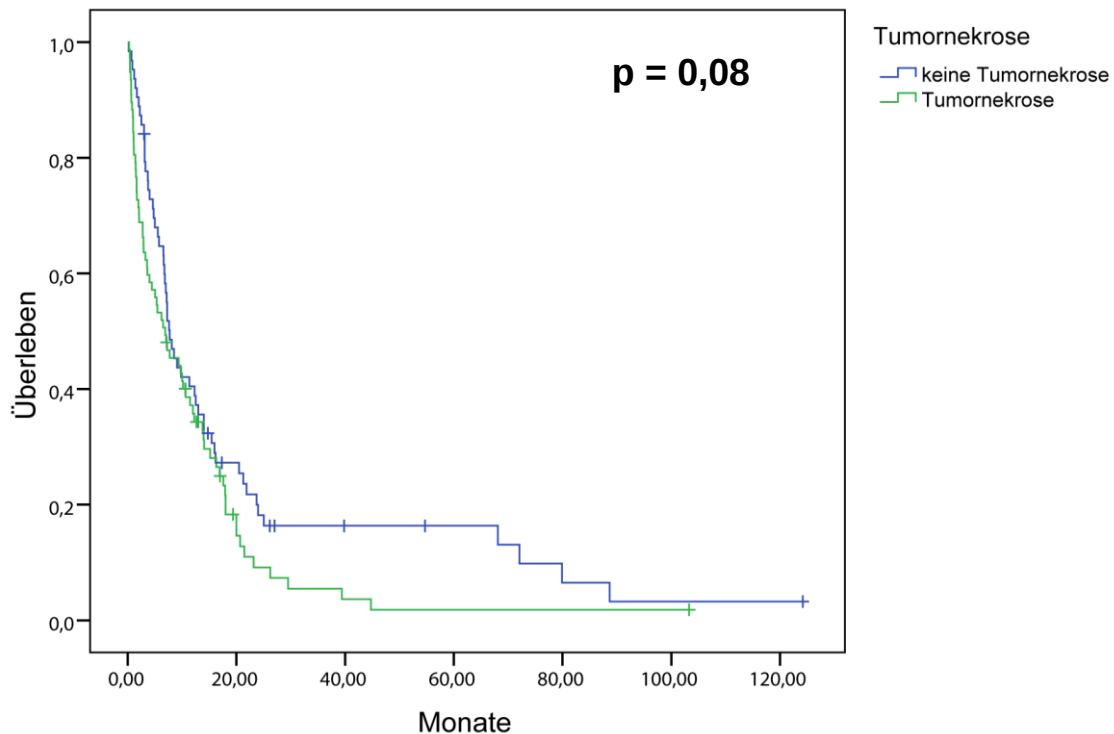


Abbildung 6: Einfluss von Tumornekrose auf die Überlebenszeit, berechnet nach der Kaplan-Meier-Methode

Andere Einflussfaktoren

Die folgenden Faktoren hatten keinen signifikanten Einfluss ($p > 0,05$) auf die Überlebenszeit: das Geschlecht, eine Symptomverbesserung, der Status des Primärtumors (aktiv oder kontrolliert), das Volumen des bestrahlten Tumors bzw. der Metastase, die Anzahl der von Fernmetastasen betroffenen Organsysteme, eine zusätzliche Ganzhirnbestrahlung, die Art des Primärtumors und ob vorher eine Chemotherapie, Operation und bzw. oder eine Bestrahlung des Primärtumors durchgeführt wurde.

3.1.4 Multiple Analyse

Die Prognosefaktoren, die sich in der univariaten Analyse als signifikant herausstellten, und jene Faktoren, die deutlich richtungweisend ($p \leq 0,1$) waren, wurden in die multiple Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen. Bei diesen Faktoren handelte es sich um das Alter und die Altersgruppen, die Lokalisation der Läsion, die Anzahl der Metastasen im ZNS, eine Tumornekrose, der KPS und die KPS-Gruppen, die RPA-Klasse und die Gesamtdosis der Bestrahlung. In der multiplen Cox-Regressionsanalyse waren immer noch das Alter ($p=0,004$), die Lokalisation der Läsion ($p=0,03$), eine Tumornekrose ($p=0,01$) und der Karnofsky Index signifikante Einflussfaktoren der Überlebenszeit. In der Tabelle 3 sind die p-Werte aus der univariaten und multiplen Analyse zusammengefasst.

Prognosefaktor	p-Wert	
	univariat	multiple
Alter	0,004	0,004
Altersgruppen	0,006	0,7
KPS	0,0001	0,0001
KPS Gruppen	0,0001	0,18
RPA-Klasse	0,001	0,51
Lokalisation des Tumors	0,007	0,03
Anzahl der Metastasen	0,02	0,01
Gesamtdosis	0,002	0,26
Tumornekrose	0,08	0,01

Nicht signifikante Einflussfaktoren

Geschlecht	0,46	
Symptomverbesserung	0,45	
Status des Primärtumors (aktiv/ kontrolliert)	0,14	
Tumolvolumen	0,47	
Anzahl der Organe mit extrakraniellen Metastasen	0,43	
GHB	0,82	
Chemotherapie	0,42	
Operation	0,23	
Bestrahlung	0,54	

Tabelle 3: Univariate und multiple Analyse der Überlebenszeit

3.1.5 Lokale Tumorkontrolle und rezidivfreie Überlebenszeit

Die lokale, zeitlich unkorrigierte Tumorkontrolle, das heißt die Tumorkontrolle in der bestrahlten Metastase bzw. dem Schädeltumor, betrug 67 %. Nach 6 bzw. 12 Monaten hatten 14 % bzw. 28 % der Patienten ein Lokalrezidiv erlitten. Die mediane Überlebenszeit ohne Lokalrezidiv war 17,8 Monate. In Abbildung 7 ist die rezidivfreie Überlebenszeit als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

Es wurde eine univariate Analyse mit den gleichen Prognosefaktoren wie in der Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Einen signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Überlebenszeit hatte eine Operation der bestrahlten Läsion ($p=0,05$). Die Verbesserung der Symptome stellte einen signifikanten Prädiktor ($p=0,001$) der Tumorkontrolle dar. Alle weiteren Faktoren hatten keinen signifikanten Einfluss auf die lokale rezidivfreie Überlebenszeit. Trotz fehlender Signifikanz ($p=0,23$) in der univariaten Analyse wurde die Anzahl der Metastasen im ZNS in die multiple Analyse aufgenommen. Eine Verbesserung der Symptomatik war auch in der multiplen Analyse ein signifikanter Prädiktor ($p=0,0001$) der lokalen Tumorkontrolle.

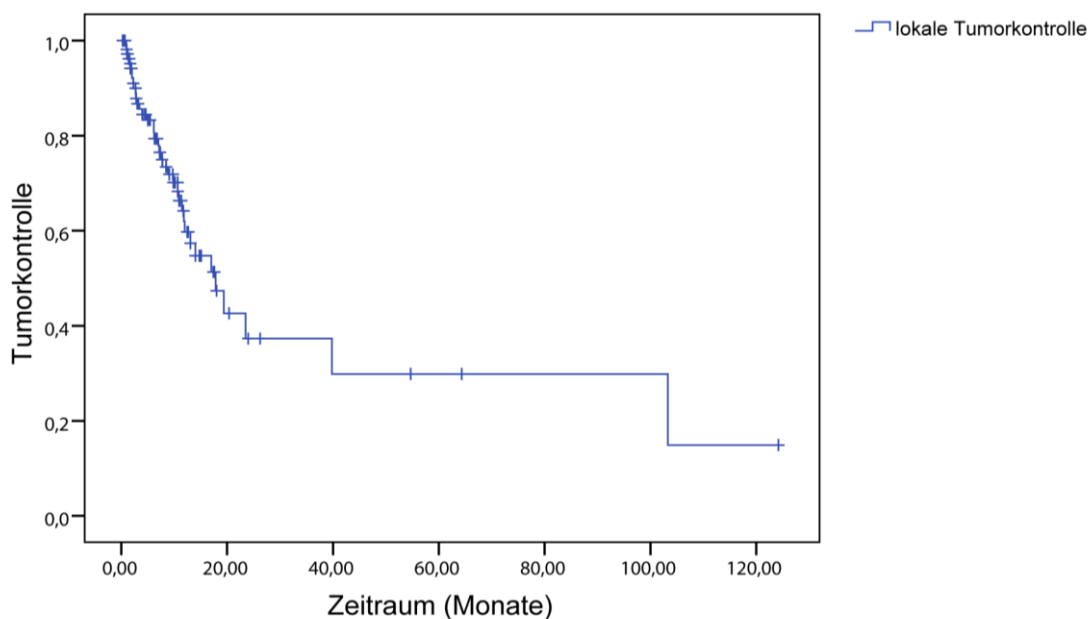


Abbildung 7: Überlebenszeit ohne Lokalrezidiv, berechnet nach der Kaplan-Meier-Methode

3.1.6 ZNS-Kontrolle und rezidivfreie Überlebenszeit im ZNS

Die zeitlich unkorrigierte Tumorkontrolle im gesamten ZNS betrug 62 %. Nach 6 bzw. 12 Monaten hatten 18 % bzw. 32 % der Patienten ein Rezidiv im ZNS erlitten. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit im ZNS war 14,3 Monate. In Abbildung 8 ist die rezidivfreie Überlebenszeit ohne Rezidiv im ZNS dargestellt.

Es wurde eine univariate Analyse mit den gleichen Prognosefaktoren wie in der Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Signifikante Einflussfaktoren der Tumorkontrolle im ZNS waren die Anzahl der Metastasen im ZNS ($p=0,05$), die RPA-Klasse ($p=0,02$) und die Anzahl der extrakraniellen Organsysteme, die Metastasen enthalten ($p=0,01$). Einen möglichen Einfluss auf die Tumorkontrolle im ZNS hatten auch die Lokalisation ($p=0,08$) und der Status des Primarius ($p=0,07$). Einen signifikanten Einfluss auf die Tumorkontrolle im ZNS hatten in der multiplen Analyse nur noch die Anzahl der extrakraniellen Organsysteme, die Metastasen enthalten ($p=0,015$) und die RPA-Klasse.

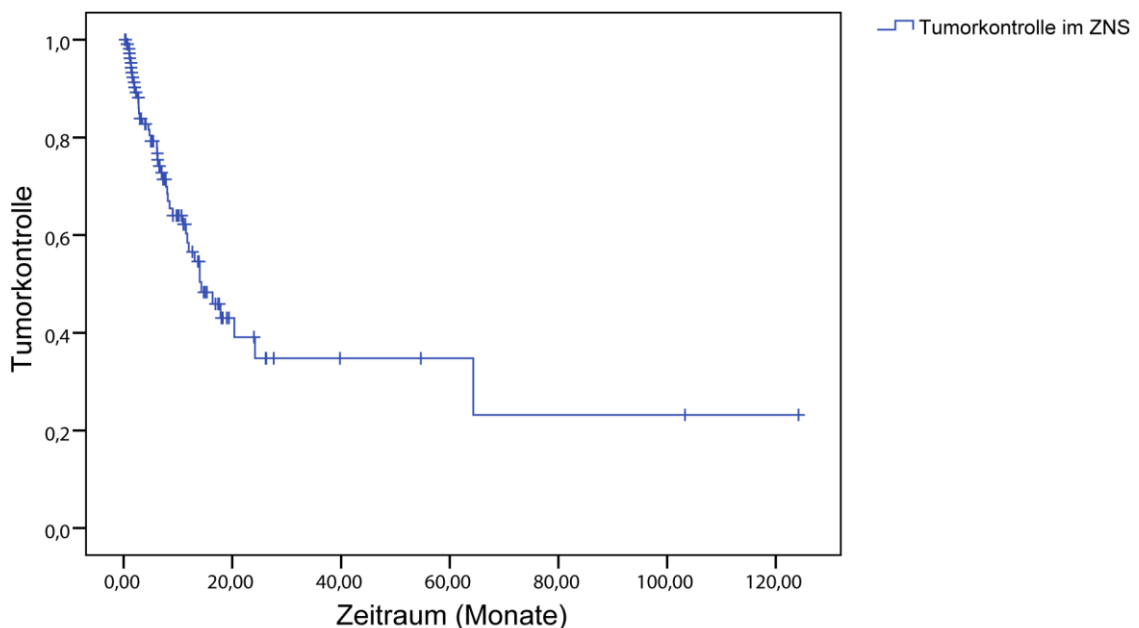


Abbildung 8: Überlebenszeit ohne Rezidiv im ZNS, berechnet nach der Kaplan-Meier-Methode

3.1.7 Nebenwirkungen

In der Gruppe der Hirnmetastasen und malignen Schädeltumoren hatten nach der stereotaktischen Bestrahlung 87 % ($n=148$) der Patienten keine Nebenwirkungen. 11 % der Patienten litten unter diskreten Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Kopfschmerzen,

Müdigkeit, einem radiologisch nachgewiesenem Ödem ohne klinische Beschwerden oder einer kurzzeitigen Verschlechterung der Symptomatik. In einem Fall trat eine Hemiataxie (NCI-CTC Grad 3) nach der Bestrahlung als gravierende Nebenwirkung auf. Dieser Patient wurde an einer Metastase in den Basalganglien bestrahlt.

3.1.8 Verbesserung der Symptomatik nach der Bestrahlung

Die Patienten wurden befragt, unter welchen Symptomen sie vor Beginn der Bestrahlung litten. Von 170 Patienten mit Metastasen oder malignen Schädeltumoren hatten 114 (67 %) Symptome ausgebildet. 31 Patienten litten unter Krampfanfällen, 36 unter Kopfschmerzen, vier Patienten hatten eine akute Hirndrucksymptomatik mit Übelkeit und Erbrechen. 35 Patienten litten unter ataktischen Störungen, 25 Patienten unter Sensibilitätsausfällen, 11 Patienten unter einem Delir und 14 Patienten unter einer motorischen oder sensorischen Aphasie. Bei 131 Patienten konnte CT- oder MRT- radiologisch ein perifokales Ödem um die Läsion nachgewiesen werden.

Die Veränderung der Symptomatik konnte bei 155 Patienten erfasst werden. Eine Verbesserung der Symptomatik wurde in 54 Fällen (35 %) erreicht. Eine persistierende Symptomatik war bei 77 Patienten (50 %) vorhanden. Eine Verschlechterung trat in 24 Fällen (15%) ein. Somit befanden sich 85 % der Patienten nach stereotaktischer Bestrahlung in einem stabilen oder verbesserten Zustand.

3.2 Gutartige Tumoren

3.2.1 Patientencharakteristika

Die Tabellen 4 und 5 zeigen Anzahl und histologischen Typ der bestrahlten benignen Tumoren (Tabelle 4) sowie die Patientencharakteristika (Tabelle 5). Drei Astrozytome WHO Grad II wurden hier zu den benignen Tumoren gerechnet, da der natürliche Verlauf eher den benignen Läsionen als den Hirnmetastasen entspricht.

Histologischer Tumortyp	Anzahl	Prozent
Meningeom	49	47
Hypophysenadenom	21	20
Vestibularisschwannome	21	20
Glomus jugulare Tumor	4	
Astrozytom	3	
Trigeminusneurinom	2	
Kraniopharygeom	2	
Nelson-Tumor	1	
Schwannom	1	
Neurinom	1	

Tabelle 4: Histologische Typen bei benignen Schädeltumoren

Parameter		Wert	Prozent
Altersdurchschnitt		58,8 Jahre	-
Medianes Tumolvolumen		13 cm ³ (1,8 - 312 cm ³)	-
Tumornekrose		4	-
Allgemeinzustand (KPS)	Medianer KPS	-	90
	KPS <90	28	27
	KPS ≥90	75	73
Art der bestrahlten Läsion	Primärtumor	58	56
	Rezidiv	45	44
WHO Grad	Grad I	97	94
	Grad II	4	4
	Grad III	2	2
Durchschnittliche Gesamtdosis	Meningeome	49,6 Gy	-
	Hypophysenadenome	50,3 Gy	-
	Vestibularisschwannome	48,6 Gy	-
Symptomatik	Symptome vorhanden	95	92
	Keine Symptome	8	8
Vorausgegangene Operationen	Keine	17	17
	Eine	67	65
	Mehrere	19	18
Symptomveränderung nach Therapie	Verbessert	35	34
	Persistierend	58	56
	Verschlechtert	4	4

Tabelle 5: Patientencharakteristika bei benignen Schädeln Tumoren

3.2.2 Tumorkontrolle und progressionsfreie Überlebenszeit

Es wurde eine zeitlich unkorrigierte Tumorkontrolle bei benignen Schädeln Tumoren von insgesamt 88 % (n=80) erzielt, wobei die Tumorkontrolle bei Patienten mit einem Meningeom 88 % (n=38), bei Patienten mit einem Hypophysenadenom 100 % (n=19) und bei

Patienten mit Vestibularisschwannome 88 % (n=15) betrug. In Abbildung 9 ist die progressionsfreie Überlebenszeit dargestellt.

Nach WHO-Graden unterteilt, machte die Tumorkontrolle bei Patienten mit WHO Grad I 91 %, bei Patienten mit WHO Grad II 75 % und bei Patienten mit WHO Grad III 0 % (n=2) aus. Die durchschnittliche progressionsfreie Überlebenszeit betrug 71,6 Monate. Nach zwei und vier Jahren wurden Tumorkontrollraten von 90 % bzw. 78 % erreicht.

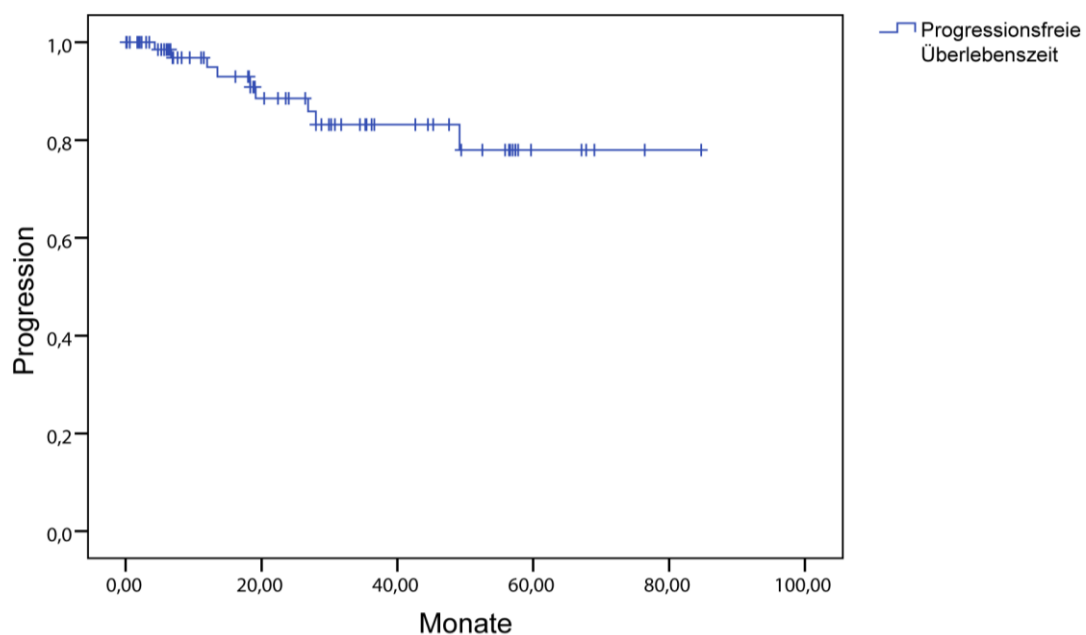


Abbildung 9: Progressionsfreie Überlebenszeit bei benignen Schädeltumoren, berechnet nach der Kaplan-Meier-Methode

3.2.3 Univariate und multiple Analyse

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse wurde der Einfluss mehrerer Prognosefaktoren auf die progressionsfreie Überlebenszeit untersucht. Einen signifikanten Einfluss auf die progressionsfreie Überlebenszeit hatten eine Nekrose im Tumor ($p=0,001$), der WHO Grad ($p=0,003$) und die Gesamtdosis ($p=0,03$). Auch die Unterteilung der Dosis in vier Gruppen zeigte mit einem p -Wert von 0,06 einen Trend (1.Gruppe: 0-50 Gy; 2.Gruppe: 50,1-50,4 Gy; 3.Gruppe: 50,5-54 Gy; 4.Gruppe: >54 Gy).

Auch das Volumen des Tumors hatte möglicherweise einen prognostischen Einfluss ($p=0,08$) auf die progressionsfreie Überlebenszeit. In einer univariaten Analyse, die ausschließlich Patienten mit Meningeomen untersucht, hatte auch die Durchführung mehrerer notwendiger Operationen vor Bestrahlung prognostische Bedeutung ($p=0,03$) für die progressionsfreie Überlebenszeit. In der multiplen Analyse waren nur noch die Tumornekrose ($p=0,004$) und die Gesamtdosis ($p=0,04$) signifikante Einflussfaktoren.

Insgesamt gab es vier Fälle von Tumornekrose in der Gruppe der benignen Schädeltumoren. Es handelte sich hierbei um ein Meningeom (WHO Grad III), ein Astrozytom (WHO Grad III), ein Hypophysenadenom (WHO Grad I) und ein Trigemminusneurinom (WHO Grad I). Bei drei Fällen konnte keine Tumorkontrolle erreicht werden. Die Abhängigkeit der progressionsfreien Überlebenszeit von WHO Grad, Tumornekrose und Dosis ist in Abbildung 10, Abbildung 11 und Abbildung 12 dargestellt.

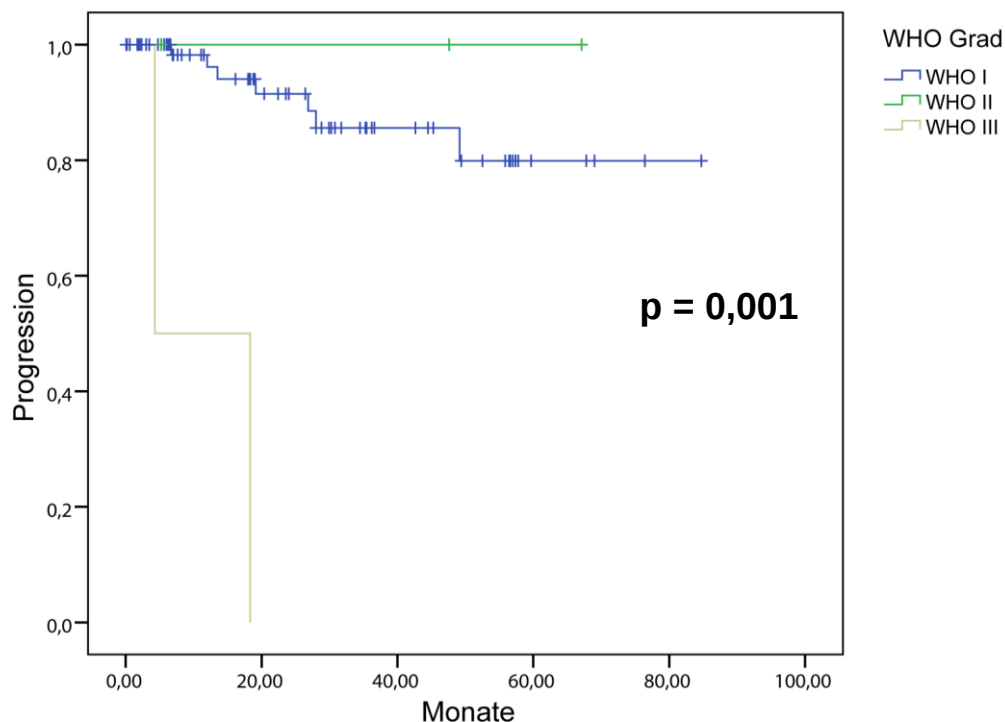


Abbildung 10: Bedeutung des WHO Grades auf die progressionsfreie Überlebenszeit, berechnet nach der Kaplan-Meier-Methode

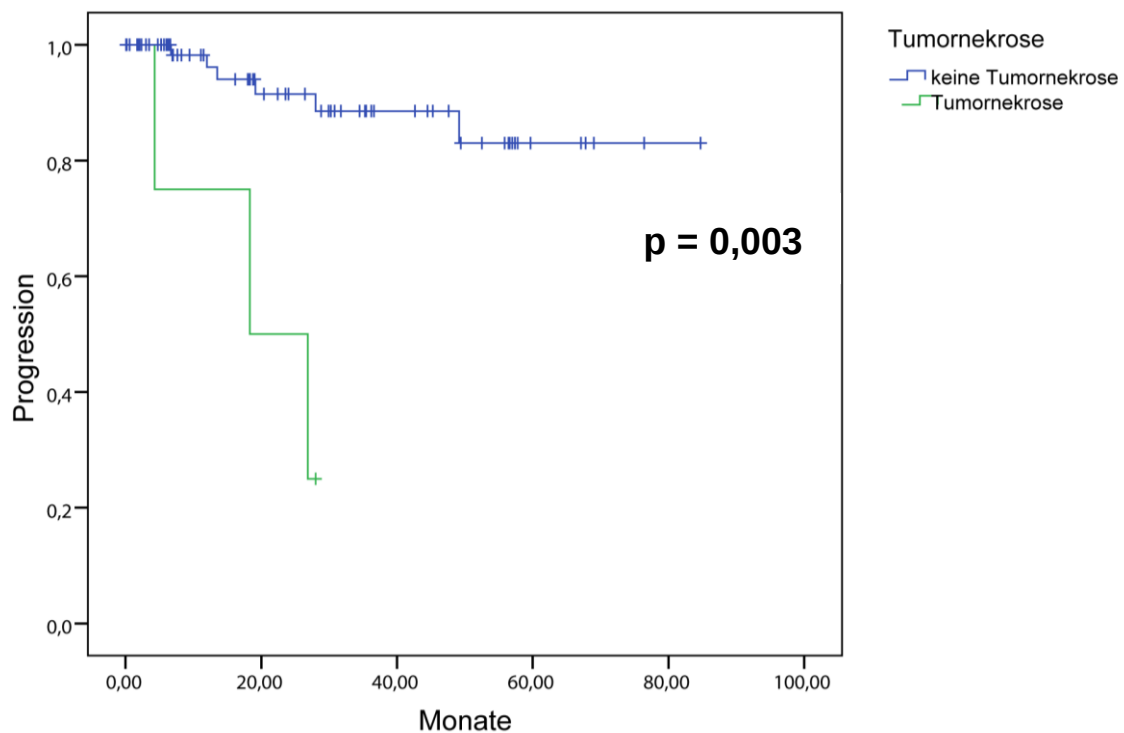


Abbildung 11: Bedeutung der Tumornekrose auf die progressionsfreie Überlebenszeit, berechnet nach der Kaplan-Meier-Methode

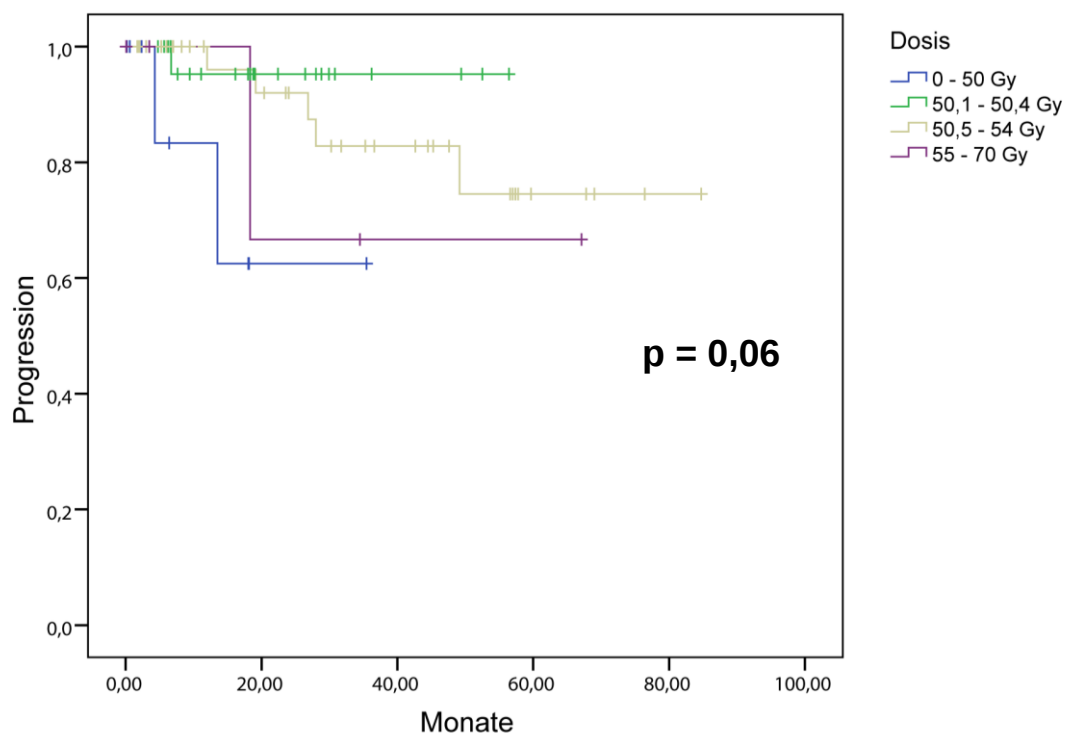


Abbildung 12: Bedeutung der Dosis auf die progressionsfreie Überlebenszeit, berechnet nach der Kaplan-Meier-Methode

3.2.4 Nebenwirkungen nach Bestrahlung

In der Gruppe der benignen Schädeltumoren hatten nach der stereotaktischen Bestrahlung 72 % (n=72) der Patienten keine Nebenwirkungen. 26 % der Patienten litten unter diskreten Nebenwirkungen. In zwei Fällen traten gravierende Nebenwirkungen nach der Bestrahlung auf. Beide Patienten wurden an einem Meningeom bestrahlt. Im ersten Fall litt die Patientin unter einer Aphasie, einer Ataxie und unter einer Verminderung der Merkfähigkeit nach stereotaktischer Bestrahlung. Im zweiten Fall bekam der Patient mehrfache generalisierte epileptische Anfälle nach der Bestrahlung, die einen stationären Aufenthalt nötig machten, worauf der Patient dann an einer Pneumonie verstarb.

3.2.5 Verbesserung der Symptomatik nach Bestrahlung

Die Patienten wurden befragt, unter welchen Symptomen sie vor Beginn der Bestrahlung litten. In der Gruppe der 103 Patienten mit benignen ZNS-Tumoren hatten 95 Patienten Symptome ausgebildet. Schwindel und Hörminderung waren bei 18 bzw. 24 Patienten zu finden, die meisten dieser Patienten hatten ein Vestibularisschwannom. 21 Patienten litten unter Kopfschmerzen, vier Patienten unter Krampfanfällen, zwei Patienten unter einer Hemiparese bzw. unter einem Delir. 21 Patienten litten unter ataktischen Störungen, 21 Patienten unter Sensibilitätsausfällen im Gesicht (v.a. bei Meningeomen), 29 Patienten hatten Gesichtsfeldausfälle. Bei fünf Patienten konnte CT- oder MRT- radiologisch ein perifokales Ödem um die Läsion nachgewiesen werden.

Eine Verbesserung der Symptomatik wurde in 35 Fällen erreicht. Eine persistierende Symptomatik war bei 58 Patienten vorhanden. Eine Verschlechterung trat in 4 Fällen ein.

4 DISKUSSION

4.1 Maligne ZNS- Tumoren

Bei den 170 malignen Tumoren, die in der Universität zu Lübeck bestrahlt wurden, handelt es sich bei 89 % um Hirnmetastasen und bei den restlichen um primäre Hirntumoren und Schädelbasistumoren. Hirnmetastasen eignen sich besonders gut für stereotaktische Bestrahlung, denn sie sind in der Regel rundlich, haben eine glatt begrenzte Oberfläche und wachsen nicht invasiv, sondern verdrängen das gesunde Hirngewebe. Sie wachsen typischerweise zwischen den Versorgungsgebieten der großen Hirnarterien und zwischen der grauen und weißen Substanz (Russell und Rubinstein, 1989). Diese Lage an funktionell eher unerheblichen Regionen macht die Applikation höherer Strahlendosen mit geringem Risiko für akute Nebenwirkungen möglich (Grosu et al., 2001). Gliome wachsen hingegen diffus und infiltrieren das umliegende Gewebe. Im Gegensatz zu den Hirnmetastasen ist eine Tumorkontrolle bei Gliomen schwerer zu erreichen.

In der vorliegenden Studie wurde eine mediane Überlebenszeit von 7,1 Monaten erreicht. Nach sechs bzw. zwölf Monaten lebten noch 56 % bzw. 38 % der Patienten mit Hirnmetastasen oder malignen Schädeltumoren. Die Überlebenszeit von Patienten mit Hirnmetastasen wird mit alleiniger Steroidbehandlung auf ein bis zwei Monate geschätzt (Ruderman und Hall, 1965). Mit Ganzhirnbestrahlung kann diese Überlebenszeit auf vier bis sechs Monate verlängert werden. Andrews et al. zeigten in einer randomisierten Studie mit 333 Patienten, die entweder GHB oder GHB plus stereotaktischem Boost erhielten, dass ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Überlebenszeit bestand. Patienten, die nur GHB erhielten, hatten eine mediane Überlebenszeit von 4,9 Monaten, während die anderen Patienten eine mediane Überlebenszeit von 6,5 Monaten erreichten. Eine zusätzliche stereotaktische Bestrahlung kann die Überlebenszeit also auf 6 bis 12 Monate verlängern, abhängig davon wie günstig die Prognosefaktoren sind. (Kondziolka et al. 1999; Andrews et al. 2004).

Die Überlebenszeit der Patienten ist von verschiedensten Prognosefaktoren abhängig. Ein wichtiger Prognosefaktor ist der Karnofsky-Index. Patienten mit einem Karnofsky-Index über oder gleich 90 % überlebten im Median 14 Monate, während Patienten mit einem Karnofsky-Index unter 90 % nur eine mediane Überlebenszeit von 4,7 Monaten erreichten. Im Gegensatz zu vielen anderen Studien wurden in dieser Studie auch Patienten mit einem Karnofsky-Index von unter 70 % aufgenommen. Da der Karnofsky-Index ein signifikanter Einflussfaktor der Überlebenszeit ist, kann die Aufnahme von Patienten mit einem Karnofsky-Index unter 70 % einen negativen Einfluss auf die mediane Überlebenszeit haben. Das könnte eine mögliche Ursache dafür sein, dass die mediane Überlebenszeit mit 7,1 Monaten etwas geringer ausfällt als die Überlebenszeiten, die in anderen Studien erreicht wurden (Kondziolka et al. 1999).

Das Alter hatte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,004$). In vielen prospektiven bzw. retrospektiven Studien konnte das Alter als ein signifikanter Prognosefaktor der Überlebenszeit erfasst werden (Pirzkall et al. 1998; Lutterbach et al., 2003; Hasegawa et al. 2003). Pirzkall et al. zeigten beispielsweise in einer Studie mit 236 Patienten, dass ein Karnofsky Index über 80 %, Alter unter 50 Jahren und fehlende extrakranielle Metastasen die wichtigsten Prognosefaktoren der Überlebenszeit sind.

Die RPA-Klasse stellte sich in der vorliegenden Studie als ein signifikanter Einflussfaktor ($p=0,001$) der Überlebenszeit heraus. Zur besseren Abschätzung der Prognose wurden Patienten mit Gehirnmastasen nach der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) in drei Gruppen eingeteilt. RPA-Klasse 1 enthält Patienten mit einem KPS >70 , Alter <65 Jahren und einem systemisch kontrollierten Krankheitsstatus bzw. keiner weiteren extrakraniellen Metastasen. Die RPA-Klasse 3 beinhaltet Patienten mit einem KPS <70 , Alter >65 Jahren, einem systemisch nicht kontrollierten Krankheitsstatus und weiterer extrakranieller Metastasen. Die RPA-Klasse 2 beinhaltet alle restlichen Patienten.

Dass das Alter und der KPS wichtige Prognosefaktoren der Überlebenszeit sind, wurde schon zuvor erläutert. Viele prospektive Studien konnten außerdem nachweisen, dass der systemische Status des Primärtumors Einflussfaktor der Überlebenszeit ist (Pirzkall et al. 1998; Lutterbach et al., 2003; Hasegawa et al. 2003). In der vorliegenden Studie konnte

dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden ($p=0,14$). Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, dass nicht immer Einschätzungen der behandelnden Onkologen zum Bestrahlungszeitpunkt vorlagen und so schwerer nachvollziehbar war, ob ein kontrollierter systemischer Status vorlag.

Die Lokalisation der Metastase oder des Tumors hatte einen signifikanten Einfluss ($p=0,007$) auf die Überlebenszeit der Patienten. Unterschieden wurden folgende Regionen: Großhirn (frontal, parietal, okzipital, temporal), Kleinhirn, Zwischenhirn, Hirnstamm, Basalganglien oder an anderer Stelle. Patienten mit Metastasen, die im Kleinhirn lagen, wiesen die längsten Überlebenszeiten auf. Kleinhirnmetastasen sind gut zugänglich für Operationen. Es konnte ein Zusammenhang zwischen operativer Resektion und Tumorkontrolle nachgewiesen werden, denn eine neurochirurgische Operation der Läsion hatte einen signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Überlebenszeit ($p=0,05$). Somit kann die verbesserte Tumorkontrolle nach mikrochirurgischer Resektion Grund für die verlängerte Überlebenszeit bei Kleinhirnmetastasen sein.

Patienten mit Metastasen im Hirnstamm, Zwischenhirn bzw. in den Basalganglien hatten geringe Überlebenszeiten. Hirnstammmetastasen sind selten und haben eine schlechte Prognose. Aufgrund ihres schnellen Wachstums und der ungünstigen Lage kann es zu einem Verschlusshydrozephalus mit entsprechender Hirndrucksymptomatik wie Übelkeit, Erbrechen, starken Kopfschmerzen und Bewusstseinsbeeinträchtigung kommen. Es gibt einige Studien, die auch darauf hinwiesen, dass die Bestrahlung von Hirnstammmetastasen mit höheren Nebenwirkungsraten verbunden ist und daher niedrigere Strahlendosen (< 20 Gy) bevorzugt werden sollen (Huang et al. 1999; Suki et al., 2007).

In der vorliegenden Studie zeigte sich auch, dass schwere Nebenwirkungen (Hemiparese) nur bei einem Patienten, der an einer Metastase in den Basalganglien bestrahlt wurde, auftraten. Ein vorsichtiges Vorgehen bezüglich der Dosisanpassung bei Patienten mit ungünstig liegenden Metastasen ist also notwendig, um gravierende Nebenwirkungen zu verhindern.

Die Anzahl der Metastasen im Gehirn hatte einen signifikanten Einfluss ($p=0,02$) auf die Überlebenszeit. Dabei macht die Unterteilung in Schädeltumoren und Hirnmetastasen den

entscheidenden Unterschied aus, denn die mediane Überlebenszeit betrug in der ersten Gruppe der Patienten ohne Metastasen 26,2 Monate. Dabei handelte es sich vorrangig um maligne HNO-Tumoren im Schädelbasisbereich bzw. Hirntumoren ohne Metastasierung. Patienten mit HNO-Tumoren haben eine wesentlich längere mediane Überlebenszeit als Patienten mit Hirnmetastasen, die im Bereich von Jahren liegen kann. In der Gruppe der Patienten mit ein bis zwei Metastasen betrug die Überlebenszeit sieben Monate und in der Gruppe der Patienten mit mehr als zwei Metastasen 6,7 Monate. Dieser Unterschied ist zwar gering, aber signifikant. Da sich die Anzahl der Metastasen sowohl auf die lokale Tumorkontrolle als auch auf die Tumorkontrolle im ZNS ($p=0,059$ bzw. $p=0,05$) auswirkt, ist auch ein Einfluss auf die Überlebenszeit schlüssig.

Der Einfluss der Anzahl der Hirnmetastasen auf die Überlebenszeit wird in der Literatur noch diskutiert. Alexander et al. und Joseph et al. konnten in Studien zeigen, dass Patienten mit ein oder zwei Metastasen dieselbe Prognose haben, während bei drei oder mehr Metastasen die Überlebenszeit deutlich sinkt (Alexander et al., 1995; Joseph et al. 1996). Trotzdem ist aus der randomisierten Studie von Kondziolka et al. bekannt, dass durch die Kombination von Radiochirurgie mit GHB von zwei bis vier Hirnmetastasen Tumorkontrollraten von 100 % und signifikant längere Überlebenszeiten als nach alleiniger Ganzhirnbestrahlung erreicht werden können (Kondziolka et al., 1999). Folglich verschlechtert sich die Prognose des Patienten, wenn mehr als drei Hirnmetastasen vorliegen. Daher ist eine Kombination von Radiochirurgie und Ganzhirnbestrahlung für Patienten mit mehr als zwei Hirnmetastasen sinnvoll. Bei multiplen Hirnmetastasen ist die alleinige Ganzhirnbestrahlung bisher noch Therapie der Wahl.

Eine radiologisch nachgewiesene Nekrose der zu bestrahlenden Läsion war einer der Faktoren, die neben dem KPS, dem Alter des Patienten, der Lokalisation und Anzahl der Metastasen auch in der multiplen Cox-Regressionsanalyse noch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hatte. Die mediane Überlebenszeit der Patienten ohne Tumornekrose betrug 7,7 Monate. Patienten mit einer Tumornekrose hatten eine mediane Überlebenszeit von 6,9 Monaten. Bisher gibt es nur wenige Studien, die ähnliche Ergebnisse nachweisen konnten. Eine Studie von Dunst et al. konnte bei der Bestrahlung von Ewingssarkomen zeigen, dass Tumornekrose, die radiologisch in MRT-Bildern dargestellt wurde, einen prognostisch

ungünstigen Effekt zeigte und in Zusammenhang mit erhöhter Metastasenbildung stand (Dunst et al., 2001).

Eine mögliche Erklärung der Ergebnisse der vorliegenden Studie ist die Auswirkung von Nekrose und damit die Auswirkung von Hypoxie auf Strahlensensibilität. Seit Jahrzehnten ist dieser Einfluss bekannt. Bereits Anfang der 20iger Jahre des 20. Jahrhunderts stellten Holthusen und Petri fest, dass Zellen in Hypoxie oder Anoxie wesentlich strahlenresistenter sind als bei Vorliegen von Sauerstoff. In Zellkulturen wurden Sauerstoffverstärkungsfaktoren von zwei bis drei gefunden. Tumorzellen können in mehr als 50 % ihres Zellvolumens anoxische Zellen aufweisen. Vor allem in schnell wachsenden Tumoren kann die Gefäßversorgung mit dem Tumorwachstum nicht Schritt halten. Der Diffusionsweg des Sauerstoffs ist dann zu groß und die zentral liegenden Zellen werden anoxisch und können nekrotisieren (Sauer, 2006).

Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse von Studien an anderen Tumoren unterstützt. Bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die sich einer Radio- oder Radiochemotherapie unterzogen, war die polarographische Messung des intratumoralen pO₂ ein starker Prädiktor für die lokale Kontrolle und das Überleben (Nordmark et al., 1994).

In weiteren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Menge an hypoxischem Volumen der stärkste Prädiktor für das Ansprechen auf Strahlentherapie und damit einer verbesserten Überlebenszeit ist. Die Autoren der Studien schlussfolgerten, dass Hypoxie durch die Reduzierung der Strahlenempfindlichkeit eine große Auswirkung auf das Ergebnis der Bestrahlung hat (Dunst et al., 2003; Stadler et al., 1999).

Eine bereits vorhandene spontane Nekrose im Tumor könnte also den Erfolg der stereotaktischen Bestrahlung negativ beeinflussen. Auf der anderen Seite sind nekrotisierte Tumoren, wie beispielsweise Glioblastome, sehr aggressiv und haben schon aufgrund ihres Wachstumsverhaltens einen negativen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten. Einige Studien konnten den negativen Einfluss von Tumornekrose auf Überlebenszeit und Tumorkontrolle bei Glioblastomen darstellen (Iliadis et al, 2012).

Außerdem ist noch nicht geklärt, inwiefern eine durch Kontrastmittelanreicherung radiologisch sichtbare Nekrose mit der mikroskopisch nachgewiesenen Nekrose korreliert und ob diese den gleichen prognostischen Einfluss haben. Einschränkend ist auch zu sagen, dass es sich um eine retrospektive Arbeit handelt und daher die cMRT bzw. CCT Untersuchun-

gen nicht standardisiert erfolgten und die Ergebnisse nur dazu dienen können, eine Hypothese zu generieren. Der Einfluss einer sichtbaren Nekrose im bestrahlten Tumor sollte daher in weiteren Studien näher untersucht werden, um so gegebenenfalls auch Dosisanpassungen für Patienten mit nekrotischen Tumoren vorzunehmen.

Fast die Hälfte der Patienten erhielt zusätzlich eine Ganzhirnbestrahlung. Die ersten Daten zur Ganzhirnbestrahlung wurden Mitte der 1950iger Jahre publiziert (Chao et al., 1954). Das am häufigsten verwendete Behandlungsregime ist 10 x 3 Gy in zwei Wochen (Borgelt et al., 1980). In der vorliegenden Studie wirkte sich die Ganzhirnbestrahlung nicht signifikant auf die Überlebenszeit aus. Der Einsatz zusätzlicher Ganzhirnbestrahlung wird bei Patienten mit ein bis drei Hirnmetastasen noch stark diskutiert. Viele Studien konnten nachweisen, dass Ganzhirnbestrahlung zwar die Tumorkontrolle verbessert, sich aber nicht positiv auf die Überlebenszeit auswirkt (Chen et al., 2000; Flickinger et al. 1994). Zusätzlich konnten nach dem Einsatz von Ganzhirnbestrahlung auch bei Langzeitüberlebenden im MRT Veränderungen des Gehirns wie kortikale Atrophie und Ventrikelerweiterungen verbunden mit Symptomen wie Gedächtnisstörungen bis Demenz oder ataktischen Störungen beobachtet werden (DeAngelis, Delattre und Posner, 1989). Eine EORTC-Studie von Kocher et al. konnten zeigen, dass weder bei Radiochirurgie oder bei einem mikrochirurgischen Eingriff bei Bestrahlung von ein bis drei Hirnmetastasen die Überlebenszeit bei zusätzlicher Ganzhirnbestrahlung verbessert wird (Kocher et al., 2010). Die Tumorkontrolle hingegen verbesserte sich signifikant. Das Fazit der Autoren war deshalb, dass Patienten, die sich in einem stabilen Zustand befinden, zunächst keine zusätzliche Ganzhirnbestrahlung erhalten sollten. Bisher galt die Ganzhirnbestrahlung aber in Kombination mit mikrochirurgischer Resektion oder Strahlenchirurgie generell als indiziert. Auch in der EORTC-Studie konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass die Ganzhirnbestrahlung die intrazerebrale Tumorkontrolle verbessert. Somit steigt das Risiko für eine erneute intrazerebrale Progression nach fehlendem Einsatz der Ganzhirnbestrahlung vor allem bei längeren Überlebenszeiten bedeutsam an. Bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen liegen bisher kaum evidenzbasierte Daten zur stereotaktischen Behandlung vor, so dass dabei immer noch die Ganzhirnbestrahlung die Methode der Wahl darstellt (Kocher et al., 2010).

Dass Radiochirurgie in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung der alleinigen Ganzhirnbestrahlung überlegen ist, konnte schon in randomisierten Studien belegt werden. Die RTOG

9508 Studie randomisierte 333 Patienten, die ein bis drei Hirnmetastasen hatten, zu Ganzhirnbestrahlung oder Ganzhirnbestrahlung mit stereotaktischem Boost. Die Tumorkontrolle nach einem Jahr betrug in der Patientengruppe, die Ganzhirnbestrahlung mit Boost erhielten, 82 %, während in der anderen Gruppe nur eine Tumorkontrollrate von 71 % erreicht wurde (Andrews et al., 2004). Auch eine Studie von Aoyama et al. randomisierte 132 Patienten zu Ganzhirnbestrahlung plus stereotaktischen Boost bzw. nur zu stereotaktischer Einzeitbestrahlung. Die medianen Überlebenszeiten unterschieden sich nicht signifikant, aber auch hier war die Rezidivrate nach einem Jahr signifikant niedriger in der Gruppe der Patienten, die sowohl Ganzhirnbestrahlung als auch stereotaktische Einzeitbestrahlung erhielten (46,8 % vs. 76,4 %) (Aoyama et al., 2006).

Auch die Histologie des Primärtumors war kein signifikanter Einflussfaktor der Überlebenszeit und der Tumorkontrolle. Viele Studien konnten ähnlich nachweisen, dass Überlebenszeit und Tumorkontrolle unabhängig von der Histologie des Primärtumors sind (Breneman et al., 1996; Alexander et al., 1995). Metastasen von Tumoren wie dem Nierenzellkarzinom oder Melanom, von denen man weiß, dass sie wenig strahlensensibel sind, sprechen demnach genauso gut an wie Metastasen strahlensensibler Tumoren.

In der vorliegenden Studie betrug die lokale, zeitlich unkorrigierte Tumorkontrolle, das heißt die Tumorkontrolle in der bestrahlten Läsion 67 %. Nach 6 bzw. 12 Monaten hatten 14 % bzw. 28 % der Patienten ein Lokalrezidiv erlitten. Die mediane Überlebenszeit ohne Lokalrezidiv betrug 17,8 Monate. Die meisten retrospektiven Studien erzielten zeitlich unkorrigierte Tumorkontrollraten von 87 % bis 92 % (Pirzkall et al. 1998; Lutterbach et al. 2003; Hasegawa et al. 2003). Kondziolka et al. randomisierten in einer Studie 27 Patienten entweder zu Ganzhirnbestrahlung plus stereotaktischem Boost oder nur zu Ganzhirnbestrahlung. Nach einem Jahr betrug die Rate lokaler Rezidive 8 % (Kondziolka et al. 1999). In der randomisierten Studie von Aoyama et al. (s.o.) wurde eine Rezidivrate von 46,8 % in der Patientengruppe, die Ganzhirnbestrahlung plus stereotaktischem Boost erhielten, beobachtet. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind also vergleichbar mit denen anderer Studien, wobei die Rezidivrate in dieser Untersuchung etwas niedriger ist. Verschiedene Ursachen kommen diesbezüglich in Betracht. In den oben genannten Studien erhielten alle Patienten zusätzlich eine Ganzhirnbestrahlung. In der vorliegenden Studie wurden nur 47 % der Patienten mit einer Ganzhirnbestrahlung behandelt. Eine zusätzliche Ganzhirnbe-

strahlung wirkt sich positiv auf die Tumorkontrolle aus und kann somit ursächlich für die geringfügig höhere Rezidivrate nach einem Jahr sein. Auch wurden in den randomisierten Studien nur Patienten mit Hirnmetastasen bis 4 cm Durchmesser eingeschlossen. Die Größe der behandelten Läsion erwies sich schon in vielen Studien als ein prognostischer Faktor der Tumorkontrolle (Petrovich et al., 2002; Chen et al., 2000). Unter anderem fanden Alexander et al. heraus, dass ein Tumolvolumen über 3 cm³ die Tumorkontrolle negativ beeinflusst (Alexander et al., 1995). In dieser Studie wurden Patienten mit Tumoren aller Größen eingeschlossen (Spanne von 0,05 bis 107 cm³). Auch dies kann die rezidivfreie Überlebenszeit verkürzen.

Ein signifikanter Prädiktor lokaler Tumorkontrolle war die Verbesserung der neurologischen Symptomatik. Somit kann auf der einen Seite bei einer Symptomverschlechterung auf eine nicht erreichte Tumorkontrolle Rückschluss gezogen werden. Auf der anderen Seite kann eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik auf eine erreichte Tumorkontrolle hinweisen.

Es wurde keine Korrelation zwischen der Gesamtdosis der stereotaktischen Bestrahlung und der Tumorkontrolle gefunden. Alexander et al. und Flickinger et al. konnten in ihren retrospektiven Analysen auch keinen Zusammenhang zwischen Dosis und Tumorkontrolle bzw. Überlebenszeit darstellen (Alexander et al., 1995; Flickinger et al., 1994). Auf der anderen Seite beobachteten Breneman et al. eine signifikant bessere Tumorkontrolle bei Patienten, die mehr als 18 Gy Einzeldosis erhielten (Breneman et al., 1996). Ob die Dosis einen Einfluss auf die Tumorkontrolle hat, konnte noch nicht abschließend eindeutig geklärt werden. Tendenziell machen aber Dosen zwischen 16 bis 25 Gy keinen Unterschied bezüglich der Tumorkontrolle aus. Limitierungen der Aussagekraft der Ergebnisse bestehen auch dahingehend, dass die Dosierung auf das Isozentrum erfolgte und nicht auf den Rand der Metastasen.

Die zeitlich unkorrigierte Tumorkontrolle im gesamten ZNS betrug in dieser Arbeit 62 %. Nach 6 und 12 Monaten hatten 18 % bzw. 32 % der Patienten ein Rezidiv im ZNS erlitten. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit im ZNS war 14,3 Monate. Die Rezidivraten im

ZNS sind typischerweise etwas höher als die lokalen Rezidivraten. Die Ursache dafür ist, dass viele Faktoren Einfluss auf die Rezidivraten im ZNS haben. Nicht nur die Behandlung der Läsion, sondern auch der systemische Status des Primärtumors (aktiv bzw. kontrolliert) und die Anzahl der Metastasen in anderen Organen können ein Auftreten neuer Hirnmetastasen beeinflussen. Auch in dieser Studie konnte das verdeutlicht werden, denn signifikante Einflussfaktoren der rezidivfreien Überlebenszeit im ZNS waren die gesamte Anzahl der Hirnmetastasen ($p=0,05$), die RPA-Klasse ($p=0,02$) und die Anzahl der extrakraniellen Organsysteme, die Metastasen enthalten ($p=0,01$). Auch der systemische Status des Primarius ($p=0,07$) kann möglicherweise einen Einfluss auf die rezidivfreie Überlebenszeit haben. Auch andere Studien konnten zeigen, dass die Aktivität der primären Erkrankung Einfluss auf die Tumorkontrolle im ZNS hat. In einer Studie von Mathieu et al. wurde das Therapieergebnis von Patienten, die stereotaktisch an Hirnmetastasen von Melanomen bestrahlt wurden, untersucht. Als signifikante Einflussfaktoren der rezidivfreien Überlebenszeit im ZNS wurden auch die Anzahl der Hirnmetastasen, der Einsatz von GHB und die Behandlung mittels Immuntherapie ermittelt (Mathieu et al., 2007).

Das zeigt, dass die Tumorkontrolle im ZNS nicht nur von der Behandlung der Hirnmetastasen, sondern auch dem Status und der Behandlung des Primärtumors abhängt. Den meisten Einfluss auf die Länge der rezidivfreien Überlebenszeit im ZNS haben folglich ein schlechter allgemeiner Status des Patienten sowie die Anzahl der bisher vorhandenen Metastasen im Körper.

Die Untersuchung der Nebenwirkungen stellte einen wichtigen Baustein zur Bewertung der stereotaktischen Bestrahlung dar. In der Gruppe der malignen Tumoren hatten nach der stereotaktischen Bestrahlung 87 % ($n=148$) der Patienten keine Nebenwirkungen. 11 % der Patienten litten unter diskreten Nebenwirkungen, und in einem Fall trat eine Hemiataxie nach der Bestrahlung als gravierende Nebenwirkung auf. Dieser Patient wurde an einer Metastase in den Basalganglien bestrahlt.

Häufig auftretende akute bzw. subakute (d.h. innerhalb der ersten sechs Monate) Nebenwirkungen der stereotaktischen Bestrahlung sind Müdigkeit, Hautrötung bzw. Hautreizungen und Alopezie in der bestrahlten Hautregion. Seltener kann es durch Anschwellung des

Hirngewebes zu kurzfristiger Hirndrucksymptomatik mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Krampfanfällen kommen.

Radionekrose kann eine Spätfolge der Bestrahlung sein (Alexander et al., 1995; Flickinger et al., 1994; Sneed et al., 1999), wurde aber in dieser Studie nicht beobachtet. Da eine Radionekrose typischerweise erst nach Jahren auftritt, kann der kurze Nachbeobachtungszeitraum bzw. das frühe Versterben der Patienten ursächlich dafür sein, dass keine Radionekrosen beobachtet wurden.

Insgesamt ist die stereotaktische Bestrahlung eine nebenwirkungsarme Methode. Es wurden überwiegend nur diskrete, transiente Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen oder ein radiologisch nachgewiesenes Ödem ohne klinische Beschwerden beobachtet. Im Gegensatz dazu berichten Studien, bei denen Patienten operativ an Hirnmetastasen behandelt wurden, Komplikationsraten von 3 bis 8 % (Patchell et al., 1990; White et al. 1981). Folglich ist die stereotaktische Bestrahlung aufgrund ihrer geringen Toxizität und kurzfristiger Behandlungsdauer vor allem in Palliativsituationen vorteilhaft einsetzbar.

Von 170 Patienten mit Metastasen oder malignen Schädeltumoren hatten 114 (67 %) neurologische Symptome ausgebildet. Eine Verschlechterung trat in 24 Fällen (15 %) nach der Bestrahlung ein. Nach stereotaktischer Bestrahlung befanden sich 85 % der Patienten in einem stabilen oder verbesserten neurologischen Zustand. Aoyama et al. zeigten in einer randomisierten Studie ähnlich hohe Ergebnisse. Bei 65 Patienten, die mit stereotaktischer Bestrahlung plus GHB behandelt wurden, konnte in 72,1 % der Fälle der neurologische Status erhalten bleiben (Aoyama et al. 2006). In den Fällen, in denen eine Verschlechterung der Symptomatik eintrat, konnte auch meist keine Tumorkontrolle erreicht werden. Die Veränderung der Symptomatik ist somit ein valider Prädiktor der Tumorkontrolle ($p=0,001$). Folglich wurde mit gegebener Tumorkontrolle auch eine stabile neurologische Symptomatik erreicht.

4.2 Gutartige Tumoren

Meningeome, Hypophysenadenome und Akustikusneurinome sind die häufigsten benignen intrakranialen Tumoren. Benigne Tumoren sind im Allgemeinen gut geeignet für stereotaktische Bestrahlung, da diese Tumoren nicht invasiv wachsen, eine langsame Proliferationsrate haben und gut im MRT darstellbar sind.

Es wurde in dieser retrospektiven Analyse bei benignen Schädeltumoren eine zeitlich unkorrigierte Tumorkontrollrate von insgesamt 88 % erzielt, wobei die Tumorkontrolle bei Patienten mit einem Meningeom 88 %, bei Patienten mit einem Hypophysenadenom 100 % und bei Patienten mit Akustikusneurinom 88 % betrug.

Meningeome sind die zweithäufigsten primären ZNS-Tumoren. Frauen erkranken deutlich häufiger daran. Außerdem erhöht sich das Risiko, ein Meningeom zu entwickeln, mit steigendem Alter. Die Totalresektion war seit Anfang des 21. Jahrhunderts die Therapie der Wahl in der Behandlung von Meningeomen. Wenn eine R0-Resektion aber nicht möglich ist, steigt das Risiko eines Rezidivs nach 10 Jahren auf 18-25 % an (Simpson, 1957; Stafford et al., 1998).

Der Stellenwert der Operation als beste primäre Therapie wird zunehmend in Frage gestellt, weil Behandlungsserien mit modernen Bestrahlungstechniken ebenfalls gute Therapieergebnisse trotz negativer Patientenselektion erzielt haben. Eine kürzlich publizierte Literaturübersicht untersuchte an 2065 Patienten die verschiedenen Therapiemodalitäten für Sinus-cavernosus-Meningeome. Dabei konnte gezeigt werden, dass stereotaktische Bestrahlung geringere Rezidivraten als die Totalresektion bzw. die subtotale Resektion aufweist (3,2 % vs. 11,8 % bzw. 11,1 %). Außerdem wurden geringere Nebenwirkungsraten nach stereotaktischer Bestrahlung als nach Operation beobachtet (Sughrue et al. 2010). Die stereotaktische Bestrahlung stellt nach den vorliegenden Daten zumindest für Sinus-cavernosus-Meningeome eine gute Option und wahrscheinlich sogar die Therapie der Wahl dar. Auch Pollock et al. konnten an 188 Patienten, die entweder mit stereotaktischer Bestrahlung oder Operation behandelt wurden, zeigen, dass nach sieben Jahren keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Simpson-Grad I-Resektion oder der Behandlung mit

Radiochirurgie bestand (Pollock et al., 2003). In der hier durchgeführten retrospektiven Analyse zeigte sich, dass mehrere Operationen, die der stereotaktischen Bestrahlung voraus gingen, einen negativen Einfluss auf die rezidivfreie Überlebenszeit hatten ($p=0,03$).

Die zeitlich unkorrigierte Tumorkontrollrate bei Patienten mit einem Meningeom betrug in dieser Studie 88 %. Viele retrospektive Studien mit Patienten, die entweder einzelt- oder fraktioniert bestrahlt wurden, zeigten ähnlich hohe Kontrollraten zwischen 86 bis 99 % (Stafford et al., 2001; Pollock et al., 2003; Nicolato et al., 2002; Milker-Zabel et al., 2005). Dabei konnte ein starker Unterschied zwischen WHO Grad I Tumoren mit einer Tumorkontrolle von 91 %, WHO Grad II Tumoren mit einer Tumorkontrolle von 75 % und einem Patienten mit einem WHO Grad III Tumor, bei dem keine Tumorkontrolle erreicht werden konnte, nachgewiesen werden ($p=0,003$ in der univariaten Analyse). Die Tumorhistologie ist somit einer der wichtigsten Faktoren, die das Scheitern der stereotaktischen Bestrahlung bei Meningeomen beeinflusst. Kondziolka et al. zeigten an 972 Patienten den Einfluss des WHO Grades auf die Tumorkontrolle. Die Tumorkontrollraten nach 5 Jahren betrugen 87 % bei WHO Grad I Tumoren, 30 % bei WHO Grad II und 10 % bei WHO Grad III Tumoren (Kondziolka et al., 2008). Im Allgemeinen ist es für Meningeome mit WHO Grad II oder III notwendig, höhere Bestrahlungsdosen als bei benignen Meningeomen einzusetzen, um eine Tumorkontrolle zu erreichen.

Ein anderer wichtiger, in der Literatur beschriebener Faktor, der sich negativ auf die Tumorkontrolle auswirkt, ist Tumorprogression außerhalb der behandelten Region (Pollock, 2009). Bei den 49 Patienten mit Meningeomen, die an der Universität zu Lübeck bestrahlt wurden, wurde allerdings keine Tumorprogression außerhalb der bestrahlten Region beobachtet.

Die stereotaktische Bestrahlung ist besonders geeignet für Regionen, die für Operationen schlecht zugänglich oder mit hohen Verletzungsrisiken von Hirnstamm, Nerven oder Gefäßen verbunden sind. Günstige Zielregionen der stereotaktischen Bestrahlung sind demnach vor allem die Schädelbasis inklusive Sinus cavernosus. An der Universität zu Lübeck wurden ausschließlich Meningeome der Schädelbasis, des Sinus cavernosus bzw. petroclivaler und parasagittaler Regionen bestrahlt. Auch parasagittale Meningeome können mit

stereotaktischer Bestrahlung behandelt werden. Dabei zeigten aber Patil et al., dass parasagittale Meningeome ein Risiko von 35 % für strahleninduzierte Nebenwirkungen haben. Im Gegensatz dazu weisen nicht-parasagittalen Meningeome ein Risiko von 11 % für strahleninduzierte Nebenwirkungen auf. (Patil et al., 2008).

Das **Vestibularisschwannom** ist der häufigste Tumor des Kleinhirnbrückenwinkels. Patienten, die an der Universität zu Lübeck bestrahlt wurden, litten meist unter klinischen Symptomen wie Hörminderung, Tinnitus und Schwindel. Auch Fazialisparesen können auftreten, wurden aber hier nicht beobachtet.

Die zeitlich unkorrigierte Tumorkontrollrate betrug 88 %. Aus der Literatur sind bisher Tumorkontrollraten von 94 % bis 99 % bekannt (Chopra et al. 2007; Friedman et al. 2006; Kondziolka et al. 1998). Dass die vorliegenden Ergebnisse zunächst etwas schlechter auszufallen scheinen, mag an dem Fakt liegen, dass nur 21 Patienten mit Vestibularisschwannomen bestrahlt wurden und dabei nur bei zwei Patienten keine Tumorkontrolle erreicht wurde.

An der Universität zu Lübeck werden Vestibularisschwannome überwiegend einer fraktionierten Bestrahlung mit konventionellen Fraktionsdosen (1,8 Gy oder 2,0 Gy) zugeführt. Der Vorteil liegt dabei in einer besseren Schonung des umliegenden Normalgewebes und einer höheren Chance auf Erhalt des Hörvermögens.

Vestibularisschwannome können auch einer Einzeitbestrahlung zugeführt werden. Kondziolka et al. erreichten in einer Studie mit 162 Patienten und einer durchschnittlichen Dosis von 16 Gy eine Tumorkontrollrate von 98 % (Kondziolka et al. 1998). Chopra et al. konnten in einer Studie mit 216 Patienten zeigen, dass auch mit einer geringeren Dosis von 12 Gy bis 13 Gy nach fünf Jahren Tumorkontrollraten von 98 % erreicht werden können (Chopra et al., 2007). Geringere Dosen oder fraktionierte Behandlungsschemen erreichen folglich auch hohe Tumorkontrollraten und schonen dabei das Normalgewebe.

Nach stereotaktischer Bestrahlung entwickelte sich bei fünf Patienten eine Besserung der Symptomatik, bei 14 Patienten persistierten die Symptome und bei einem Patienten verschlechterte sich die neurologische Symptomatik. Einige Studien zeigten, dass nach stereotaktischer Bestrahlung in 40 % bis 70 % der Fälle ein normales Hörvermögen erhalten werden kann. Dabei liegt das Risiko einer Fazialisparese bei ca. 1 % und ist niedriger als nach einer Operation (Pollock et al., 1995; Regis et al. 2002). Auch in dieser Studie wurde keine Fazialisparese nach stereotaktischer Bestrahlung beobachtet.

Hypophysenadenome sind häufig vorkommende benigne ZNS-Tumoren. Sie machen ca. 10 % bis 15 % aller intrakraniellen Neubildungen aus und können Hormone aktiv sezernieren. Mit 30 % zählt das Prolaktinom zu den häufigsten Hypophysenadenomen. Von den 21 Patienten mit Hypophysenadenomen in dieser Analyse litten neun an hormonproduzierenden Adenomen, darunter ein Prolaktinom. Neben der Behandlung mit Somatostatinanaloga und Bromocriptin stellt die Operation mit oder ohne postoperative Strahlentherapie die wichtigste Behandlung für Hypophysenadenome dar. Das Risiko eines Rezidivs nach operativer Resektion beträgt ca. 40 % nach 10 Jahren und kann durch postoperative Strahlentherapie auf 6 % reduziert werden (Breen et al. 1998; Marcou und Plowman, 2000).

An der Universität zu Lübeck werden Hypophysenadenome überwiegend einer fraktionierten Bestrahlung mit konventionellen Fraktionsdosen (1,8 Gy oder 2,0 Gy) bis zu 50,4 Gy zugeführt. Hypophysenadenome können auch in Einzeitbestrahlung mit 14 Gy bis 25 Gy behandelt werden. Einzeitbestrahlungen werden bei gut definierten Tumoren, die nicht den Nervus opticus verdrängen, eingesetzt. Eine fraktionierte Bestrahlung kann auch bei schlecht umschriebenen, größeren Tumoren eingesetzt werden. Der Vorteil liegt dabei in einer besseren Schonung des umliegenden Normalgewebes, wie zum Beispiel dem Nervus opticus und dem Chiasma opticum.

Bei Prolaktinomen, besonders wenn sie ein Tumolvolumen über 30 cm³ haben, sind hohe Tumorkontrollraten schwer zu erreichen. Daher werden höhere Dosen von 50 bis zu 60 Gy empfohlen (Isobe et al., 2000). In der vorliegenden Studie wurde ein Patient mit einem Prolaktinom stereotaktisch mit einer Dosis von 54 Gy bestrahlt. Die zeitlich unkorrigierte Tumorkontrollrate betrug 100 %, wobei die Tumorkontrolle immer über die Befunde der

cMRT-Bilder definiert wurde und nicht anhand der Hormonlevels von zum Beispiel Somatotropin oder Insulin-like growth factor 1 (IGF-1). Andere Studien mit Patienten, die hormoninaktive Adenome hatten, zeigten Tumorkontrollraten von 93 % bis 97 % (Mokry M et al., 1999; Pollock et al., 2003; Sheehan et al., 2002). Es zeigten sich keinerlei gravierende Nebenwirkungen nach fraktionierter stereotaktischer Bestrahlung von Hypophysenadenomen. Unerwünschte Wirkungen der stereotaktischen Bestrahlung stellen die Nervus opticus Neuropathie, Hypophysenunterfunktionen und strahleninduzierte Neoplasien dar. Dabei weisen Nervus opticus Neuropathien eine Inzidenz von 0,8 bis 2,8 % nach Bestrahlung auf (Breen et al. 1998). Das kumulative Risiko von Strahlen induzierten Neoplasien wurde auf 1,9 % bis 2,7 % in einem Zeitraum von 20 Jahren geschätzt (Breen et al., 1998; Brada et al., 1993). Hypophysenunterfunktionen sind eine der häufigsten Nebenwirkungen und werden auf 66 % nach stereotaktischer Radiochirurgie geschätzt (Höybye et al. 2001). Diese können auch nach über 10 Jahren noch auftreten. Die maximale Nachbeobachtungszeit bei Hypophysenadenomen nach stereotaktischer Bestrahlung betrug 4,7 Jahre. Möglicherweise ist eine längere Nachbeobachtungszeit nötig, um die Tumorkontrolle und die Nebenwirkungen nach stereotaktischer Bestrahlung vollständig zu erfassen.

Sowohl in der univariaten Analyse ($p=0,001$) als auch in der multiplen Analyse ($p=0,004$) stellte sich eine radiologisch nachgewiesene **Tumornekrose** als ein signifikanter Prognosefaktor der rezidivfreien Überlebenszeit dar. Insgesamt konnte in vier Fällen eine Tumornekrose radiologisch nachgewiesen werden. Bei einem WHO Grad III Astrozytom, einem WHO Grad III Meningeom und einem WHO Grad I Trigemini-Neurinom konnte keine Tumorkontrolle erreicht werden. Bei einem WHO Grad I Hypophysenadenom konnte durch die stereotaktische Bestrahlung eine Tumorkontrolle erreicht werden. Wie sich die Hypoxie auf die Strahlensensibilität auswirkt, wurde bereits im Abschnitt 4.1 erklärt. Hypoxische bzw. anoxische Tumoren weisen eine zwei bis dreifach erhöhte Strahlenresistenz auf. Folglich kann eine Nekrose im bestrahlten Tumor den Erfolg der stereotaktischen Bestrahlung negativ beeinflussen. Einschränkend ist auch hier zu sagen, dass nicht sicher ist, inwiefern eine durch Kontrastmittelanreicherung radiologisch sichtbare Nekrose mit der mikroskopisch nachgewiesenen Nekrose korreliert und ob diese den gleichen prognostischen Einfluss haben.

Zusätzlich ist aus experimentellen Studien bekannt, dass mit jeder Bestrahlungssitzung eine Reoxygenierung stattfindet (Hall, 1994). Dieser Effekt beruht einerseits darauf, dass sich nach der Bestrahlung temporär verschlossene Gefäße wieder öffnen und so akut hypoxische Zellen wieder versorgt werden (schnelle Komponente der Reoxygenierung) und andererseits mit der Zeit die relative Gefäßdichte durch Abtöten der anoxischen Zellen wieder zunimmt (langsame Komponente der Reoxygenierung). Folglich würde eine Behandlung mit vielen Fraktionen (z.B. 30 Einzelfraktionen bis 60 Gy) für eine Reoxygenierung des Tumors sorgen, vorausgesetzt, die Tumoren reoxygenieren ähnlich schnell wie jene Experimentaltumoren (Sauer, 2006). Da in dieser Studie nur vier Fälle von Tumornekrose bei benignen ZNS Tumoren aufgetreten sind, sollten diese Effekte in Zukunft noch näher untersucht werden, um auch ggf. Abhängigkeiten von der Gesamtdosis und dem Fraktionierungsschema aufzuzeigen.

Einen signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Überlebenszeit hatte in der univariaten ($p=0,03$) und multiplen Analyse ($p=0,04$) die Gesamtdosis der Bestrahlung. Auch die Unterteilung der Dosis in vier Gruppen zeigte mit einem p -Wert von 0,06 noch einen Trend. Der Einfluss der Dosis auf die Tumorkontrolle bei benignen ZNS-Tumoren ist noch nicht ausreichend geklärt. Milker-Zabel et al. konnten in einer Studie mit 317 Patienten, die fraktioniert stereotaktisch an Meningeomen bestrahlt wurden, zeigen, dass Dosen von 55 Gy oder weniger eine schlechtere Tumorkontrolle hatten (Milker-Zabel et al., 2005).

Die Ursache für den gezeigten Zusammenhang zwischen Tumorkontrolle und Gesamtdosis wird darin begründet sein, dass Meningeome und Akustikusneurinome überwiegend mit 54 Gy, Hypophysenadenome meist mit 50,4 Gy und atypische Tumoren mit mehr als 55 Gy bestrahlt werden. Bei Hypophysenadenomen wurden die höchsten Tumorkontrollraten erzielt. Meningeome und Akustikusneurinome erreichten Tumorkontrollraten um 88 %. Atypische Tumoren haben geringere Tumorkontrollraten.

In der Gruppe der benignen Tumoren hatten nach der stereotaktischen Bestrahlung 72 % der Patienten keine Nebenwirkungen. Unter diskreten Nebenwirkungen litten 26 % der Patienten. In zwei Fällen traten gravierende Nebenwirkungen in Form von einer Aphasie, Ataxie und Verminderung der Merkfähigkeit bei einer Patientin bzw. generalisierte epilep-

tische Anfälle bei einem anderen Patienten nach stereotaktischer Bestrahlung auf. Häufig auftretende akute Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Hautrötung bzw. Hautreizungen und Alopezie in der bestrahlten Hautregion. Seltener kann es durch Anschwellung des Hirngewebes zu kurzfristiger Hirndrucksymptomatik mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Verschlechterung von neurologischen Defiziten kommen.

Die Ergebnisse aus der vorliegenden Studie sind mit anderen vergleichbar. In einer Studie von Henzel et al. traten in 43,5 % der Fälle bei 224 Patienten mit Meningeomen akute diskrete Nebenwirkungen auf, während gravierende akute Nebenwirkungen nur in 2,5 % der Fälle auftraten (Henzel et al., 2006). In einer Studie von Selch et al. traten hingegen nur in 18 % der Fälle bei 45 Patienten mit Meningeomen kurzfristige diskrete Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit und retroorbitale Schmerzen auf. Wobei jene Studie eher geringe Fallzahlen aufweist (Selch et al, 2004). Die hier beobachteten positiven Ergebnisse bezüglich der Nebenwirkungsraten nach stereotaktischer Bestrahlung entsprechen also den Erfahrungen, die auch in anderen Zentren gemacht wurden.

Eine Verbesserung der klinischen Symptomatik wurde in 35 Fällen erreicht. Eine persistierende Symptomatik war bei 58 Patienten vorhanden. Eine Verschlechterung trat in vier Fällen ein. Somit konnte ein stabiler oder klinisch verbesserter Zustand bei 90 % der Patienten erreicht werden. Nicolato et al. erreichten in einer Studie mit 122 Patienten, die stereotaktisch an Sinus cavernosus Meningeomen bestrahlt wurden, eine Verbesserung bzw. Stabilität des klinischen Zustandes in 97 % der Fälle (Nicolato et al., 2002). Aus anderen retrospektiven Studien sind Werte zur klinischen Stabilität bzw. Verbesserung zwischen 88 bis 97 % bekannt (Chang et al., 1998; Andrew et al., 2007). Diese Ergebnisse zeigen, dass die stereotaktische Bestrahlung benigner ZNS-Tumoren eine nebenwirkungsarme Methode ist und die überwiegende Anzahl der Patienten einen klinisch stabilen oder verbesserten Zustand erreichen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Zwischen 1998 und 2008 wurden an der Universität zu Lübeck 273 Patienten stereotaktisch bestrahlt. Es handelte sich dabei um 103 Patienten mit benignen Hirntumoren und 170 Patienten mit Hirnmetastasen oder malignen Schädeln Tumoren. Diese zwei Patientenschichten wurden unabhängig voneinander hinsichtlich Überlebenszeiten, Tumorkontrollen, rezidivfreien Überlebenszeiten und deren Einflussfaktoren sowie Nebenwirkungen und Veränderungen der neurologischen Symptomatik nach stereotaktischer Bestrahlung ausgewertet. Das Ziel war es, die Effektivität und Toxizität der stereotaktischen Bestrahlung zu beurteilen. Eine besondere Fragestellung war dabei, ob sich eine radiologisch nachgewiesene Tumornekrose auf die Überlebenszeit oder die Tumorkontrolle auswirkt.

Patienten mit **Hirnmetastasen oder malignen Schädeln Tumoren** erhielten eine mediane Bestrahlungsdosis 23,8 Gy, fast immer (in 84 %) als Einzeitbestrahlung (Strahlenchirurgie); 16 % der Patienten erhielten eine fraktionierte Bestrahlung mit drei bis sechs Fraktionen. Die mediane Überlebenszeit nach Bestrahlung betrug 7,1 Monate. Alter, Karnofsky-Index, Lokalisation und Anzahl der Metastasen im Gehirn zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. Auch das Vorhandensein einer spontanen Nekrose in der Metastase stellte sich als signifikanter Einflussfaktor der Überlebenszeit heraus. Die lokale Tumorkontrolle betrug 67 %. Die mediane Überlebenszeit ohne Lokalrezidiv betrug 17,8 Monate. Eine klinische Verbesserung der Symptomatik war ein signifikanter Prädiktor für die lokale Tumorkontrolle. Die Tumorkontrolle im ZNS betrug 62 % und die mediane Überlebenszeit mit Tumorkontrolle im ZNS 14,3 Monate. Signifikante Einflussgrößen der ZNS-Kontrolle waren die RPA-Klasse und die Anzahl der extrakraniellen Metastasen. In 87 % der Fälle traten keine Nebenwirkungen, in 11 % diskrete Nebenwirkungen und in einem Fall trat eine Hemiparese nach Bestrahlung als eine gravierende Nebenwirkung auf. Es konnte ein stabiler oder klinisch verbesserter Zustand in 85 % der Fälle erreicht werden.

Patienten mit **benignen Hirntumoren** erhielten eine mediane Bestrahlungsdosis von 49,6 Gy (87 % konventionelle Fraktionierung, 9 % hypofraktionierte Regime mit 3-5 Gy Ein-

zeldosis, 4 % Einzeitbestrahlungen). Die mediane Tumorgröße betrug 13 cm³, in vier Tumoren waren vor Therapie Nekrosen radiologisch nachweisbar. Es wurde eine Tumorkontrollrate von 88 % erreicht. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 71,6 Monate. Einen signifikanten Einfluss auf die progressionsfreie Überlebenszeit hatten die radiologisch nachgewiesene Tumornekrose, der WHO-Grad und die Gesamtdosis der Bestrahlung. Nach stereotaktischer Bestrahlung hatten 74 Patienten keine Nebenwirkungen. 27 Patienten gaben diskrete Nebenwirkungen an und bei zwei Patienten traten gravierende Nebenwirkungen in Form eines Krampfanfalls bzw. Aphasie und Gedächtnisstörungen auf. Es konnte ein stabiler oder klinisch verbesserter Zustand in 90 % der Fälle erreicht werden.

Die stereotaktische Bestrahlung ist damit eine effektive Methode sowohl zur Behandlung von malignen als auch benignen Hirntumoren. Es werden hohe Tumorkontrollraten bei geringer Toxizität erreicht. Es konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen radiologisch nachgewiesener Tumornekrose und Überlebenszeit bzw. progressionsfreier Überlebenszeit besteht. Aufgrund dieses Zusammenhangs sollte die mögliche prädiktive Bedeutung einer Nekrose im Tumor auf die Überlebenszeit und Tumorkontrolle weiterführend untersucht werden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PMcL, Kooy HM, Loeffler JS: Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 87: 34–408 (1995)
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 MP, Curran WJ Jr: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363: 1665–1672 (2004)
3. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G: Stereotactic Radiosurgery Plus Whole-Brain Radiation Therapy vs Stereotactic Radiosurgery Alone for Treatment of Brain Metastases. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 295: 2483-91 (2006)
4. Brada M, Rajan B, Traish D, Ashley S, Holmes-Sellors PJ, Nussey S, Uttley D: The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 38: 571–578 (1993)
5. Breen P, Flickinger JC, Kondziolka D and Martinez AJ.: Radiotherapy for nonfunctional pituitary adenoma: analysis of long-term tumor control. *J Neurosurg* 89: 933–938 (1998)
6. Breneman JC, Warnick RE, Albright RE, Kukiatinant N, Shaw J, Armin D, Tew J:

Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases: results of a single institution series. *Cancer* 79: 551–557 (1996)

7. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady L, Chang C, Davis L, Perez C, Hendrickson F: The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 1–19 (1980)

8. Chang SD, Adler JR Jr and Martin DP: LINAC radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 71: 43–50 (1998)

9. Chao JH, Phillips R and Nickson JJ: Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer* 7: 682–689 (1954)

10. Chen JC, Petrovich Z, O'Day S, Morton D, Essner R, Giannotta SL, Yu C, Apuzzo MLJ: Stereotactic radiosurgery in the treatment of metastatic disease to the brain. *Neurosurgery* 47: 268–279 (2000)

11. Chopra R, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC: Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 845–851 (2007)

12. DeAngelis LM, Delattre JY and Posner JB: Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 39: 789–796 (1989)

13. Debus J, Pirzkall A, Schlegel W, Wannenmacher M: Stereotaktische Einzeitbestrahlung (RC). *Methodik, Indikationen, Ergebnisse. Strahlenther Onkol* 175: 47–56 (1999)

14. Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A, Hoess A, Schlegel W, Zuna I, Engenhart-Cabillic R, Wannenmacher M: High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol* 19: 3547–3553 (2001)
15. Duma CM, Lunsford LD, Kondziolka D, Harsh GR IV, Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery of cavernous sinus meningiomas as an addition or alternative to microsurgery. *Neurosurgery* 32: 699–705 (1993)
16. Dunst J, Ahrens S, Paulussen M, Burdach S, Juergens H: Prognostic impact of tumor perfusion in MR-imaging studies in Ewing tumors. *Strahlenther Onkol* 177:153-159 (2001)
17. Dunst J, Stadler P, Becker A, Lautenschläger C, Pelz T, Hänsgen G, Molls M, Kuhnt T: Tumor volume and tumor hypoxia in head and neck cancers. The amount of the hypoxic volume is important. *Strahlenther Onkol* 179:521-526 (2003)
18. Ewend MG, Elbabaa S, Carey LA: Current treatment paradigms for the management of patients with brain metastases. *Neurosurgery* 57 : 66-77 (2005)
19. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman ML, Shaw EG, Hudgins WR, Weiner R, Harsh GR IV, Sneed PK: A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28: 797–802 (1994)
20. Friedman WA, Bradshaw P, Myers A, Bova FJ: Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg* 105: 657–661 (2006)
21. Friedman WF, Murad GJ, Bradshaw P, Amdur RJ, Mendenhall WM, Foote KD, Bova FJ: Linear accelerator radiosurgery for meningiomas. *J Neurosurg* 103: 206–209 (2005)

22. Friedman WA: Linear accelerator radiosurgery. *Clin Neurosurg* 38: 445–471 (1992)
23. Greenberg H, Chandler WF, Sandler HM: Brain metastases. In Greenberg H, Chandler WF, Sandler HM (eds) *Brain tumors*. Oxford University Press, New York, pp 299–231 (1999)
24. Grosu AL, Feldmann HJ, Stärk S, Pinsker M, Nieder C, Kneschaurek P, Lumenta C, Molls M: Stereotaktische Strahlentherapie am adaptierten Linearbeschleuniger bei Patienten mit Hirnmetastasen. *Nervenarzt* 72: 770–781 (2001)
25. Hasegawa T, Kondziolka D, Flickinger JC, Germanwala A, Lunsford LD: Brain metastases treated with radiosurgery alone: An alternative to whole brain radiotherapy? *Neurosurgery* 52: 1318–1326 (2003)
26. Henzel M, Gross MW, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Failing T, Strassmann G, Engenhart-Cabillic R: Stereotactic radiotherapy of meningiomas: symptomatology, acute and late toxicity. *Strahlenther Onkol* 182: 382–388 (2006)
27. Höybye C, Grenbäck E, Råhn T, Degerblad M, Thorén M, Hulting AL: Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12-to 22-year follow-up after treatment with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 49: 284–291 (2001)
28. Huang C, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery for brainstem metastases. *J Neurosurg* 91: 563–568 (1999)
29. Iliadis G, Kotoula V, Chatzisotiriou A, Televantou D, Eleftheraki AG, Lambaki S, Misailidou D, Selviaridis P, Fountzilas G. Volumetric and MGMT parameters in glioblastoma patients: survival analysis. *BMC Cancer*. 12:3 (2012)

30. Isobe K, Ohta M, Yasuda S, Uno T, Hara R, Machida N, Saeki N, Yamaura A, Shigematsu N, Ito H: Postoperative radiation therapy for pituitary adenoma, *Journal of Neuro-Oncology* 48: 135–140 (2000)
31. Joseph J, Adler JR, Cox RS, Hancock SL: Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for brain metastases: the influence of number of lesions on survival. *J Clin Oncol* 14: 1085–1092 (1996)
32. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villa G, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann R, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller R: 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* 29: 134-141 (2011)
33. Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR, Flickinger JC, Longterm outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *N Engl J Med* 339: 1426–1433 (1998)
34. Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD, Flickinger JC: Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 62: 53–60 (2008)
35. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 427–434 (1999)
36. Leksell L: The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 102: 316–319 (1951)
37. Lutterbach J, Cyron D, Henne K, Ostertag CB: Radiosurgery followed by planned observation in patients with one to three brain metastases. *Neurosurgery* 52: 1066–1073 (2003)

38. Marcou Y, Plowman PN: Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas. *Trends Endocrinol Metab* 11: 132–137 (2000)
39. Mathieu D, Kondziolka D, Cooper P, Flickinger JC, Niranjan A, Agarwala S, Kirkwood J, Lunsford LD: Gamma knife radiosurgery in the management of malignant melanoma brain metastases. *Neurosurgery* 60: 471-482 (2007)
40. Mehta MP, Rozenthal JM, Levin AB, Mackie TR, Kubsad SS, Gehring MA, Kinsella TJ: Defining the role of radiosurgery in the management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24: 619-625 (1992)
41. Milker-Zabel S, Zabel A, Schulz-Ertner D, Schlegel W, Wannenmacher M, Debus J: Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: long-term experience and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 809–816 (2005)
42. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, Duncan G, Skingley P, Foster G, Levine M.: A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 78: 1470-1476 (1996)
43. Mokry M, Ramschak-Schwarzer S, Simbrunner J, Ganz JC, Pendl G: A six year experience with the postoperative radiosurgical management of pituitary adenomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 72: 88–100 (1999)
44. Nicolato A, Foroni R, Alessandrini F, Bricolo A, Gerosa M: Radiosurgical treatment of cavernous sinus meningiomas: experience with 122 treated patients. *Neurosurgery* 51: 1153–1161 (2002)

45. Nordsmark M, Bentzen SM, Overgaard J: Measurement of human oxygenation status by a polarographic needle electrode. An analysis of inter- and intratumour heterogeneity. *Acta Oncol* 33:383-9 (1994)
46. Patchell RA: The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 29: 533-540 (2003)
47. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322: 494-500 (1990)
48. Patil CG, Hoang S, Borchers DJIII, Sakamoto G, Soltys SG, Gibbs IC, Harsh GR 4th, Chang SD, Adler JR Jr: Predictors of peritumoral edema after stereotactic radiosurgery of supratentorial meningiomas. *Neurosurgery* 63: 435–442 (2008)
49. Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, O'Day S, Apuzzo MLJ: Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 97: 499–506 (2002)
50. Pirzkall A, Debus J, Lohr F, Fuss M, Rhein B, Engenhart-Cabillic R, Wannenmacher M: Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 16: 3563–3569 (1998)
51. Pollock BE, Stafford SL, Utter A: Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to a Simpson Grade 1 resection for patients with small- to medium-sized meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 1000–1005 (2003)
52. Pollock BE, Carpenter PC, Utter A, Giannini C, Schreiner SA.: Stereotactic radiosurgery as an alternative to fractionated radiotherapy for patients with recurrent or residual nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery* 53: 1086–1094 (2003)

53. Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Kelsey SF, Jannetta PJ: Outcome analysis of acoustic neuroma management: a comparison of microsurgery and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 36: 215–229 (1995)
54. Rades D, Bohlen G, Pluemer A: Stereotactic radiosurgery alone versus resection plus whole-brain radiotherapy for 1 or 2 brain metastases in recursive partitioning analysis class 1 and 2 patients. *Cancer* 109: 2515–2521 (2007)
55. Regis J, Pellet W, Delsanti C, Dufour H, Roche PH, Thomassin JM, Zanaret M, Peragut JC: Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg* 97: 1091–1100 (2002)
56. Russell DS and Rubinstein LJ: Pathology of tumors of the nervous system, 5th ed. Williams & Wilkins, Baltimore (1989)
57. Ruderman NB and Hall TC: Use of glucocorticoids in the palliative treatment of metastatic brain tumors. *Cancer* 18: 298–306 (1965)
58. Sauer R: “Strahlenbiologie”. In: Kauffmann GW, Moser E, Sauer R: “Radiologie” s. 51. Elsevier, München.
59. Schultz CJGM and Mueller WM: Modified linear accelerator radiosurgery: principles and techniques, in Germano IM (ed): LINAC and Gamma Knife Radiosurgery. Meadowbrook, IL: American Association of Neurological Surgeons, pp 19–30 (1999)
60. Selch MT, Ahn E, Laskari A, Lee SP, Agazaryan N, Solberg TD, Cabatan-Awang C, Frigghetto L, Desalles AA: Stereotactic radiotherapy for treatment of cavernous sinus meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 101–111 (2004)

61. Sheehan JP, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD: Radiosurgery for residual or recurrent nonfunctioning pituitary adenoma. *J Neurosurg* 97: 408–414 (2002)
62. Shrieve DC, Alexander E 3rd, Wen PY, Fine HA, Kooy HM, Black PM, Loeffler JS.: Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 36: 275-282 (1995)
63. Simpson D: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20: 22–39 (1957)
64. Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, McDermott MW, Chang S, Park E, Gutin PH, Phillips TL, Wara WM, Larson DA: Radiosurgery for brain metastases: Is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 549–558 (1999)
65. Stadler P, Becker A, Feldmann HJ, Hänsgen G, Dunst J, Würschmidt F, Molls M: Influence of the hypoxic subvolume on the survival of patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:749-754 (1999)
66. Stafford SL, Perry A, Suman VJ, Meyer FB, Scheithauer BW, Lohse CM, Shaw EG: Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc* 73: 936–9429 (1998)
67. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Aranda D, Barani IJ, McDermott MW, Parsa AT: Factors affecting outcome following treatment of patients with cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 113: 1087–1092 (2010)
68. Suki D, Lang F, Maldaun M, Abouassi H, Chang E, de Aguiar P, Sawaya R: Complications of Stereotactic Radiosurgery in Patients With Brain Metastases: Considerations for

Deep and Functional Brain Tumor Locations. *Neurosurgery Quarterly*, Volume 17 , Issue 2, pp 81-91 (2007)

69. Valentino V, Schinaia G and Raimondi AJ.: The results of radiosurgical management of 72 middle fossa meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 122: 60-70 (1993)

70. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooy N, Metsaars JA, Wattendorff AR: Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 33: 583-90 (1993)

71. White KT, Fleming TR and Laws ER: Single metastasis to the brain. Surgical treatment in 122 consecutive patients. *Mayo Clin Proc* 56: 424-428 (1981)

7 LEBENSLAUF

Kristina Martens

Geburtsdatum: 28.01.1986

Geburtsort: Schwerin



Schullaufbahn

1996 - 2005

Gymnasium Tisa von der Schulenburg in Dorf Mecklenburg,
Abschluss Abitur

Studium

10/2005 - 10/2011

Studiengang Humanmedizin an der Universität zu Lübeck

11/2011

Approbation als Ärztin

Berufliche Laufbahn

Seit 01/2012

Assistenzärztin in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
am Zentrum für integrative Psychiatrie Lübeck

Dissertation

Seit 02/2008

unter Prof. J. Dunst, Universität zu Lübeck, Thema „Ergebnisse
der Strahlenchirurgie und stereotaktischen Strahlentherapie an
der Universität zu Lübeck im Zeitraum von 1998 bis 2008“,
Durchführung des praktischen Teils von 2008-2009.

Veröffentlichung

05/06/2010

Vortrag unter dem Titel: “Ergebnisse der Strahlenchirurgie von Hirnmetastasen an der Universität zu Lübeck im Zeitraum von 1998 bis 2008“ auf der 16. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie in Magdeburg.

03/07/2013

Kristina Martens, Thekla Meyners, Dirk Rades, Volker Tronnier, Matteo Mario Bonsanto, Dirk Petersen, Jürgen Dunst, Kathrin Dellas: “The prognostic value of tumor necrosis in patients undergoing stereotactic radiosurgery of brain metastases.” Radiation Oncology 2013, 8:162.

8 DANKSAGUNGEN

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Jürgen Dunst als meinem Doktorvater für die Überlassung des Themas zur Bearbeitung und für die Betreuung der Arbeit. Insbesondere danke ich ihm auch für die Unterstützung, die er mir während unserer Zusammenarbeit gewährt hat und für die Ansprechbarkeit und Hilfsbereitschaft zu jeder Zeit.

Ich danke Prof. Dr. med. Dirk Rades und Frau Dr. med. Thekla Meyners für die Anleitung und Unterstützung bei der Arbeit.

Ich danke Dr. rer. pol. Reinhard Vonthein für die Anleitung bei der statistischen Auswertung der Arbeit.