

Aus dem Lehrstuhl  
für Strahlentherapie  
Prof. Dr. Oliver Kölbl  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Hypofraktionierte stereotaktische  
Radiotherapie von Hirnmetastasen

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Philipp Stark

2025



Aus dem Lehrstuhl  
für Strahlentherapie  
Prof. Dr. Oliver Kölbl  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Hypofraktionierte stereotaktische  
Radiotherapie von Hirnmetastasen

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Philipp Stark

2025

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig  
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Oliver Kölbl  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Peter Hau  
Tag der mündlichen Prüfung: 23.04.2025

## INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung.....	6
1.1	Fragestellung.....	6
1.2	Epidemiologie.....	6
1.3	Pathophysiologie.....	7
1.4	Symptome .....	8
1.5	Diagnostik.....	9
1.6	Therapie .....	10
1.6.1	Systemtherapie .....	10
1.6.2	Operative Therapie .....	11
1.6.3	Radiotherapie.....	12
1.6.3.1	Ganzhirnradiotherapie .....	13
1.6.3.2	Stereotaktische Radiotherapie.....	14
1.7	Nachsorge .....	17
1.8	Prognose.....	17
2	Material und Methoden.....	19
2.1	Studienbeschreibung.....	19
2.2	Radiotherapie .....	20
2.3	Definitionen der Variablen .....	20
2.3.1	Karnofsky-Index und ECOG.....	20
2.3.2	Primariuskontrolle und extrakranielle Metastasen.....	21
2.3.3	RPA-Klasse.....	21
2.3.4	GPA-Score .....	22
2.3.5	Systemtherapie .....	22
2.3.6	Charakteristika der therapierten Hirnmetastasen .....	22
2.4	Statistische Endpunkte.....	23

2.5	Statistische Auswertung .....	23
3	Ergebnisse .....	25
3.1	Patientencharakteristika und Charakteristika der Hirnmetastasen .....	25
3.2	Local progression free survival.....	29
3.2.1	Alter.....	29
3.2.2	Geschlecht.....	30
3.2.3	Primarius.....	30
3.2.4	ECOG Performance Status.....	31
3.2.5	RPA.....	31
3.2.6	GPA .....	31
3.2.7	Extrakranielle Metastasen.....	31
3.2.8	Systemtherapie .....	32
3.2.9	Lokalisation der bestrahlten Hirnmetastase .....	32
3.2.10	GTV.....	33
3.2.11	PTV .....	33
3.2.12	Anzahl der mit HFSRT therapierten Hirnmetastasen .....	33
3.3	Overall survival.....	34
3.3.1	Alter.....	34
3.3.2	Geschlecht.....	35
3.3.3	Primarius.....	35
3.3.4	ECOG Performance Status.....	36
3.3.5	RPA.....	36
3.3.6	GPA .....	37
3.3.7	Extrakranielle Metastasen .....	38
3.3.8	Systemtherapie .....	39
3.3.9	Lokalisation der bestrahlten Hirnmetastasen .....	39
3.3.10	GTV.....	40

3.3.11	PTV .....	40
3.3.12	Anzahl der mit HFSRT therapierten Hirnmetastasen .....	41
3.3.13	Therapieansprechen im 1. Kontroll-MRT.....	41
3.4	Zusammenfassung.....	43
4	Diskussion .....	47
4.1	Local progression free survival und overall survival .....	47
4.2	Alter.....	51
4.3	Geschlecht .....	51
4.4	Primarius .....	52
4.5	ECOG.....	52
4.6	RPA.....	53
4.7	GPA.....	53
4.8	Extrakranielle Metastasen .....	54
4.9	Systemtherapie .....	54
4.10	Lokalisation .....	55
4.11	Zielvolumen.....	56
4.12	Anzahl der mit HFSRT therapierten Hirnmetastasen .....	57
4.13	Therapieansprechen im 1. Kontroll-MRT.....	57
4.14	Ausblick.....	58
4.15	Limitationen der Arbeit .....	58
5	Zusammenfassung.....	59
6	Anhang .....	60
6.1	Tabellenverzeichnis.....	60
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	61
6.3	Abkürzungsverzeichnis .....	62
7	Literaturverzeichnis .....	64

## **1 Einleitung**

### **1.1 Fragestellung**

Hirnmetastasen sind eine häufige Komplikation im Rahmen von Tumorerkrankungen und können medikamentös, chirurgisch sowie strahlentherapeutisch behandelt werden.

Die Hochpräzisionsbestrahlung von Hirnmetastasen mittels stereotaktischer Radiotherapie (SRT) ist mittlerweile in vielen klinischen Situationen die Therapie der Wahl. Diese kann entweder als Einzeitbestrahlung (stereotaktische Radiochirurgie, SRS) oder in Form einer fraktionierten stereotaktischen Bestrahlung (FSRT) appliziert werden (1–3).

In dieser retrospektiven Studie wurde das Outcome von Patienten untersucht, die eine hypofraktionierte stereotaktische Radiotherapie (HFSRT) mit  $6 \times 5$  Gy erhielten. Der Einfluss verschiedener Faktoren auf das lokale progressionsfreie Überleben (local progression free survival, LPFS) und das Gesamtüberleben (overall survival, OS) wurde analysiert.

### **1.2 Epidemiologie**

Hirnmetastasen stellen die häufigste intrazerebrale Neoplasie dar, wobei die genaue Inzidenz unklar ist (4,5). Sie wird in Studien von Walker et al. und Counsell et al. mit 8,3 – 14,3/100.000 angegeben (6,7). Es wird von einer höheren Inzidenz ausgegangen, da es seit der Veröffentlichung der Ergebnisse deutliche Verbesserungen der Qualität und Verfügbarkeit bildgebender Verfahren gegeben hat. Darüber hinaus hat sich das Überleben von Tumorpatienten aufgrund früherer Diagnosestellung und verbesserter systemischer Therapie verlängert. Aufgrund des längeren Überlebens werden im Krankheitsverlauf auch vermehrt Hirnmetastasen diagnostiziert (8).

Bei Patienten mit soliden Tumoren treten in 10 – 40 % der Fälle Hirnmetastasen im Verlauf der Erkrankung auf (9). Sie treten bei Männern und Frauen etwa gleich häufig auf (10).

In 80 % der Fälle treten Hirnmetastasen nach Diagnose des Primärtumors auf (metachron), während bei 20 % der Patienten Hirnmetastasen zeitgleich (synchron) oder sogar vor dem Primarius entdeckt werden (11).

Die Tumoren mit der höchsten kumulativen Inzidenz von Hirnmetastasen bei

Diagnosestellung des Primarius sind das kleinzellige Bronchialkarzinom (small cell lung cancer, SCLC) (15,8 %) und das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) (2,3 – 14,4 %), während Hirnmetastasen bei Diagnosestellung des Mammakarzinoms (0,4 %), des malignen Melanoms (0,7 %) und des Nierenzellkarzinoms (1,5 %) deutlich seltener sind (12).

Bei Patienten mit Hirnmetastasen und nur einem Primarius, sind die häufigsten Primärtumoren bei Männern das Lungenkarzinom (44 %), das maligne Melanom (12 %), das kolorektale Karzinom (9 %), das Prostatakarzinom (9 %) und das Nierenzellkarzinom (8 %). Bei den Frauen sind Lungen- und Mammakarzinom gleich häufig (33 %), gefolgt vom kolorektalen Karzinom (7 %), dem malignem Melanom (6 %) und dem Nierenzellkarzinom (5 %) (13).

Die mediane Zeit bis zur Diagnose einer Hirnmetastase hängt stark vom Primarius ab. Sie liegt zwischen 2,6 Monaten bei Patienten mit Lungenkarzinom und mehr als 3 Jahren beim malignen Melanom und Mammakarzinom (13).

Hinsichtlich der Anzahl wird zwischen einzelnen und multiplen Hirnmetastasen unterschieden, wobei beide Formen etwa gleich häufig sind (14). Einzelne Hirnmetastasen ohne den Nachweis extrakranieller Metastasen werden als solitär bezeichnet, während bei Vorliegen extrakranieller Metastasen von singulären Hirnmetastasen gesprochen wird (10). Bestimmte Tumoren, wie das Mammakarzinom, das Nierenzellkarzinome und gastrointestinale Tumoren führen eher zu einzelnen, Lungenkarzinome und das maligne Melanom eher zu multiplen Hirnmetastasen (14).

Des Weiteren können Hirnmetastasen nach ihrer supra- oder infratentoriellen Lage eingeteilt werden. Sie treten zu 80 % im Großhirn, zu 15 % im Kleinhirn und zu 3 % im Hirnstamm auf (15). Gastrointestinale Tumoren sowie Tumoren des kleinen Beckens (Prostata, Uterus) metastasieren, wenn sie zerebral metastasieren, zu 50 % infratentoriell, während dies bei den anderen Primärtumoren nur in 10 % der Fälle der Fall ist (16).

### 1.3 Pathophysiologie

Der genaue Mechanismus und die exakte Abfolge der Entstehung von Hirnmetastasen sind derzeit noch nicht vollständig geklärt. Eine wichtige Rolle spielen dabei die Tumorzelle selbst sowie das Hirngewebe, in dem sich die Metastase später absiedelt. Es gibt zwei bedeutende Theorien, die versuchen die Entstehung von Hirnmetastasen

zu erklären (10).

Die „Seed and Soil“-Hypothese besagt, dass die Absiedlung bestimmter Tumorzellen (Seeds) von deren Interaktion mit der jeweiligen Mikroumgebung des Organs (Soil) abhängt. Die Metastase kann nur dort entstehen, wo die für sie erforderlichen Bedingungen gegeben sind (17). Dies kann eine Erklärung dafür sein, dass Strukturen wie Muskeln, Nieren und Haut trotz ihrer starken Vaskularisation nur selten von Metastasen betroffen sind (10).

Dagegen postuliert die hämodynamische Hypothese, dass sich Tumorzellen nach dem Eintritt in das Blut- oder Lymphsystem im ersten Kapillarbett oder Lymphknoten, den sie erreichen, ansiedeln und dort gegebenenfalls eine Metastase ausbilden. Die zerebrale Metastasierung erfolgt fast ausschließlich hämatogen, etwa 20 % des Herzzeitvolumens passieren das Gehirn. Dies erklärt, warum Lungentumoren aufgrund ihrer räumlichen Nähe zum linksventrikulären Ausflusstrakt häufig zu Hirnmetastasen führen und warum diese Tumorentität die höchste Inzidenz von Hirnmetastasen bei Diagnosestellung des Primarius hat. Bei anderen Primärtumoren treten aus dem gleichen Grund neben Hirnmetastasen auch häufig Lungenmetastasen auf (10,18).

In der Regel werden nacheinander die Schritte der Zelltransformation, Angiogenese mit nachfolgender Gefäßinvasion und Transport zum Zielorgan durchlaufen. Nach der anschließenden Extravasation kommt es entweder zur Angiogenese und zum Wachstum des Zellverbandes mit Ausbildung von Metastasen oder bei fehlendem Wachstum zum Verbleib ruhender Mikrometastasen, die jedoch zu einem späteren Zeitpunkt durchaus wieder proliferieren können (10).

#### 1.4 Symptome

Durch ihr verdrängendes Wachstum können Hirnmetastasen direkten Schaden der Hirnstrukturen und Nervenbahnen verursachen. Ab einem Durchmesser von 5 mm führt die Neovaskularisation zudem zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke mit steigendem Gewebedruck in der Metastase und nachfolgendem umgebendem Hirnödem. Die Symptome schreiten normalerweise langsam voran, bei einer Einblutung der Hirnmetastase kann es jedoch zu einer plötzlichen Aggravation der Beschwerden kommen (19).

Die Symptomatik variiert je nach Lokalisation der Hirnmetastase. Supratentorielle Metastasen verursachen häufig Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, kognitive

Einschränkungen und eine schlaganfallähnliche Symptomatik, während infratentorielle Metastasen häufig zu Ataxie, Doppelbildern, Dysphagie und Dysarthrie führen. Die schwerwiegendste Komplikation infratentorieller Hirnmetastasen ist ein sich entwickelnder Hydrozephalus mit nachfolgender unterer Einklemmung, die rasch zum Koma und zum Tod des Patienten führen kann (4,20).

## 1.5 Diagnostik

Diagnostisch notwendige Schritte werden in der aktuell in Überarbeitung befindlichen S2k-Leitlinie „Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie beschrieben (2).

Erforderlich sind eine klinisch-neurologische und körperliche Untersuchung mit Fokus auf Hirndruckzeichen und Zeichen einer extrazerebralen Tumormanifestation. Eine MRT-Bildgebung des Gehirns soll mit und ohne gadoliniumhaltigem Kontrastmittel erfolgen. Bei Kontraindikationen für ein MRT oder akut auftretenden neurologischen Defiziten steht alternativ die CT-Bildgebung zur Verfügung. Das MRT ist der CT jedoch hinsichtlich der Sensitivität überlegen und daher die diagnostische Methode der Wahl (2,21).

Im nativen T1-gewichteten MRT stellen sich parenchymale Metastasen iso- bis hypointens (Metastasen des malignen Melanoms und des Nierenzellkarzinoms jedoch auch hyperintens) im Vergleich zum Gehirn dar, während die Intensität in T2-gewichteten Aufnahmen variabel ist. Hirnmetastasen stellen sich meist kugelförmig dar und sind häufig von einem vasogenen Ödem umgeben, das sich in der T2-Wichtung hyperintens und in der T1-Wichtung hypointens darstellt. Die Darstellung des Ödems kann durch eine FLAIR-Sequenz (fluid attenuated inversion recovery) verbessert werden. In der diffusionsgewichteten Bildgebung (diffusion-weighted imaging, DWI) zeigen Hirnmetastasen häufig, aber nicht immer, eine erhöhte Diffusion (20,21).

Differentialdiagnostisch sind Hirnmetastasen von hirneigenen Tumoren, Infektionen (Abszesse, Herpes-simplex-Enzephalitis), Granulomen, Infarkten und Strahlennekrosen zuvor therapieterter Hirnmetastasen zu unterscheiden. Bei Letzteren kann ein <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose-PET oder ein <sup>18</sup>F-Fluoreethyltyrosin-PET bei der Differenzierung helfen. Neoplasien zeigen in diesen bildgebenden Verfahren eine erhöhte Aufnahme von Glukose bzw. Aminosäuren, während Strahlennekrosen hypometabol erscheinen (4,22).

Die Diagnose kann histologisch durch eine stereotaktische Biopsie oder eine offene

Operation gesichert werden, da bei bekannter Tumorerkrankung und einzelner zerebraler Raumforderung in bis zu 10 % der Fälle eine andere Läsion wie ein Meningeom oder Gliom vorliegt. Dies sollte vor allem dann durchgeführt werden, wenn die Diagnose des Primarius schon längere Zeit zurückliegt. Eine Biopsie bietet zudem den Vorteil, dass das Gewebe auf spezifische Zielstrukturen getestet werden kann, um den Patienten gegebenenfalls mit gezielten Systemtherapien behandeln zu können (2).

Bei unbekanntem Primarius sollte versucht werden, diesen mit Hilfe von (PET-)CT-Untersuchungen des Thorax und gegebenenfalls weiterer Regionen zu identifizieren (2). In etwa 10 % der Fälle kann dieser nicht gefunden werden und es liegt ein CUP-Syndrom (cancer of unknown primary) vor (23).

Bei Hinweisen auf spinale Läsionen oder Meningeosis neoplastica ist eine Liquoruntersuchung mit Druckmessung sowie ein MRT der Neuroachse indiziert (2).

## 1.6 Therapie

Für die Therapie von Hirnmetastasen stehen die drei Säulen Systemtherapie, operative Therapie und Radiotherapie zur Verfügung. Die verschiedenen Therapieoptionen können auch in Kombination angewendet werden. Die Behandlungsplanung sollte unter Berücksichtigung des Patientenzustandes (Allgemeinzustand, neurologischer Status, Komorbiditäten), vorheriger Therapien und des histologischen und molekularen Tumorprofils in Tumorboards erfolgen (1).

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2), des Zusammenschlusses der European Association of Neuro-Oncology (EANO) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) (1) sowie der American Society for Radiation Oncology (ASTRO) (3) geben Empfehlungen, wann welche Therapiemodalitäten angewendet werden sollen.

### 1.6.1 Systemtherapie

Die Systemtherapie umfasst im Wesentlichen die klassische Chemotherapie, die Immun- und Antikörpertherapie sowie zielgerichtete Substanzen. Sie kann als alleinige Therapie oder in Kombination mit einer Operation und/oder Radiotherapie eingesetzt werden. Prinzipiell kommen die gleichen Protokolle wie bei der Therapie extrakranieller Metastasen des Primarius zum Einsatz (2). Die Auswahl richtet sich dabei nach dem histologischen und molekularen Tumortyp und ist unabhängig von der Lokalisation der

## Hirnmetastase (1).

Die Ansprechraten variieren stark je nach Primärtumor und weisen beim SCLC hohe (30 – 80 %), beim Mammakarzinom (30 – 50 %) und NSCLC (10 – 30 %) mittlere und beim malignen Melanom (10 – 15 %) niedrige Ansprechraten auf (24).

Insbesondere bei kleinen Hirnmetastasen stellt die Blut-Hirn-Schranke eine Barriere für viele Systemtherapeutika dar. Bei Hirnmetastasen, die größer als 2 cm sind, ist die Blut-Hirn-Schranke jedoch häufig geschädigt und die Systemtherapie kann wirksam sein (25). Zielgerichtete Substanzen, wie Tyrosinkinaseinhibitoren können die Barriere vergleichsweise gut passieren, während dies für monoklonale Antikörper aufgrund ihrer Molekülgröße schwieriger ist (1,25). Weitere Probleme sind die Ionisierung, Hydrophilie und Proteinbindung von Systemtherapeutika, sowie Proteine in der Zellmembran, sogenannte Effluxpumpen, welche die Therapeutika wieder aus der Zelle befördern (26). Es wird angenommen, dass sich intravenös applizierte Therapeutika ähnlich wie gadoliniumhaltiges Kontrastmittel verteilen und in Bereichen mit einer Kontrastmittelreicherung wirksam sein können. Eine ZNS-gängige Systemtherapie ist dennoch zu bevorzugen, da sie auch in Bereichen der Hirnmetastase mit intakter Blut-Hirn-Schranke wirksam ist (1). Es ist zudem schwierig abzuschätzen, welche Medikamentenspiegel im Bereich der Hirnmetastase erreicht werden. Die maximal applizierbare Dosis ist durch therapiebedingte Toxizitäten limitiert, subtherapeutische Medikamentendosen können zur Resistenzentwicklung führen (26).

Bei neurologischer Symptomatik im Zusammenhang mit einem erhöhten intrakraniellen Druck und Hirnödem können Kortikosteroide, bevorzugt Dexamethason, verabreicht werden (27). Diese haben jedoch möglicherweise einen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit einer Immuntherapie bei Hirnmetastasen (1).

### 1.6.2 Operative Therapie

In Studien von Schöggel et al. und Liu et al. konnte gezeigt werden, dass Operation und SRT bei der Behandlung von einer (28) und zwei bis vier (29) Hirnmetastasen gleichwertig sind.

Laut Leitlinien soll bei Hirnmetastasen mit einem Durchmesser von > 3 cm (1,2) bzw. > 4 cm (3) die Durchführbarkeit einer Operation geprüft werden. Weitere Gründe für eine Operation sind ein raumfordernder Effekt der Metastase mit auftretenden neurologischen Symptomen oder erhöhtem Hirndruck, eine radiologisch nicht sicher

als Metastase zu diagnostizierende Läsion, oder ein unbekannter Primärtumor. Das durch die Operation gewonnenen Gewebe kann außerdem histologisch und molekulargenetisch untersucht werden, um eine individualisierte Systemtherapie einleiten zu können (1–3).

Die Operation ist in der Regel bei einzelnen, gut zugänglichen Hirnmetastasen gut geeignet, kann aber auch bei mehreren Metastasen durchgeführt werden. Der Patient muss sich in einem ausreichend guten Allgemeinzustand befinden, um eine Operation möglich zu machen (2).

Eine En-bloc-Resektion ist, wenn möglich zu bevorzugen, da es dadurch zu einer niedrigeren Rezidivrate und weniger wahrscheinlichen leptomeningealen Tumoraussaat kommt. Das Outcome kann durch ein präoperatives funktionelles MRT, intraoperative Neuronavigation, fluoreszenzgesteuerte Resektion und kortikales Mapping verbessert werden (1).

Nach dem Eingriff soll innerhalb von 48 Stunden ein Kontroll-MRT erfolgen, um das Ausmaß der Resektion beurteilen zu können (1).

Generell sollte die operative Entfernung der Hirnmetastase immer mit einer Bestrahlung des Tumorbettes kombiniert werden, die im Regelfall postoperativ durchgeführt wird.

Eine Studie von Patel et al. zeigte bei prä- und postoperativer Radiotherapie ähnliche lokale Tumorkontrollraten und OS, jedoch traten Radionekrosen und eine leptomeningeale Tumoraussaat in der Gruppe der präoperativ bestrahlten Patienten signifikant seltener auf (30).

### 1.6.3 Radiotherapie

Die Radiotherapie entfaltet ihre biologische Wirkung durch direkte und indirekte Schädigung von DNA, Membranbestandteilen und Enzymen. Dabei sind die direkten Treffer im Vergleich zu den indirekten Strahlenwirkungen mit Ionisierung von Wassermolekülen und Bildung freier Radikalen von geringerer Bedeutung (31).

Die Bestrahlung von Hirnmetastasen kann als primäre Therapieoption oder in Kombination mit einer Operation durchgeführt werden. Nach einer eventuellen Operation sollte jedoch eine Bestrahlung des Tumorbettes erfolgen, da es dadurch zu signifikant weniger lokalen Progressen kommt (1,32).

Es stehen zum einen die historisch ältere Ganzhirnradiotherapie (GHRT), zum anderen die stereotaktische Radiotherapie (SRT) zur Verfügung.

Die beiden wichtigsten Zielvolumina sind das Gross Tumor Volume (GTV) und das Planning Target Volume (PTV). Das GTV bezeichnet das sichtbare Tumorgewebe, während das PTV zusätzlich zum GTV einen Sicherheitssaum enthält, um sicherzustellen, dass die verschriebene Dosis im GTV appliziert wird. Bei der Planung muss auf Risikoorgane (z. B. Augen, Hirnnerven, Hirnstamm) geachtet werden (33,34). Die Strahlendosis wird in Gray (Gy) angegeben ( $1 \text{ Gy} = 1 \frac{\text{J}}{\text{kg}}$ ).

Allgemeine Vorteile der Radiotherapie im Vergleich zur Operation sind die bessere lokale Kontrolle, die ambulante Durchführbarkeit bzw. ein kurzer Krankenhausaufenthalt, die Durchführbarkeit bei nicht resektablen Hirnmetastasen und die fehlende operative Morbidität und Mortalität (2).

Mögliche akut auftretende Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind Erytheme und Haarausfall, die sich jedoch in der Regel zurückbilden (31). Speziell das Gehirn betreffende Nebenwirkungen umfassen Radionekrosen, Hirnödeme und neurokognitive Einschränkungen. Nekrosen und Ödeme können zu Kopfschmerzen, Übelkeit und je nach Lokalisation zu neurologischen Ausfällen führen. Eine Therapieoption sind Kortikosteroide, bei mangelnder Effektivität kann eine Operation erforderlich sein (35).

#### 1.6.3.1 Ganzhirnradiotherapie

Die Ganzhirnradiotherapie (GHRT) war lange Zeit die Therapie der Wahl bei Hirnmetastasen (34). Die Überlegung war, dass durch ein das gesamte Gehirn umfassendes Zielvolumen sowohl sichtbare Hirnmetastasen als auch bildgebend nicht nachweisbare Mikrometastasen behandelt werden können (19,23). Sie wird üblicherweise mit einer Gesamtdosis von 20 – 30 Gy, aufgeteilt in 5 – 10 Fraktionen durchgeführt (1).

Indikationen für die GHRT bei Inoperabilität und nicht möglicher SRT sind multiple Hirnmetastasen (mindestens 5) und ein guter Allgemeinzustand des Patienten (mindestens ECOG 2). Bei niedrigerem ECOG kann eine GHRT mit weniger Fraktionen erwogen werden, wobei dies gründlich mit der Möglichkeit einer rein supportiven Behandlung abgewogen werden sollte (3).

Eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung ist außerdem beim SCLC indiziert (1).

Grund für die kritische Hinterfragung der Therapiemethode ist, dass die adjuvante GHRT im Vergleich zur reinen postoperativen Beobachtung zwar die lokale Kontrolle, nicht aber das OS verbessert (36,37). Im Vergleich mit der adjuvanten

stereotaktischen Radiotherapie zeigte sich in einer Studie kein Unterschied im OS, jedoch waren Patienten, die eine GHRT erhielten, häufiger von einer neurokognitiven Verschlechterung betroffen (38). Diese korreliert mit der Lebensqualität (39). Neuroprotektive Ansätze sind die Gabe von Memantin, einem NMDA-Rezeptorantagonisten, und eine GHRT mit Aussparung des Hippocampus (3). Bei GHRT mit Verabreichung von Memantin zeigte sich ein nicht-signifikanter Trend zu einer niedrigeren kognitiven Verschlechterung (40). In einer Studie von Gondi et al. konnte eine Verbindung zwischen der Aussparung des Hippocampus und einer erhaltenen Gedächtnisleistung gezeigt werden (41). Diese Methode soll nur bei Hirnmetastasen angewendet werden, die nicht in der Nähe des Hippocampus liegen (3).

#### 1.6.3.2 Stereotaktische Radiotherapie

Bei der stereotaktischen Radiotherapie (SRT) wird zwischen der stereotaktischen Radiochirurgie (SRS), bei der die Strahlendosis in einer Fraktion appliziert wird und der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie (FSRT) unterschieden (19,42). Aktuell existiert keine vergleichende prospektiv randomisiert-kontrollierte Studie.

Im Allgemeinen ist die stereotaktische Bestrahlung als perkutane Hochpräzisionsbestrahlung mit einem definierten Zielvolumen, einer hohen biologischen Strahlendosis, die in einer oder wenigen Fraktionen appliziert wird und eine lokal kurative Intention hat, definiert (42).

Hirnmetastasen stellen aufgrund ihrer meist geringen Größe, guten Abgrenzbarkeit, Unverschieblichkeit im Schädel und dem geringen Ausmaß einer umliegenden Gehirninfiltation ein optimales Ziel für die SRT dar (34).

Die stereotaktische Bestrahlung kann mit Photonen aus Linearbeschleunigern (z. B. CyberKnife [Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA]), Gammastrahlung aus Cobalt-60-Quellen (z. B. Gamma Knife [Elekta AB, Stockholm, Schweden]), sowie durch Protonen oder Ionen aus Teilchenbeschleunigern erfolgen (34,42). Alle Bestrahlungsmodalitäten applizieren hohe Strahlendosen im PTV, mit einem steilen Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens (31).

Um die Präzision der Bestrahlung zu erhöhen, werden Mikro-Multileaf-Kollimatoren mit einer Leaf-Breite von < 3 mm verwendet. Es wird eine Zielgenauigkeit von etwa 1 mm angestrebt (34).

Zur Vermeidung von Lageungenauigkeiten ist eine Fixierung des Kopfes erforderlich.

Dieser kann entweder in einem Stereotaxierahmen, welcher mit Pins in der Schädeldecke befestigt ist, oder in einer Stereotaxiemaske fixiert werden. Der Stereotaxierahmen ist aufgrund seiner Invasivität nur für die SRS geeignet (31,34). Eine Studie von Gevaert et al. ergab bei stereotaktischen Masken der Firma BrainLAB (München, Deutschland) eine mittlere dreidimensionale Abweichung von 0,58 mm während einer Fraktion, was vergleichbar mit einem stereotaktischen Rahmen ist (43). Die interfraktionelle Abweichung ist jedoch höher, daher ist eine radiologische Lagekontrolle vor der Bestrahlung erforderlich (34). Diese kann z. B. mithilfe von einem, häufig in Linearbeschleunigern integriertem, kV cone beam CT (CBCT) erfolgen. Diese Technik ermöglicht eine tägliche Lagekontrolle und -korrektur mit guter Bildqualität und niedriger Strahlenbelastung. Die Aufnahmen des CBCT werden hierfür mit denen des Planungs-CTs zusammengeführt, wodurch eine Berechnung vorhandener Abweichungen durch eine Software ermöglicht wird. Diese werden anschließend von einem Strahlentherapeuten überprüft und das Isozentrum durch die Software in die korrekte Position verschoben (44).

Die Leitlinie der DGN enthält nur wenige detaillierte Angaben zur Wahl der Therapiemodalität, weshalb im Folgenden auf die verfügbaren internationalen Leitlinien Bezug genommen wird.

Laut ASTRO-Leitlinie (3) ist eine SRT bei gutem Allgemeinzustand (ECOG 0 – 2) und wenigen Hirnmetastasen (max. 4) indiziert. Bei einem Metastasen-Durchmesser von mehr als 4 cm oder raumforderndem Effekt soll nach neurochirurgischer Evaluation und eventueller Operation eine SRT erfolgen. Bei schlechterem ECOG und stabiler Tumorerkrankung kann die SRT ebenfalls erwogen werden (3).

Bei einer Anzahl von 5 – 10 Hirnmetastasen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0 – 2) kann ebenfalls eine SRT als Alternative zur GHRT durchgeführt werden. Eine SRT ist darüber hinaus auch bei ausgewählten Patienten mit mehr als 10 Hirnmetastasen möglich. Eine routinemäßige GHRT nach SRT von 1 – 4 Hirnmetastasen wird nicht empfohlen (3).

Die Entscheidung, ob Hirnmetastasen mit SRS oder FSRT therapiert werden, wird vor allem aufgrund ihrer Größe getroffen. Die ASTRO-Leitlinie empfiehlt bei Hirnmetastasen mit einem Durchmesser < 2 cm die SRS (20 – 24 Gy), lässt aber auch hier die FSRT (z. B.  $3 \times 9$  Gy oder  $5 \times 6$  Gy) als Option offen. Bei einer Größe von  $\geq 2$  bis < 3 cm, empfiehlt sie eine SRS (18 Gy) oder FSRT (z. B.  $3 \times 9$  Gy oder  $5 \times 6$  Gy).

Bei Hirnmetastasen einer Größe von  $\geq 3$  bis 4 cm ist eine FSRT empfohlen. Bei Hirnmetastasen  $> 4$  cm ist eine Operation zu überdenken. Falls diese nicht durchführbar ist, sollte die FSRT der SRS vorgezogen werden (3).

Die Leitlinie der EANO-ESMO (1) deckt sich im Wesentlichen mit der ASTRO-Leitlinie. Empfohlen ist auch hier die SRT nach der kompletten und inkompletten Resektion von Hirnmetastasen. Eine SRT bei 5 – 10 Hirnmetastasen kann erwogen werden, wenn das kumulative Volumen unter  $15 \text{ cm}^3$  liegt. Außerdem soll die SRT bei Hirnmetastasen in der Nähe von Risikostrukturen (z. B. Hirnstamm) und bei vorbestrahlten Patienten bevorzugt eingesetzt werden (1).

Für den Nutzen der SRS bei 1 – 4 Hirnmetastasen gibt es eine starke Evidenz (3). Eine Studie von Yamamoto et al. zeigte zudem, dass die SRS von 5 – 10 Hirnmetastasen der SRS von 2 – 4 Hirnmetastasen nicht unterlegen ist (45).

Vorteil der SRS ist die hohe lokale Kontrollrate und die im Vergleich zur GHRT niedrigere Rate an kognitiven Einschränkungen, bei gleichem OS, trotz niedrigerer Kontrollrate außerhalb des Zielvolumens (1). Nachteil der SRT ist die, im Vergleich zur GHRT höhere Rate an Radionekrosen. Diese treten am häufigsten bei der SRS auf (0 – 20 %) und sind bei der FSRT (1 – 8 %) und GHRT (0 – 1,6 %) seltener. Da die FSRT vor allem bei größeren Hirnmetastasen seltener zu Radionekrosen führt, sollte ihr Einsatz in diesen Fällen erwogen werden (3,35).

Weitere mögliche Vorteile der FSRT gegenüber der SRS sind nicht hinreichend belegt. Die derzeit am Universitätsklinikum Erlangen durchgeführte, prospektiv-randomisierte Studie „Efficacy and Safety of Fractionated Stereotactic Radiation Therapy versus Single Fraction Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases (2 – 4 cm)“ untersucht mögliche Unterschiede beider Verfahren.

Es gibt mehrere Überlegungsansätze, die nahelegen, dass die FSRT der SRS in Hinblick auf die lokale Kontrolle und Toxizitäten überlegen sein könnte. Es konnte nachgewiesen werden, dass die lokale Tumorkontrolle abhängig von der biologisch effektiven Dosis (BED) ist (46,47). Diese kann durch eine Fraktionierung gesteigert werden (31,48). Durch die Fraktionierung kann außerdem ein größerer Sicherheitssaum um die Hirnmetastase eingezeichnet werden, ohne dass es zu einer sehr viel höheren Inzidenz an Strahlennekrosen kommt (48). So können Lagegenauigkeiten des Patienten und anatomische Änderungen zwischen Planungs-MRT und Bestrahlung ausgeglichen werden. Lagegenauigkeiten fallen zudem durch die Bestrahlungen in mehreren Fraktionen im Vergleich zur

Einzeitbestrahlung weniger stark ins Gewicht, da sie gemittelt werden. Ein letzter Punkt, der für die Fraktionierung sprechen könnte, ist der Sauerstoffeffekt. Oxygenierte Zellen sind im Allgemeinen strahlenempfindlicher als hypoxische Zellen (49). Die Bestrahlung verbessert die Sauerstoffversorgung hypoxischer Zellen und führt so zu einer erhöhten Radiosensibilität in den folgenden Fraktionen (31,50).

### 1.7 Nachsorge

Der neurologische Status der Patienten sollte alle zwei bis drei Monate überprüft werden. Ebenso sollte in diesem Intervall, bzw. bei Zeichen eines Progresses auch früher, eine radiologische Kontrolle mittels Schädel-MRT erfolgen (1).

### 1.8 Prognose

Die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen ist insgesamt schlecht und stark von individuellen Patientencharakteristika abhängig (9). Allerdings hat sich die Prognose in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert, u.a. durch eine individuellere Systemtherapie (51).

Eine neuere, groß angelegte Studie von Cagney et al. zeigte ein medianes OS von 2,0 – 12,0 Monaten nach Diagnose synchroner Hirnmetastasen, unterteilt nach Primarius. Insgesamt lag das mediane OS bei 5,0 Monaten (12).

Zur Abschätzung der Prognose stehen verschiedene Scores zur Verfügung.

Die von Gaspar et al. 1997 veröffentlichte Recursive Partitioning Analysis (RPA) teilt die Patienten nach Karnofsky-Index (KI), Alter, Tumorkontrolle und Vorhandensein extrakranieller Metastasen ein (52). In der besten Gruppe (Klasse 1) lag das mediane OS bei 7,1 Monate, in den Klassen 2 und 3 bei 4,2 bzw. 2,3 Monaten (52).

Das 2008 von Sperduto et al. veröffentlichte Graded Prognostic Assessment (GPA) vergibt für die Parameter Alter, KI, Zahl der Hirnmetastasen und Vorhandensein von extrakraniellen Metastasen Punkte, aus denen sich ein Gesamtscore errechnet. Das aus RTOG-Daten berechnete mediane OS erstreckte sich von 11,0 Monaten in der besten Gruppe (Score 3,5 – 4) bis zu 2,6 Monaten in der schlechtesten Gruppe (Score 0 - 1) (53).

Sperduto et al. veröffentlichten vier Jahre später das diagnosis-specific GPA, in dem zwischen SCLC/NSCLC, malignem Melanom, Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom und gastrointestinalen Tumoren unterschieden wird. Beim Mammakarzinom wurde hier zusätzlich bezüglich der molekularen Differenzierung unterschieden (54). Der

Score wurde auch für andere Tumorentitäten laufend angepasst (51,55,56).

Die medianen OS der neuesten Studien von Sperduto et al. (51,56), aufgeteilt nach GPA-Scores, sind in Tabelle 1 dargestellt.

*Tabelle 1: Medianes OS nach GPA-Score gemäß Sperduto et al. (51,56)*

Primärtumor	Medianes OS in Monaten nach GPA-Score			
	0 - 1	1,5 - 2	2,5 – 3	3,5 – 4
NSCLC (Adenokarzinom) <sup>1</sup>	6	15	30	52
NSCLC (Nicht-Adenokarzinom) <sup>1</sup>	2	5	10	19
SCLC <sup>1</sup>	4	8	13	23
Mammakarzinom <sup>2</sup>	6	13	24	36
Malignes Melanom <sup>2</sup>	5	8	16	34
Nierenzellkarzinom <sup>2</sup>	4	12	17	35
Gastrointestinaler Tumor <sup>2</sup>	3	7	11	17

<sup>1</sup> gemäß (56), <sup>2</sup> gemäß (51)

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studienbeschreibung**

Es erfolgte eine retrospektive Analyse des LPFS und OS von Patienten, die in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Regensburg eine HFSRT von Hirnmetastasen erhalten haben.

Eingeschlossen wurden Patienten mit Hirnmetastasen eines soliden Tumors, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2021 mit dem Konzept  $6 \times 5$  Gy hypofraktioniert stereotaktisch bestrahlt wurden. Patienten, die zuvor eine Radiotherapie von Hirnmetastasen erhalten hatten (GHRT, SRS oder FSRT im Bereich des PTV) wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Die untersuchten Variablen umfassten Alter zum Zeitpunkt der HFSRT, Geschlecht, Primarius, Karnofsky-Index (KI), ECOG-Status, Kontrolle des Primarius, Vorhandensein extrakranieller Metastasen, RPA-Klasse nach Gaspar et al. (52), GPA-Score nach Sperduto et al. (53), Systemtherapie, Anzahl der mit HFSRT therapierten Hirnmetastasen, Start- und Enddatum der HFSRT, GTV, PTV und Lokalisation der Hirnmetastasen. Variablen, die sich auf das Outcome bezogen, waren das LPFS, das OS und das Therapieansprechen im ersten Kontroll-MRT.

Die Ethikkommission bei der Universität Regensburg genehmigte das Forschungsvorhaben am 24.03.2022 (Aktenzeichen: 22-2868-104). Die Einwilligung der Patienten zur Studienteilnahme lag aufgrund des geltenden Bayerischen Krankenhausgesetzes (BayKrG Art. 27) vor.

Die Daten wurden aus Patientenakten, den Patientendatenmanagementsystemen SAP und MOSAIQ® sowie dem Bestrahlungsplanungssystem Monaco entnommen und in Microsoft Excel übertragen. Die abschließende Abfrage eines eventuell vorhandenen Sterbedatums erfolgte über das ONKOSTAR-Tumordokumentationssystem. Die Datenerhebung wurde im Oktober 2022 beendet. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Datenanalysesoftware IBM SPSS Statistics 28.0.

## 2.2 Radiotherapie

Alle Patienten wurden mit einer individuellen stereotaktischen, thermoplastischen Maske der Firma BrainLab (München, Deutschland) immobilisiert und erhielten ein Planungs-CT (Firma Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) mit einer Schichtdicke von 1 mm. Die Planungs-CT-Datensätze wurden, mit denen des T1-gewichteten Kontrastmittel-MRT im Monaco-Bestrahlungsplanungssystem fusioniert, wobei die MRT-Aufnahmen nach internen Vorgaben nicht älter als zwei Wochen sein durften.

Das GTV und PTV wurde im Monaco-Bestrahlungsplanungssystem von Strahlentherapeuten eingezeichnet. Das GTV umfasste das im T1-gewichteten kontrastmittelgestützten MRT sichtbare Tumorvolumen. Das PTV wurde mit einem isotropen Sicherheitsrand von 2 – 3 mm um das GTV erzeugt, um trotz Abweichungen und Lagegenauigkeiten die vorgeschriebene Dosis im GTV zu erreichen (33).

Die Bestrahlung der Hirnmetastasen erfolgte in 6 Fraktionen mit jeweils 5 Gy an den Linearbeschleunigern Elekta Synergy™ oder SynergyS™ (Elekta Ltd, Crawley, UK). Es wurden tägliche Lagerungskontrollen mittels kV X-ray cone beam CT durchgeführt. Pro Woche erfolgten drei Bestrahlungen mit Bestrahlungspause am Wochenende.

## 2.3 Definitionen der Variablen

### 2.3.1 Karnofsky-Index und ECOG

Zur Beurteilung des Allgemeinzustandes der Patienten wurden aus den Unterlagen der KI und der ECOG erhoben. Da nicht in allen Fällen beide Informationen vorlagen, wurde der KI gemäß Oken et al. (57) in den ECOG überführt (siehe Tabelle 2). Für die Berechnung der RPA-Klassen und GPA-Scores wurde ebenfalls diese Tabelle verwendet, um aus dem ECOG den KI ermitteln zu können.

*Tabelle 2: Karnofsky-Index und ECOG nach Oken et al. (57) und Karnofsky et al. (58)*

Karnofsky-Index in %	Kriterien	ECOG
100	Keine Beschwerden, keine Symptome	0
90	Normale Aktivität möglich, geringe Symptome	
80	Normale Aktivität mit Anstrengung, mehrere Symptome	
70	Selbstversorgung möglich, unfähig zu normalen Aktivitäten oder aktiver Arbeit	1
60	Gelegentliche Unterstützung notwendig, in den meisten Bereichen selbstständig	
50	Umfangreiche Unterstützung notwendig, regelmäßige medizinische Betreuung	
40	Behindert, spezielle Pflege benötigt	3
30	Schwerbehindert, Krankenhausbehandlung indiziert	
20	Schwerkrank, Krankenhausbehandlung notwendig	4
10	Moribund, schneller Krankheitsprogress	
0	Tod	5

### 2.3.2 Primariuskontrolle und extrakranielle Metastasen

Die Beurteilung der Kontrolle des Primarius und des Vorhandenseins von extrakraniellen Metastasen erfolgte ausgehend von Befunden der vor Beginn der HFSRT durchgeführten Staging-Untersuchungen ((PET-)CTs, MRTs, Sonographien und klinische Untersuchungen).

### 2.3.3 RPA-Klasse

Die Patienten wurden gemäß Gaspar et al. (52) einer RPA-Klasse zugeordnet (siehe Tabelle 3).

*Tabelle 3: Zuordnung der RPA-Klassen nach Gaspar et al. (52)*

RPA-Klasse	Faktoren
1	Karnofsky-Index $\geq 70\%$ , Alter $< 65$ Jahre, Kontrolle des Primarius, keine EKM
2	Alle anderen
3	Karnofsky-Index $< 70\%$

### 2.3.4 GPA-Score

Die jeweiligen GPA-Scores wurden gemäß Sperduto et al. (53) ermittelt (siehe Tabelle 4).

Es wurden zur besseren Auswertbarkeit Patienten mit einem Score von 0 – 1, 1,5 – 2 und 2,5 - 3,5 in drei Gruppen aufgeteilt.

*Tabelle 4: Zuordnung der GPA-Scores nach Sperduto et al. (53)*

	GPA-Score		
	0	0,5	1
Alter in Jahren	> 60	50 - 59	< 50
Karnofsky-Index in %	< 70	70 - 80	90 – 100
Anzahl der HM	> 3	2 - 3	1
EKM	Vorhanden	-	Nicht vorhanden

### 2.3.5 Systemtherapie

Es wurde jede Systemtherapie erfasst, die im Zeitraum von drei Monaten vor und nach der HFSRT appliziert wurde. Die Wirkstoffe wurden, nach der Einteilung des Hessischen Krebsregisters, den Therapiearten Chemotherapie, Immun- und Antikörpertherapie und Zielgerichtete Substanz zugeordnet (59). Hormontherapie und Kombinationen der drei vorher genannten Therapiearten wurden dem Bereich Sonstige zugeordnet. In Tabelle 5 sind Beispiele für die jeweiligen Therapiearten dargestellt.

*Tabelle 5: Verteilung der Systemtherapie nach Einteilung des Hessischen Krebsregisters (59)*

Therapieart	Beispiele
Chemotherapie	Carboplatin, Pemetrexed, Paclitaxel
Immun- und Antikörpertherapie	Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab
Zielgerichtete Substanz	Dabrafenib, Trametinib, Osimertinib
Sonstige	Enzalutamid, Kombinationen verschiedener Therapiearten

### 2.3.6 Charakteristika der therapierten Hirnmetastasen

Für die Ermittlung des GPA-Scores wurde die Anzahl aller Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der HFSRT bestimmt.

Bezüglich der Lokalisation wurde zwischen supra- und infratentoriell gelegenen Hirnmetastasen unterschieden.

Zur Beurteilung des Therapieansprechens wurde das erste Kontroll-MRT ausgewertet. Hier wurde zwischen dem Rückgang des Metastasenvolumens, der Konstanz des Metastasenvolumens und einer Zunahme des Metastasenvolumens unterschieden. Für die Zuordnung zur jeweiligen Gruppe wurden die radiologischen Befunde herangezogen. Die Beurteilung der Response erfolgte hausintern nach RANO-BM-Kriterien (60). Unklare Fälle wurden nach Rücksprache mit einer Fachärztin für Strahlentherapie einer Gruppe zugeordnet. Bei fraglichem Pseudoprogress im ersten Kontroll-MRT erfolgte eine Beurteilung der folgenden Bildgebungen und je nach Befund eine rückwirkende Umkodierung in Volumenabnahme oder -konstanz zum Zeitpunkt des 1. MRTs. Auch Pseudoprogresse, die operiert wurden und bei denen sich in der pathologischen Beurteilung keine Tumorzellen fanden, wurden rückwirkend als Volumenabnahme kodiert.

Es wurden alle vorhandenen Folgebildgebungen bis zu einem eventuellen Progress im Bereich des bestrahlten PTVs ausgewertet.

#### 2.4 Statistische Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war das LPFS. Sekundäre Endpunkte waren das OS und das Therapieansprechen im 1. Kontroll-MRT.

Das LPFS wurde als Zeitraum zwischen dem Ende der HFSRT und dem Auftreten eines Progresses im Bereich des PTVs definiert und bezog sich auf alle bestrahlten Hirnmetastasen.

Das OS wurde als Zeitraum zwischen dem Ende der HFSRT und dem Sterbedatum definiert und bezog sich auf alle Patienten.

Für den Fall, dass bei einer bestrahlten Hirnmetastase oder einem Patienten kein Ereignis eintrat, wurde diese/r am Tag des letzten MRTs bzw. der letzten klinischen Vorstellung mit der Bestätigung, event-free zu sein, censored.

#### 2.5 Statistische Auswertung

LPFS und OS wurden mit dem Kaplan-Meier-Verfahren bestimmt. Zum Vergleich verschiedener Gruppen wurden Log-Rank-Tests durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % ( $p < 0,05$ ) festgelegt.

Die Länge des Follow-ups wurde mit der reverse Kaplan-Meier-Methode berechnet.

Bei metrischen Variablen wurden der Median und der Interquartilsabstand (IQR, mit Angabe der 25. ( $Q_1$ ) und 75. ( $Q_3$ ) Perzentile) angegeben, bei kategorialen Variablen

die absoluten und relativen Häufigkeiten.

Beim LPFS und OS wurde der Median oder, falls weniger als 50 % an Ereignissen auftraten, der Mittelwert angegeben.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Patientencharakteristika und Charakteristika der Hirnmetastasen**

Es wurden 91 Patienten mit 131 Hirnmetastasen im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2021 mit dem Konzept  $6 \times 5$  Gy hypofraktioniert stereotaktisch bestrahlt. 18 Patienten wurden wegen einer vorherigen Radiotherapie im Bereich des PTV ausgeschlossen. Insgesamt wurden 73 Patienten mit 105 Hirnmetastasen in die Studie eingeschlossen.

Die mediane Dauer der HFSRT betrug 9 Tage ( $Q_1$  8,  $Q_3$  11).

Das mediane Follow-up aller Hirnmetastasen für die Auswertung des LPFS betrug 11,2 Monate ( $Q_1$  3,6,  $Q_3$  30,1). Das mediane Follow-up aller Patienten für die Auswertung des OS lag bei 30,9 Monaten ( $Q_1$  14,9,  $Q_3$  40,7).

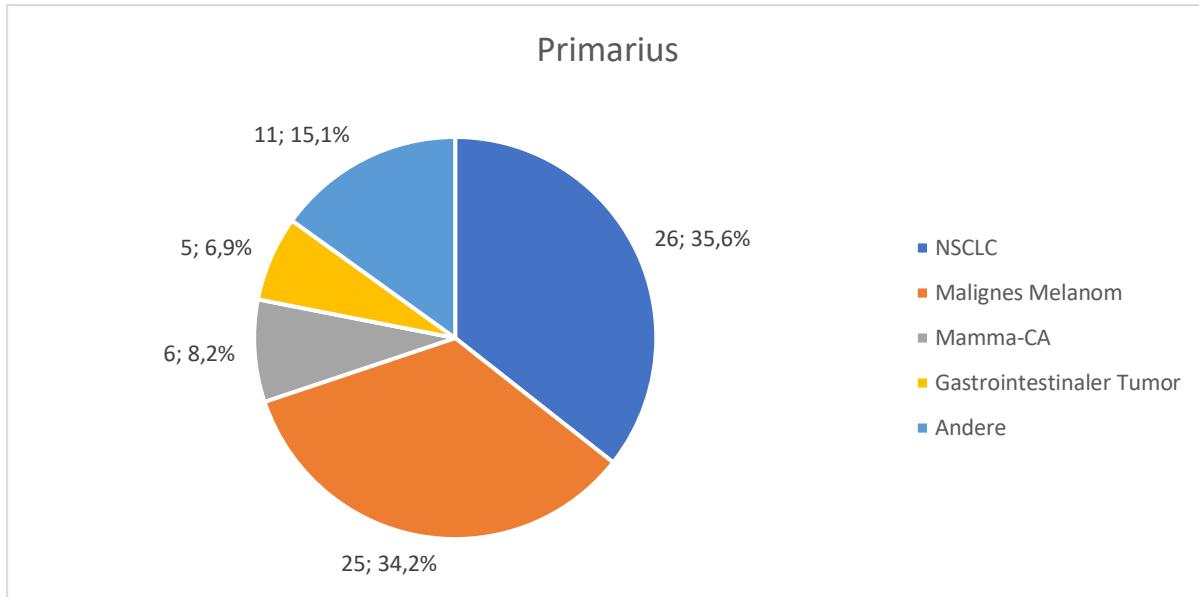
Tabelle 6 gibt eine Übersicht der Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der HFSRT.

Tabelle 6: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der HFSRT ( $n = 73$ )

		n	%
Alter in Jahren	< 65	43	58,9
	> 65	30	41,1
	Mittelwert (SD)	59,6 (12,8)	
	Median, IQR	61,9 (Q <sub>1</sub> 51,8, Q <sub>3</sub> 68,2)	
Geschlecht	Männlich	40	54,8
	Weiblich	33	45,2
ECOG	0	22	30,1
	1	33	45,2
	2	18	24,7
RPA	1	13	17,8
	2	42	57,5
	3	18	24,7
GPA	2,5 – 3,5	22	30,1
	1,5 – 2	30	41,1
	0 - 1	21	28,8
Extrakranielle Metastasen	Nicht vorhanden	25	34,2
	Vorhanden	48	65,8
Systemtherapie	Chemotherapie	9	12,3
	Immun- und Antikörpertherapie	27	37,0
	Zielgerichtete Substanz	14	19,2
	Sonstige	16	21,9
	Keine oder unbekannt	7	9,6
Anzahl der simultan mit HFSRT therapierten Hirnmetastasen	1	51	69,9
	2	17	23,3
	3	2	2,7
	4	3	4,1

Die Verteilung der Primärtumoren ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Verteilung der Primärtumoren



Die elf nicht näher bezeichneten Tumorentitäten setzten sich aus drei Weichteilsarkomen, zwei Prostatakarzinomen und jeweils einem Nierenzellkarzinom, Nebennierenkarzinom, Adenokarzinom der Parotis, Keimzelltumor, Schilddrüsenkarzinom und Karzinosarkom des Uterus zusammen.

Die mediane Dauer von der Diagnosestellung des Primarius bis zur Erstdiagnose einer Hirnmetastase betrug 1,2 Jahre ( $Q_1$  0,  $Q_3$  3,5). Bei Diagnose der Hirnmetastase vor der des Primarius, wurde für die Zeitvariable der Wert 0 Jahre angenommen.

Die häufigsten Lokalisationen extrakranieller Metastasen zum Zeitpunkt der HFSRT waren Lunge ( $n = 29$ ), Lymphknoten ( $n = 20$ ), Knochen ( $n = 19$ ) und Leber ( $n = 11$ ).

Tabelle 7 stellt die Charakteristika der Hirnmetastasen dar.

Tabelle 7: Charakteristika der Hirnmetastasen ( $n = 105$ )

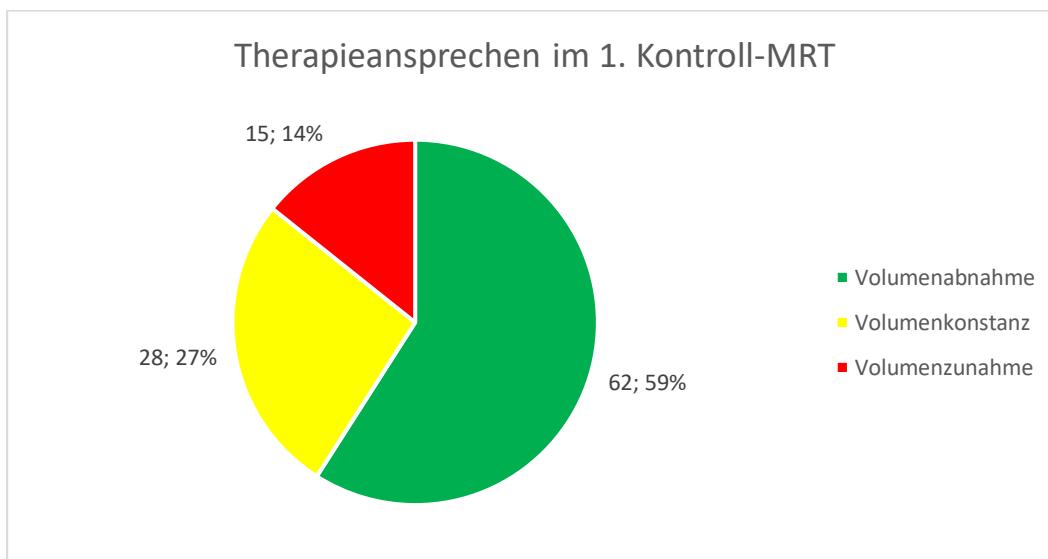
		n	%
Lokalisation	Supratentoriell	82	78,1
	Infratentoriell	23	21,9
GTV in cm <sup>3</sup>	Mittelwert (SD)	2,6 (4,5)	
	Median (IQR)	0,85 ( $Q_1$ 0,37, $Q_3$ 3,5)	
PTV in cm <sup>3</sup>	Mittelwert (SD)	7,3 (9,7)	
	Median (IQR)	3,2 ( $Q_1$ 1,8, $Q_3$ 9,2)	

Das erste Kontroll-MRT erfolgte im Median nach 6,9 Wochen (Q<sub>1</sub> 5,4, Q<sub>3</sub> 8,4).

In acht Fällen (7,6 %) wurde trotz eines beschriebenen Progresses im radiologischen Befund eine Volumenabnahme bzw. -konstanz kodiert. Grund hierfür war in drei Fällen (2,8 %) die Beurteilung der Folgebildgebungen bei fraglichem Pseudoprogress im ersten MRT. Außerdem wurden in fünf Fällen (4,8 %) Patienten aufgrund des Pseudoprogresses operiert. In der pathologischen Beurteilung fanden sich jedoch keine Tumorzellen, sodass in diesen Fällen rückwirkend eine Volumenabnahme kodiert wurde.

Im ersten Kontroll-MRT zeigte sich bei 62 der 105 therapierten Hirnmetastasen (59,0 %) eine Volumenabnahme, bei 28 Hirnmetastasen (26,7 %) eine Volumenkonstanz und bei 15 Hirnmetastasen (14,3 %) eine Volumenzunahme (siehe Abbildung 2).

*Abbildung 2: Therapieansprechen im 1. Kontroll-MRT*

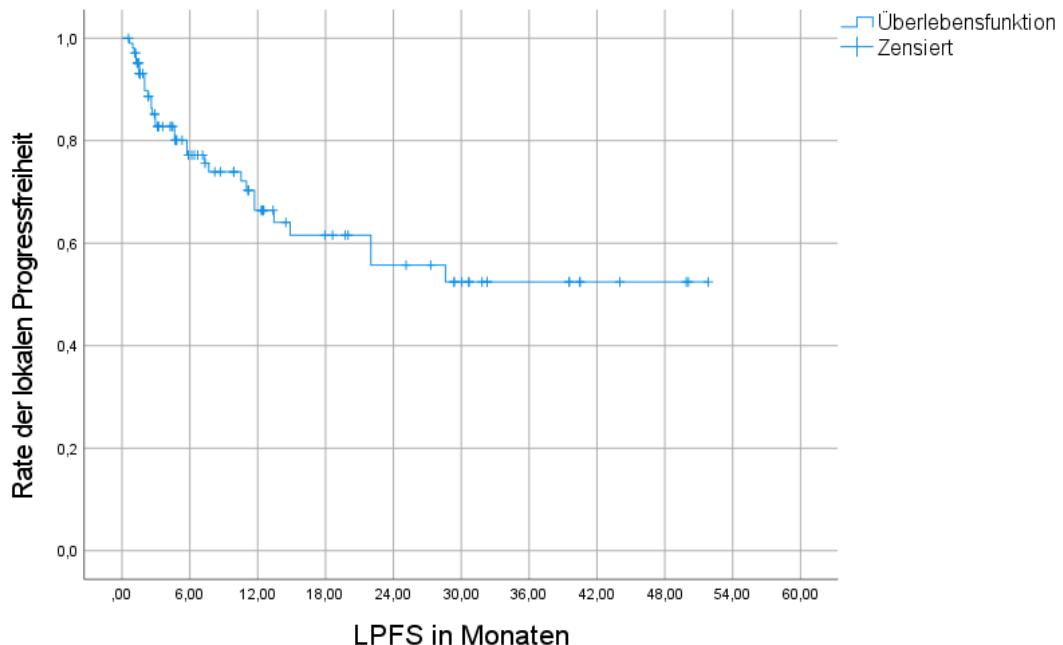


### 3.2 Local progression free survival

Der Mittelwert des LPFS der 105 mit HFSRT bestrahlten Hirnmetastasen betrug 31,8 Monate. Zum Ende der Datenerhebung im Oktober 2022 zeigten 31 Hirnmetastasen (29,5 %) einen Progress.

Die Raten des LPFS betrugen nach 6, 12, 18 und 24 Monaten 77,2 %, 66,4 %, 61,6 % und 55,7 % (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve: LPFS

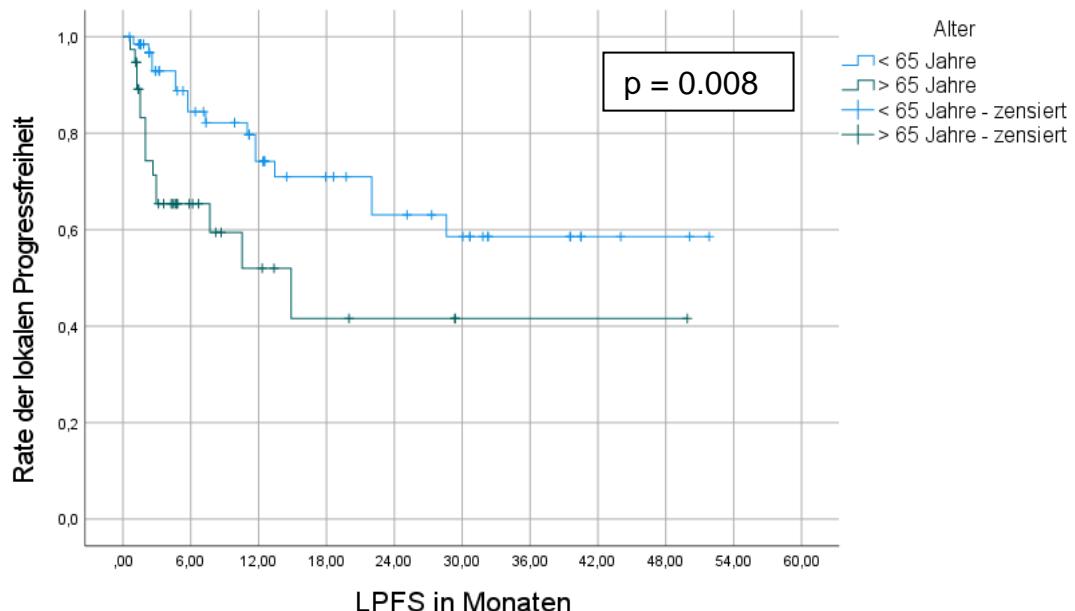


#### 3.2.1 Alter

Die Patienten wurden zur besseren Datenauswertung, in Anlehnung an die RPA-Klassifikation, in zwei Gruppen unterteilt (< 65 Jahre, > 65 Jahre).

Das mittlere LPFS bei Hirnmetastasen von Patienten unter 65 Jahre ( $n = 67$ , 63,8 %) betrug 35,5 Monate, während das mediane LPFS bei Hirnmetastasen bei Patienten über 65 Jahre ( $n = 38$ , 36,2 %) bei 14,9 Monaten ( $M = 24,2$ ) lag. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch signifikant ( $p = 0,008$ ) (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve: LPFS - Vergleich nach Alter ( $p = 0,008$ )



### 3.2.2 Geschlecht

Das mittlere LPFS der Hirnmetastasen von Männern ( $n = 55$ , 52,4 %) betrug 30,4 Monate, während es bei Hirnmetastasen von Frauen ( $n = 50$ , 47,6 %) bei 32,7 Monaten lag. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch nicht signifikant ( $p = 0,340$ ).

### 3.2.3 Primarius

Das mittlere LPFS der Hirnmetastasen, aufgeteilt nach dem jeweiligen Primarius, ist in Tabelle 8 dargestellt. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch nicht signifikant ( $p = 0,641$ ).

Tabelle 8: Primarius - Mittleres LPFS ( $p = 0,641$ )

Primärtumor	n	%	Mittleres LPFS in Monaten
NSCLC	31	29,5	34,6
Malignes Melanom	42	40	30,8
Mammakarzinom	10	9,5	25,3
Gastrointestinaler Tumor	7	6,7	14,3
Andere	15	14,3	21,9

### 3.2.4 ECOG Performance Status

Das mittlere LPFS bei Hirnmetastasen von Patienten mit einem ECOG von 0 ( $n = 33$ , 31,4 %) betrug 35,7 Monate. Bei einem ECOG von 1 ( $n = 47$ , 44,8%) bzw. 2 ( $n = 25$ , 23,8 %), lag es bei 27,8 respektive 18,4 Monaten. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch nicht signifikant ( $p = 0,509$ ).

### 3.2.5 RPA

Das mittlere LPFS bei Hirnmetastasen von Patienten in den RPA-Klassen 1 ( $n = 20$ , 19,1 %), 2 ( $n = 60$ , 57,1 %) und 3 ( $n = 25$ , 23,8 %), lag bei 38,5, 30,5 und 18,4 Monaten. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch nicht signifikant ( $p = 0,329$ ).

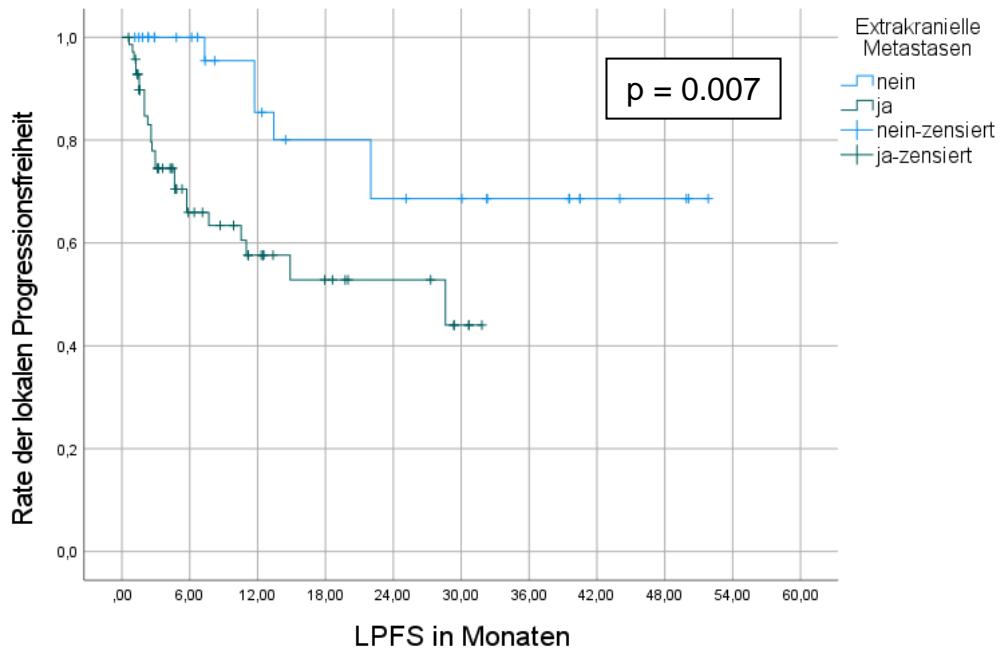
### 3.2.6 GPA

Das mittlere LPFS bei Hirnmetastasen von Patienten mit einem GPA-Score von 2,5 – 3,5 ( $n = 26$ , 24,8 %), 1,5 – 2 ( $n = 46$ , 43,8 %) und 0 – 1 ( $n = 33$ , 31,4 %) lag bei 37,5, 29,4 und 19,2 Monaten. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch nicht signifikant ( $p = 0,203$ ).

### 3.2.7 Extrakranielle Metastasen

Das mittlere LPFS bei Hirnmetastasen von Patienten ohne extrakranielle Metastasen zum Zeitpunkt der HFSRT ( $n = 34$ , 32,4 %) betrug 40,3 Monate, während das mediane LPFS bei Hirnmetastasen von Patienten mit extrakraniellen Metastasen ( $n = 71$ , 67,6 %) bei 28,6 Monaten ( $M = 19,0$ ) lag. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch signifikant ( $p = 0,007$ ) (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve: LPFS - Extrakranielle Metastasen ( $p = 0,007$ )



### 3.2.8 Systemtherapie

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Systemtherapie in Bezug auf die 105 Hirnmetastasen, sowie das mittlere LPFS sind in Tabelle 9 dargestellt. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch nicht signifikant ( $p = 0,092$ ).

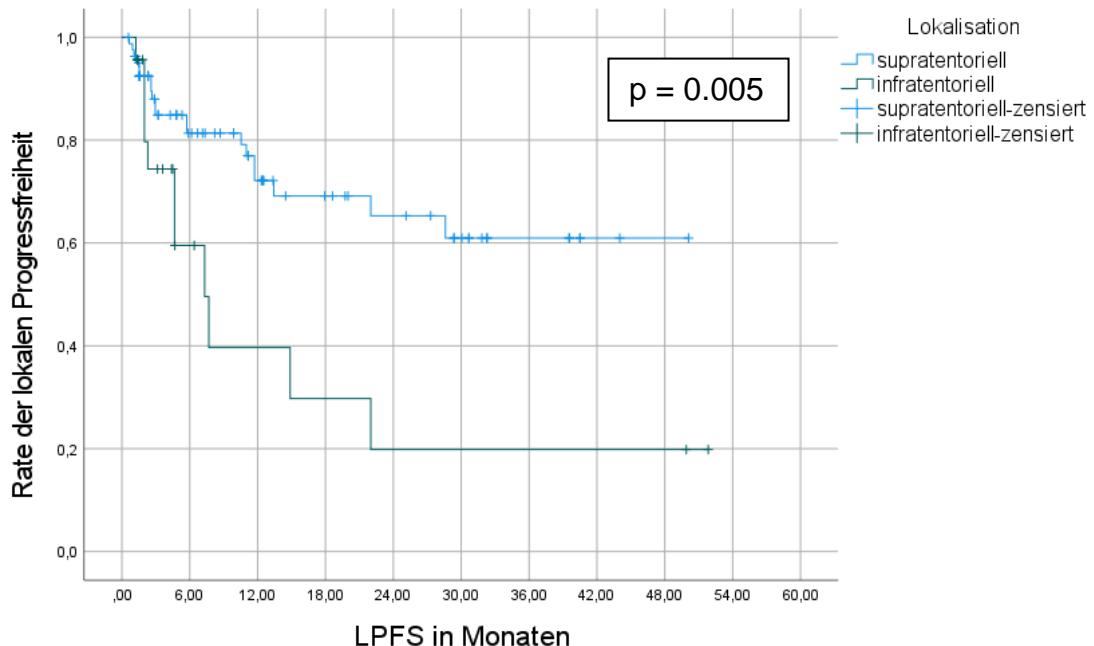
Tabelle 9: Systemtherapie - Mittleres LPFS ( $p = 0,092$ )

Therapieart	n	%	Mittleres LPFS in Monaten
Chemotherapie	13	12,4	7,7
Immun- und Antikörpertherapie	38	36,2	24,7
Zielgerichtete Substanz	23	21,9	28,3
Sonstige	21	20,0	44,2
Keine oder unbekannt	10	9,5	8,6

### 3.2.9 Lokalisation der bestrahlten Hirnmetastase

Das mittlere LPFS bei Hirnmetastasen mit supratentorieller Lage betrug 34,6 Monate, während das mediane LPFS bei infratentoriellen Hirnmetastasen bei 7,3 Monaten ( $M = 16,6$ ) lag. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch signifikant ( $p = 0,005$ ) (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve: LPFS – Lokalisation ( $p = 0,005$ )



### 3.2.10 GTV

Zur statistischen Auswertung wurden die Hirnmetastasen in zwei Gruppen aufgeteilt. 57 (54,3 %) hatten ein GTV kleiner als  $1 \text{ cm}^3$ , bei 48 (45,7 %) war es größer als  $1 \text{ cm}^3$ . Das mittlere LPFS der Hirnmetastasen mit einem  $\text{GTV} < 1 \text{ cm}^3$  betrug 32,6 Monate, während das mediane LPFS der Hirnmetastasen mit einem  $\text{GTV} > 1 \text{ cm}^3$  bei 22,0 Monaten ( $M = 23,6$ ) lag. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch nicht signifikant ( $p = 0,905$ ).

### 3.2.11 PTV

Zur statistischen Auswertung wurden die Hirnmetastasen in zwei Gruppen aufgeteilt. 48 (45,7 %) hatten ein PTV kleiner als  $3 \text{ cm}^3$ , bei 57 (54,3 %) war es größer als  $3 \text{ cm}^3$ . Das mittlere LPFS der Hirnmetastasen mit einem  $\text{PTV} < 3 \text{ cm}^3$  betrug 35,8 Monate, während das mediane LPFS der Hirnmetastasen mit einem  $\text{PTV} > 3 \text{ cm}^3$  bei 22,0 Monaten ( $M = 20,5$ ) lag. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch nicht signifikant ( $p = 0,107$ ).

### 3.2.12 Anzahl der mit HFSRT therapierten Hirnmetastasen

Das mittlere LPFS bei Hirnmetastasen von Patienten, bei denen nur eine Hirnmetastase mit HFSRT therapiert wurde ( $n = 51$ , 48,6 %) betrug 34,3 Monate, während es bei Hirnmetastasen von Patienten mit mehr als einer therapierten

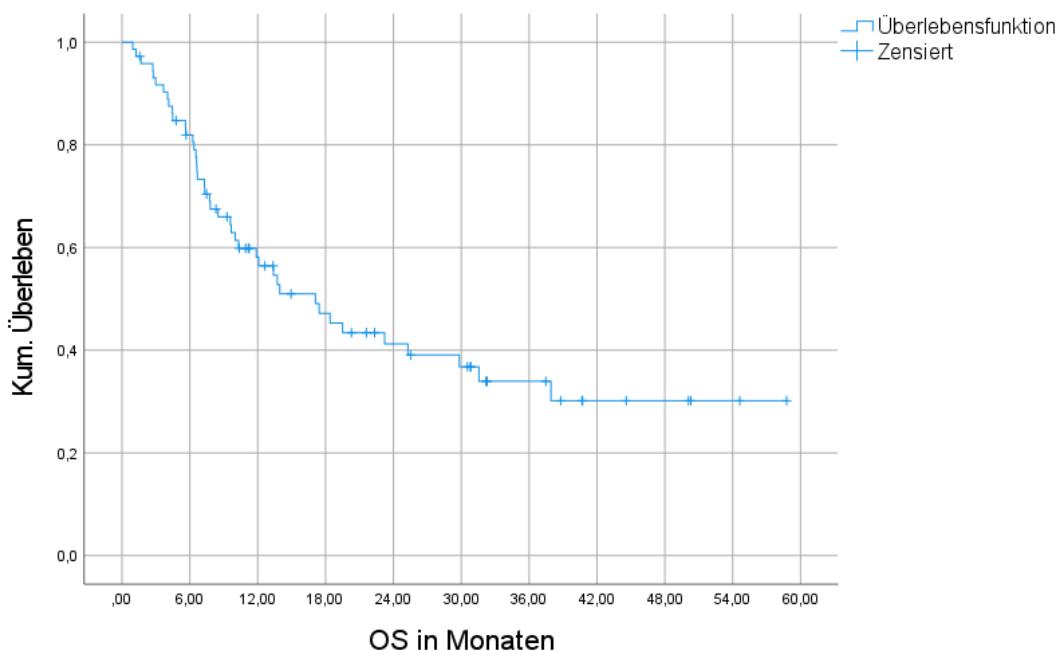
Hirnmetastase ( $n = 54$ , 51,4 %) bei 23,5 Monaten lag. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch nicht signifikant ( $p = 0,200$ ).

### 3.3 Overall survival

Das mediane OS der 73 Patienten betrug 17,1 Monate. Zum Ende der Datenerhebung im Oktober 2022 waren 42 (57,5 %) Patienten verstorben.

Die Überlebensraten nach 6, 12, 18 und 24 Monaten betrugen 81,9 %, 58,1 %, 47,2 % und 41,3 % (siehe Abbildung 7).

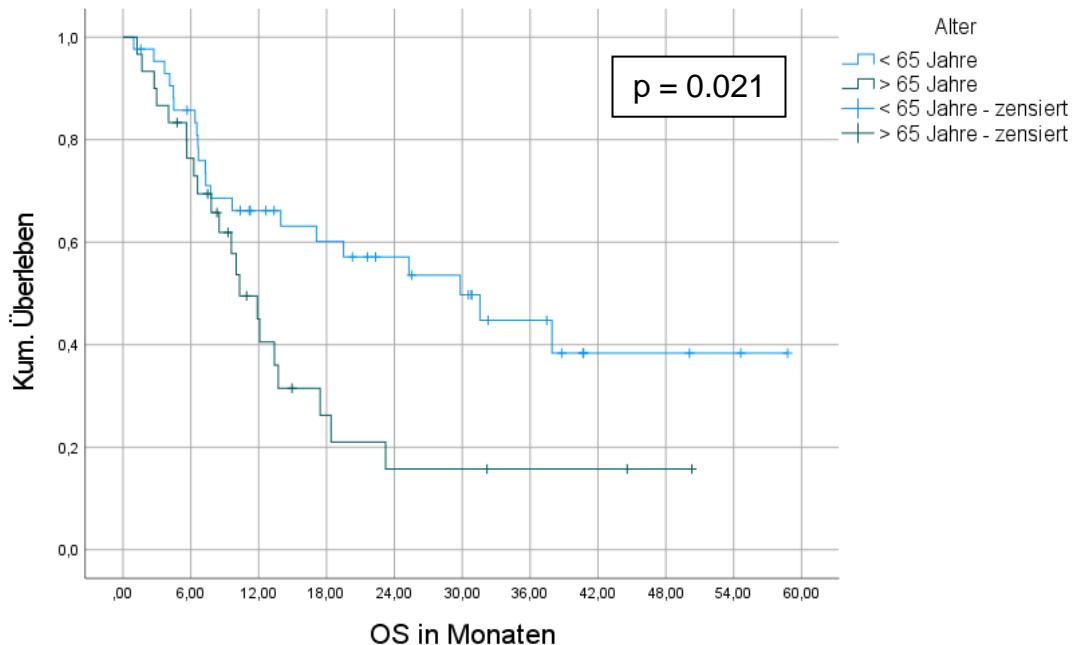
*Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das gesamte Patientenkollektiv*



#### 3.3.1 Alter

Das mediane OS betrug in der Patientengruppe unter 65 Jahre ( $n = 43$ , 58,9 %) 29,8 Monate und in der Gruppe der Patienten über 65 Jahre ( $n = 30$ , 41,1 %) 10,3 Monate. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch signifikant ( $p = 0,021$ ) (siehe Abbildung 8).

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Vergleich der Altersgruppen ( $p = 0,021$ )



### 3.3.2 Geschlecht

Das mediane OS betrug in der Gruppe der Männer ( $n = 40, 54,8\%$ ) 19,5 Monate und in der Gruppe der Frauen ( $n = 33, 45,2\%$ ) 13,7 Monate. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch nicht signifikant ( $p = 0,579$ ).

### 3.3.3 Primarius

Das mediane OS der Patienten aufgeteilt nach dem Primärtumor ist in Tabelle 10 dargestellt. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch nicht signifikant ( $p = 0,501$ ).

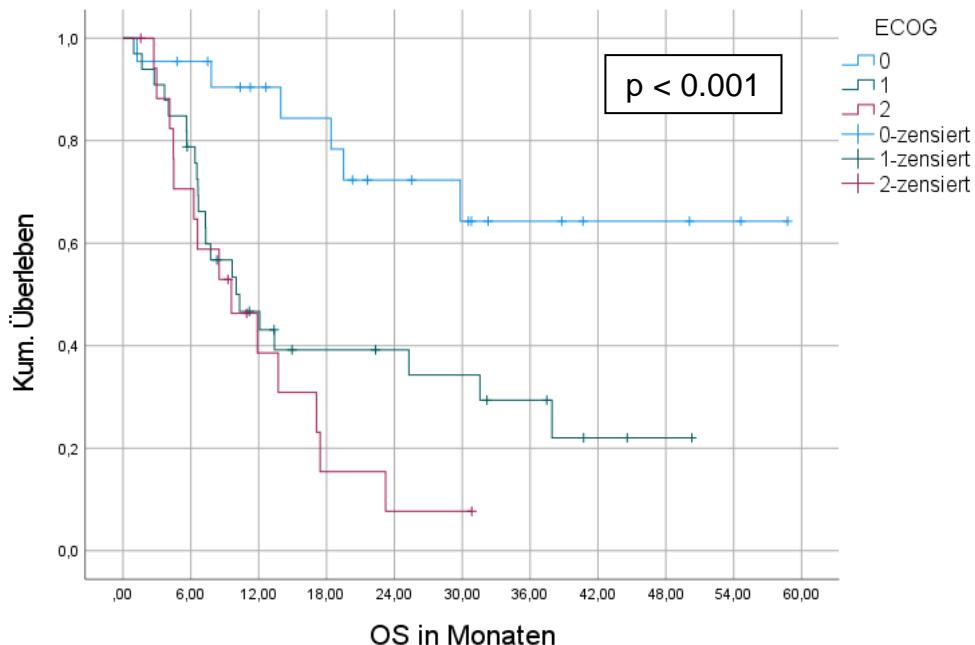
Tabelle 10: Primärtumor - Medianes OS ( $p = 0,501$ )

Primärtumor	n	%	Medianes OS in Monaten
NSCLC	26	35,6	17,4
Malignes Melanom	25	34,2	18,4
Mammakarzinom	6	8,2	7,8
Gastrointestinaler Tumor	5	6,9	31,6
Andere	11	15,1	10,0

### 3.3.4 ECOG Performance Status

Das OS betrug in der Patientengruppe mit einem ECOG von 0 ( $n = 22$ , 30,1 %) im Mittel 43,8 Monate, bei einem ECOG von 1 ( $n = 33$ , 45,2 %) im Median 10,3 Monate ( $M = 20,9$ ) und bei einem ECOG von 2 ( $n = 18$ , 24,7 %) im Median 9,6 Monate ( $M = 11,8$ ). Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch signifikant ( $p$ -Wert < 0,001) (siehe Abbildung 9).

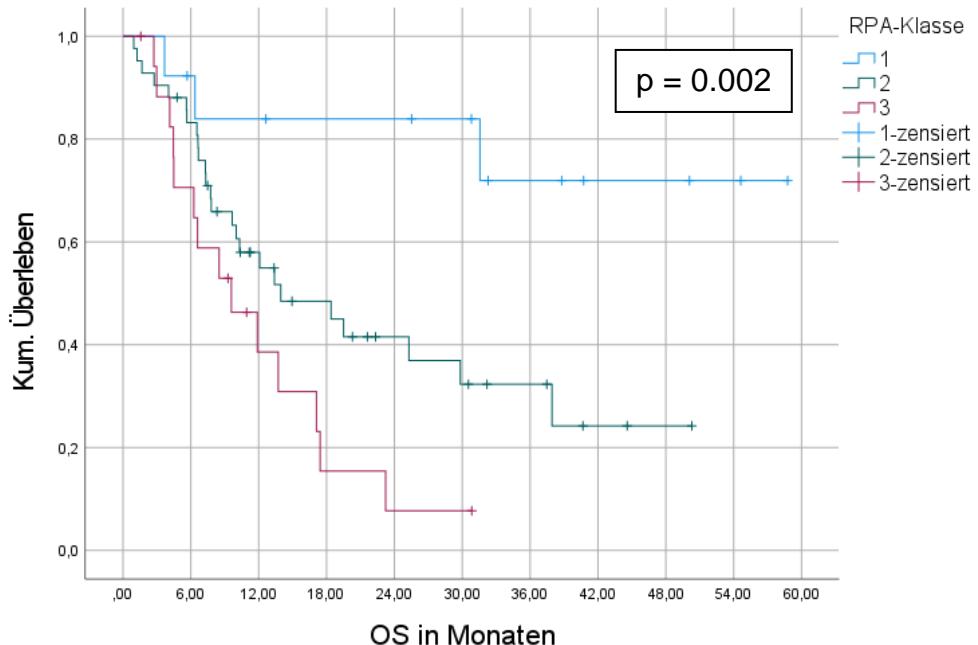
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Vergleich nach ECOG ( $p < 0,001$ )



### 3.3.5 RPA

Das OS betrug in der RPA-Klasse 1 ( $n = 13$ , 17,8 %) im Mittel 46,9 Monate. In den Gruppen 2 ( $n = 42$ , 57,5 %) und 3 ( $n = 18$ , 24,7 %) betrug das mediane OS 14,0 ( $M = 22,9$ ), respektive 9,6 Monate ( $M = 11,8$ ). Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch signifikant ( $p = 0,002$ ) (siehe Abbildung 10).

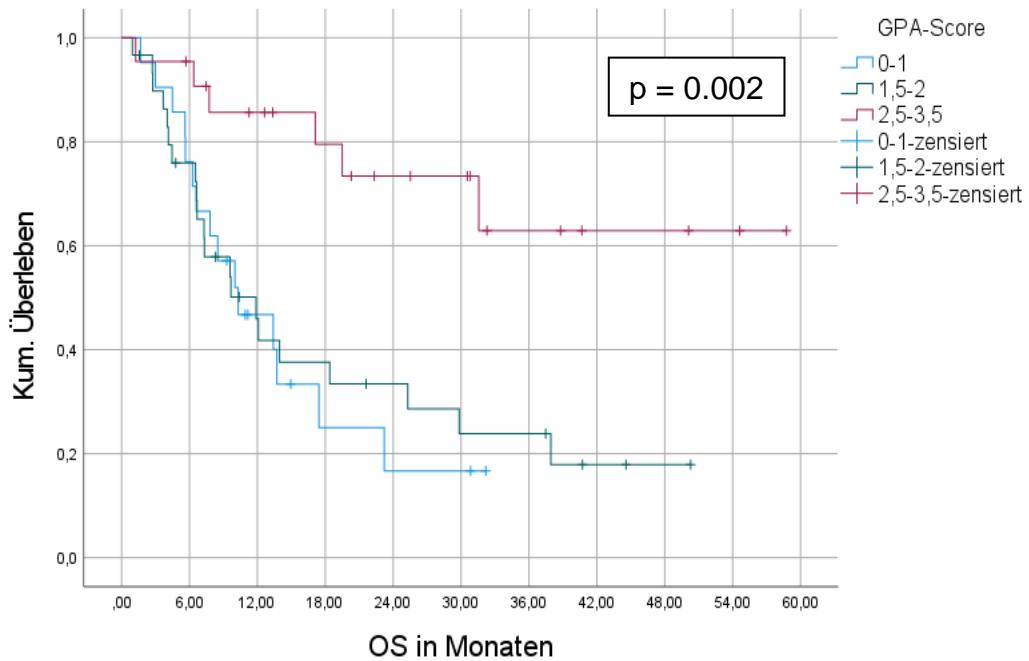
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Vergleich nach RPA-Klassen ( $p = 0,002$ )



### 3.3.6 GPA

Das mittlere OS betrug in der Patientengruppe mit einem GPA-Score vom 2,5 – 3,5 ( $n = 22$ , 30,1 %) 43,3 Monate. In den Gruppen mit einem Score von 1,5 – 2 ( $n = 30$ , 41,1 %) bzw. 0 – 1 ( $n = 21$ , 28,8 %), lag das mediane OS bei 11,9 ( $M = 19,0$ ), respektive 10,3 ( $M = 14,0$ ) Monaten. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch signifikant ( $p = 0,002$ ) (siehe Abbildung 11).

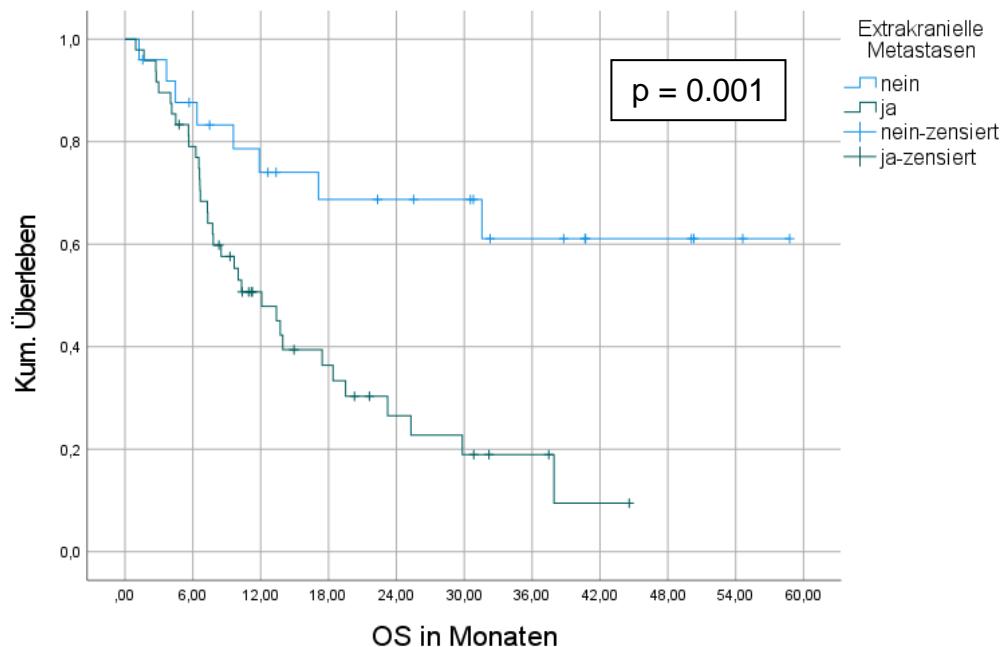
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Vergleich nach GPA-Scores ( $p = 0,002$ )



### 3.3.7 Extrakranielle Metastasen

Das OS bei Patienten ohne extrakranielle Metastasen zum Zeitpunkt der HFSRT ( $n = 25, 34,2\%$ ) betrug im Mittel 40,9 Monate, während Patienten mit extrakraniellen Metastasen ( $n = 48, 65,8\%$ ) im Median nach 12,1 Monaten ( $M = 16,9$ ) verstarben. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch signifikant ( $p = 0,001$ ) (siehe Abbildung 12).

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Vergleich nach dem Vorhandensein von extrakraniellen Metastasen ( $p = 0,001$ )



### 3.3.8 Systemtherapie

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Systemtherapie, sowie das mediane OS sind in Tabelle 11 dargestellt. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch signifikant ( $p = 0,014$ ).

Tabelle 11: Systemtherapie - Medianes OS ( $p = 0,014$ )

Therapieart	n	%	Medianes OS in Monaten
Chemotherapie	9	12,3	6,6
Immun- und Antikörpertherapie	27	37,0	25,3
Zielgerichtete Substanz	14	19,2	13,7
Sonstige	16	21,9	23,2
Keine oder unbekannt	7	9,6	17,1

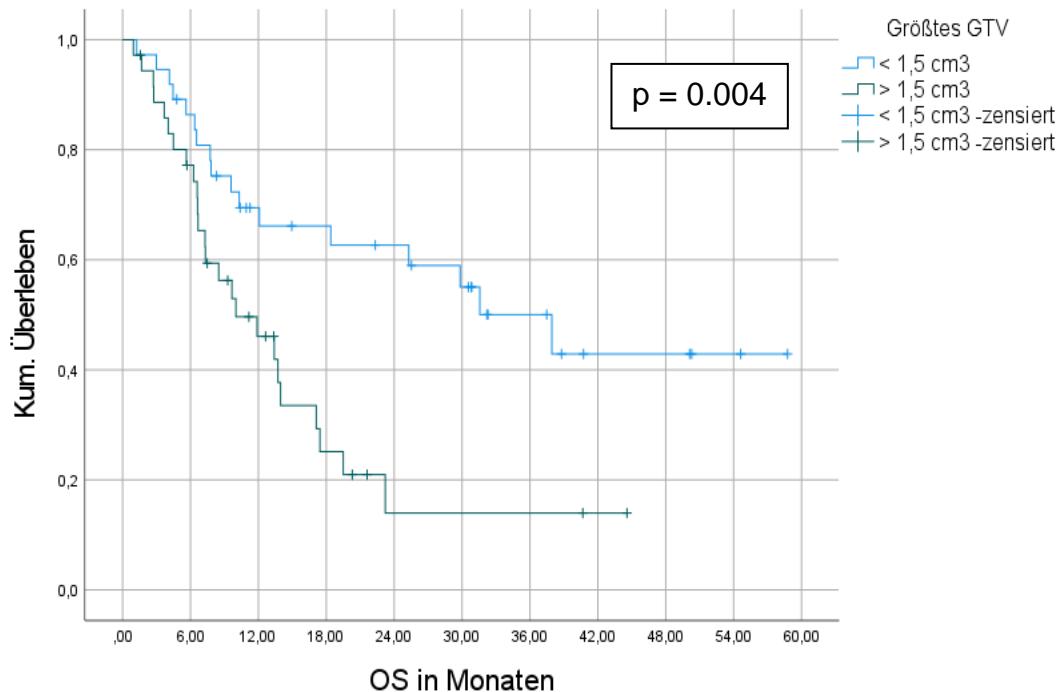
### 3.3.9 Lokalisation der bestrahlten Hirnmetastasen

Das mediane OS von Patienten mit rein supratentoriellen Hirnmetastasen ( $n = 54$ , 74,0 %) betrug 18,4 Monate, während es bei Patienten mit mindestens einer infratentoriellen Hirnmetastase ( $n = 19$ , 26,0 %) bei 7,3 Monaten lag. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch nicht signifikant ( $p = 0,493$ ).

### 3.3.10 GTV

Die Patienten wurden nach Größe des GTVs in zwei Gruppen eingeteilt, wobei beim Vorhandensein von mehreren Hirnmetastasen, das größte GTV für die Analyse verwendet wurde. Das mediane OS bei Patienten mit einem GTV  $< 1,5 \text{ cm}^3$  ( $n = 37$ , 50,7 %) betrug 37,9 Monate, während es bei Patienten mit einem GTV  $> 1,5 \text{ cm}^3$  ( $n = 36$ , 49,3 %) bei 10,0 Monaten lag. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch signifikant ( $p = 0,004$ ) (siehe Abbildung 13).

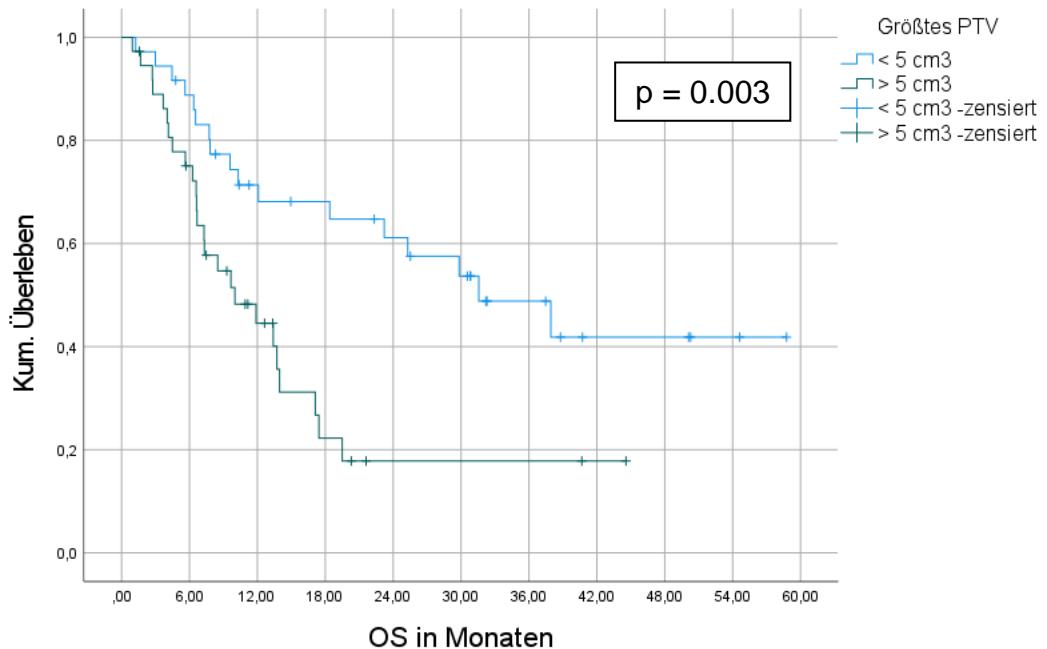
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Vergleich nach dem GTV ( $p = 0,004$ )



### 3.3.11 PTV

Die Patienten wurden nach Größe des PTVs in zwei Gruppen eingeteilt, wobei beim Vorhandensein von mehreren Hirnmetastasen, das größte PTV für die Analyse verwendet wurde. Das mediane OS bei Patienten mit einem PTV  $< 5 \text{ cm}^3$  ( $n = 36$ , 49,3 %) betrug 31,6 Monate, während es bei Patienten mit einem PTV  $> 5 \text{ cm}^3$  ( $n = 37$ , 50,7 %) bei 10,0 Monaten lag. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch signifikant ( $p = 0,003$ ) (siehe Abbildung 14).

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Vergleich nach dem PTV ( $p = 0,003$ )



### 3.3.12 Anzahl der mit HFSRT therapierten Hirnmetastasen

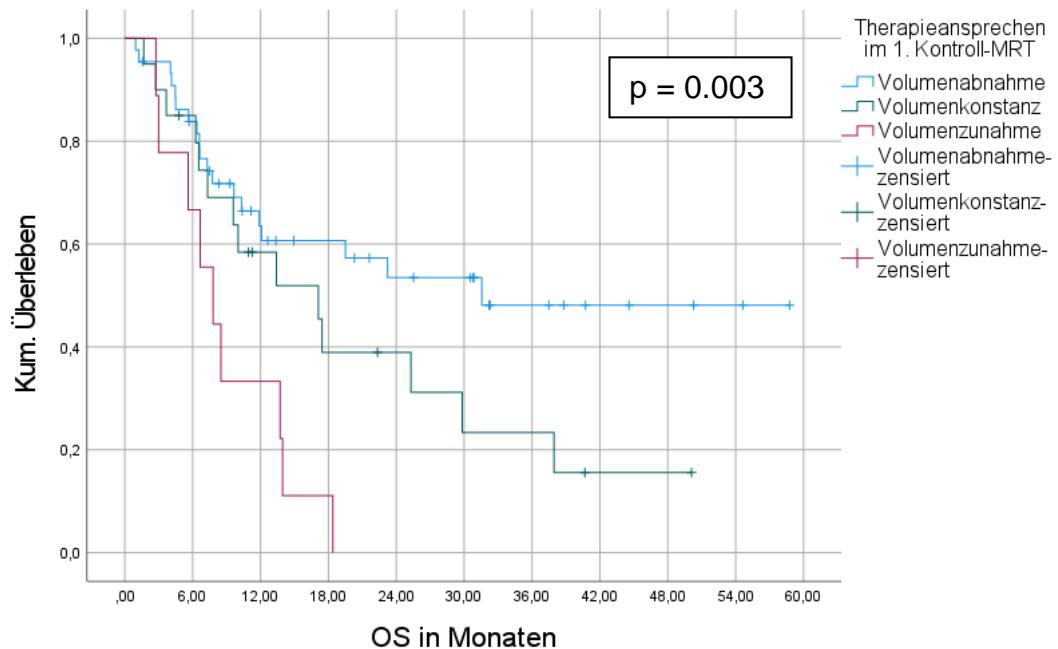
Das mediane OS von Patienten, bei denen eine Hirnmetastase mit HFSRT therapiert wurde ( $n = 51, 69,9\%$ ), betrug 17,4 Monate, während es bei Patienten mit mehr als einer therapierten Hirnmetastase ( $n = 22, 30,1\%$ ) bei 8,5 Monate lag. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch nicht signifikant ( $p = 0,961$ ).

### 3.3.13 Therapieansprechen im 1. Kontroll-MRT

Es wurde der Einfluss des Therapieansprechens im ersten Kontroll-MRT auf das OS untersucht, wobei mehrere mittels HFSRT bestrahlte Hirnmetastasen bei einem Patienten zu einer Response-Gruppe zusammengefasst wurden. Bei unterschiedlicher Response der verschiedenen Hirnmetastasen wurde das schlechteste Therapieansprechen kodiert.

Das mediane OS bei Patienten mit einer Volumenabnahme ( $n = 44, 60,3\%$ ) betrug 31,6 Monate. Bei Patienten mit einer Volumenkonstanz ( $n = 20, 27,4\%$ ) lag es bei 17,1 Monaten, während Patienten mit einer Volumenzunahme ( $n = 9, 12,3\%$ ) im Median 7,8 Monate überlebten. Der Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch signifikant ( $p = 0,003$ ) (siehe Abbildung 15).

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Vergleich nach dem Therapieansprechen im 1. Kontroll-MRT ( $p = 0,003$ )



### 3.4 Zusammenfassung

Tabelle 12 fasst die univariaten Ergebnisse bezüglich des LPFS zusammen.

Signifikante Variablen für das LPFS waren das Alter ( $p = 0,008$ ), das Vorhandensein von extrakraniellen Metastasen ( $p = 0,007$ ) und die Lokalisation der Hirnmetastasen ( $p = 0,005$ ).

*Tabelle 12: Zusammenfassung der untersuchten Einflussfaktoren auf das LPFS in Form einer univariaten Analyse*

		n (%)	LPFS in Monaten (Median)	LPFS in Monaten (Mittelwert)	Signifikanz im Log-Rank-Test
Alter	< 65 Jahre	67 (63,8)		35,5	<b>0,008</b>
	> 65 Jahre	38 (36,2)	14,9	24,2	
Geschlecht	Männlich	55 (32,4)		30,4	0,340
	Weiblich	50 (47,6)		32,7	
Primarius	NSCLC	31 (29,5)		34,6	0,641
	Malignes Melanom	42 (40)		30,8	
	Mammakarzinom	10 (9,5)	22,0	25,3	
	Gastrointestinaler Tumor	7 (6,7)	7,7	14,3	
	Andere	15 (14,3)		21,9	
ECOG	0	33 (31,4)		35,7	0,509
	1	47 (44,8)	28,6	27,8	
	2	25 (23,8)		18,4	
RPA	1	20 (19,1)		38,5	0,329
	2	60 (57,1)		30,5	
	3	25 (23,8)		18,4	
GPA	2,5 – 3,5	26 (24,8)		37,5	0,203
	1,5 – 2	46 (43,8)	28,6	29,4	
	0 - 1	33 (31,4)		19,2	
EKM	Nicht vorhanden	34 (32,4)		40,3	<b>0,007</b>
	Vorhanden	71 (67,6)	28,6	19,0	

Systemtherapie	Chemotherapie	13 (12,4)	7,7	7,7	0,092
	Immun- und Antikörpertherapie	38 (36,2)	22,0	24,7	
	Zielgerichtete Substanz	23 (21,9)		28,3	
	Sonstige	21 (20,0)		44,2	
	Keine oder unbekannt	10 (9,5)		8,6	
Lokalisation	Supratentoriell	82 (78,1)		34,6	0,005
	Infratentoriell	23 (21,9)	7,3	16,6	
GTV	< 1 cm <sup>3</sup>	57 (54,3)		32,6	0,905
	> 1 cm <sup>3</sup>	48 (45,7)	22,0	23,6	
PTV	< 3 cm <sup>3</sup>	48 (45,7)		35,8	0,107
	> 3 cm <sup>3</sup>	57 (54,3)	22,0	20,5	
Anzahl simultan therapiierter HM	1	51 (48,6)		34,3	0,200
	> 1	54 (51,4)	22,0	23,5	

Tabelle 13 fasst die univariaten Ergebnisse bezüglich des OS zusammen.

Signifikante Variablen für das OS waren das Alter ( $p = 0,021$ ), der ECOG ( $p < 0,001$ ), die RPA-Klasse ( $p = 0,002$ ), der GPA-Score ( $p = 0,002$ ), das Vorhandensein extrakranieller Metastasen ( $p = 0,001$ ), die Systemtherapie ( $p = 0,014$ ), das GTV ( $p = 0,004$ ), das PTV ( $p = 0,003$ ) und das Therapieansprechen im 1. Kontroll-MRT ( $p = 0,003$ ).

*Tabelle 13: Zusammenfassung der untersuchten Einflussfaktoren auf das OS in Form einer univariaten Analyse*

		n (%)	OS in Monaten (Median)	OS in Monaten (Mittelwert)	Signifikanz im Log-Rank-Test
Alter	< 65 Jahre	43 (58,9)	29,8	32,0	<b>0,021</b>
	> 65 Jahre	30 (41,1)	10,3	16,4	
Geschlecht	Männlich	40 (54,8)	19,5	28,3	0,579
	Weiblich	33 (45,2)	13,7	21,9	
Primarius	NSCLC	26 (35,6)	17,4	28,0	0,501
	Malignes Melanom	25 (34,2)	18,4	27,7	
	Mammakarzinom	6 (8,2)	7,8	22,7	
	Gastrointestinaler Tumor	5 (6,9)	31,6	21,1	
	Andere	11 (15,1)	10,0	13,1	
ECOG	0	22 (30,1)		43,8	< 0,001
	1	33 (45,2)	10,3	20,9	
	2	18 (24,7)	9,6	11,8	
RPA	1	13 (17,8)		46,9	<b>0,002</b>
	2	42 (57,5)	14,0	22,9	
	3	18 (24,7)	9,6	11,8	
GPA	2,5 – 3,5	22 (30,1)		43,3	<b>0,002</b>
	1,5 – 2	30 (41,1)	11,9	19,0	
	0 - 1	21 (28,8)	10,3	14,0	
EKM	Nicht vorhanden	25 (34,2)		40,9	<b>0,001</b>
	Vorhanden	48 (65,8)	12,1	16,9	
Systemtherapie	Chemotherapie	9 (12,3)	6,6	6,6	<b>0,014</b>
	Immun- und Antikörpertherapie	27 (37,0)	25,3	30,5	
	Zielgerichtete Substanz	14 (19,2)	13,7	23,7	
	Sonstige	16 (21,9)	23,2	27,2	
	Keine oder unbekannt	7 (9,6)	17,1	12,1	
Anzahl simultan therapiertener HM	1	51 (69,9)	17,4	25,8	0,961
	> 1	22 (30,1)	8,5	21,0	
Lokalisation	Supratentoriell	54 (74,0)	18,4	26,7	0,493
	Infratentoriell ± supratentoriell	19 (26,0)	7,3	23,6	

		n (%)	OS in Monaten (Median)	OS in Monaten (Mittelwert)	Signifikanz im Log-Rank-Test
GTV	< 1,5 cm <sup>3</sup>	37 (50,7)	37,9	34,5	<b>0,004</b>
	> 1,5 cm <sup>3</sup>	36 (49,3)	10,0	15,1	
PTV	< 5 cm <sup>3</sup>	36 (49,3)	31,6	34,5	<b>0,003</b>
	> 5 cm <sup>3</sup>	37 (50,7)	10,0	15,5	
Therapie- ansprechen im 1. Kontroll-MRT	Volumenabnahme	44 (60,3)	31,6	34,2	<b>0,003</b>
	Volumenkonstanz	20 (27,4)	17,1	20,7	
	Volumenzunahme	9 (12,3)	7,8	8,9	

## **4 Diskussion**

In die vorliegende Studie wurden 73 Patienten mit 105 Hirnmetastasen eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2021 mit dem Konzept  $6 \times 5$  Gy in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Regensburg bestrahlt wurden.

### **4.1 Local progression free survival und overall survival**

Das mittlere LPFS lag bei 31,8 Monaten, die Raten des LPFS nach 6 und 12 Monaten betrugen 77,2 % und 66,4 %. Das mediane OS betrug 17,1 Monate, mit 6- und 12-Monats-Überlebensraten von 81,9 % und 58,1 %. Das mediane PTV betrug  $3,2 \text{ cm}^3$ . Es gibt eine Reihe retrospektiver Studien mit unterschiedlichen Fraktionierungsschemata, welche die Ansprechraten der FSRT allein oder im Vergleich zur SRS untersuchten.

Loo et al. untersuchten retrospektiv, zwischen 2012 und 2017, 152 nicht vorbestrahlte Patienten mit 246 Hirnmetastasen, von denen 105 mit SRS ( $1 \times 14$  Gy) und 141 mit FSRT ( $3 \times 7,7$  Gy) therapiert wurden. Hirnmetastasen mit einem Durchmesser  $> 1$  cm oder in der Nähe von Risikoorganen wurden bevorzugt mit FSRT bestrahlt. Das mediane PTV betrug  $0,8 \text{ cm}^3$  (SRS) bzw.  $4,5 \text{ cm}^3$  (FSRT). Das maligne Melanom als strahlenresistenter Tumor kam in dieser Studie im Vergleich zu unserer Studie deutlich seltener vor (6 % [SRS], 12 % [FSRT] vs. 34 %). Die lokalen Kontrollraten nach 6 und 12 Monaten lagen bei 94 % und 88 % (SRS), respektive 88 % und 78 % (FSRT) und zeigten keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,06$ ). Das mediane OS lag bei 10 Monaten (SRS + FSRT), die 1-Jahres-Überlebensraten betrugen 65 % (SRS) und 56 % (FSRT). Auch hier war der Unterschied statistisch nicht signifikant ( $p = 0,7$ ). Es zeigte sich in dieser Studie jedoch eine signifikant höhere Rate an Radionekrosen in der Gruppe mit FSRT ( $p = 0,01$ ). Dies wurde durch das kleinere Metastasenvolumen und die vergleichsweise niedrige Bestrahlungsdosis von  $1 \times 14$  Gy in der Gruppe mit SRS erklärt (61).

Bei etwas kleinerem PTV zeigte sich in unserer Studie ein im Vergleich niedrigeres 1-Jahres-LPFS (66,4 %), welches zum Teil durch den höheren Anteil an malignen Melanomen erklärt werden könnte. Das mediane OS war in unserer Arbeit deutlich höher (17,1 Monate).

Kim et al. untersuchten retrospektiv, zwischen 2003 und 2008, 98 teilweise operierte und zusätzlich mit GHRT therapierte Patienten mit 130 Hirnmetastasen, von denen 81 mit SRS und 49 mit FSRT therapiert wurden. Die häufigsten Fraktionierungsschemata waren  $1 \times 20$  Gy (SRS) und  $6 \times 6$  Gy (FSRT). Das mediane PTV betrug  $2,2 \text{ cm}^3$  (SRS) und  $5,0 \text{ cm}^3$  (FSRT). Die 6- und 12-Monats-Raten für das LPFS lagen bei 81 % und 71 % (SRS) bzw. 97 % und 69 % (FSRT) ( $p = 0,31$ ). Das mediane OS betrug 6 Monate (SRS) und 8 Monate (FSRT) ( $p = 0,89$ ). Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 36 % (SRS) und 31 % (FSRT). Die Studie zeigte eine signifikant niedrigere Rate an Toxizitäten, wie z. B. Kopfschmerzen und Radionekrosen, in der Gruppe mit FSRT (62). Bei kleinerem PTV zeigten sich in unserer Studie eine vergleichbare 1-Jahres-Rate des LPFS (66,4 %), sowie ein deutlich höheres medianes OS (17,1 Monate).

Ernst-Stecken et al. untersuchten in ihrer prospektiven Phase II-Studie, zwischen 2003 und 2005, 51 teilweise zusätzlich mit GHRT therapierte Patienten mit 71 Hirnmetastasen. Das am häufigsten angewendete Bestrahlungsschema war  $5 \times 6$  Gy. Das mediane PTV betrug  $13 \text{ cm}^3$ . Die lokale Tumorkontrolle nach 6 und 12 Monaten lag bei 89 % und 76 %. Das mediane OS lag bei 11 Monaten (63). Unsere Studie zeigte im Vergleich, bei deutlich kleinerem PTV, ein niedrigeres 1-Jahres-LPFS (66,4 %), jedoch ein deutlich höheres medianes OS (17,1 Monate). Ein möglicher Grund für das höhere OS könnte die seitdem immer weiter verbesserte Systemtherapie sein (26).

Aoyama et al. untersuchten, zwischen 1995 und 2000, 87 Patienten mit 159 teilweise zuvor resezierten Hirnmetastasen, die mit einem Fraktionsschema von  $4 \times 8,75$  Gy therapiert wurden. Das mediane Tumorvolumen betrug  $3,3 \text{ cm}^3$ . Die 6- und 12-Monats-Kontrollraten lagen bei 85 % und 81 %. Es zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied von vergleichsweise radioresistenten Tumoren (Schilddrüsenkarzinom und Nierenzellkarzinom) im Vergleich zu anderen Tumorentitäten (NSCLC). Das mediane OS betrug 8,7 Monate, mit 6- und 12-Monats-Überlebensraten von 65 % und 39 % (64). Unsere Studie zeigte im Vergleich, bei ähnlichem Tumorvolumen, ein niedrigeres 1-Jahres-LPFS (66,4 %), jedoch ein deutlich höheres medianes OS (17,1 Monate).

Putz et al. untersuchten retrospektiv, zwischen 2003 und 2015, 120 teilweise mit GHRT vorbestrahlte Patienten mit 190 Hirnmetastasen, von denen 92 mit SRS und 98

mit FSRT therapiert wurden. Die häufigsten Fraktionierungsschemata waren  $1 \times 20$  Gy (SRS) und  $10 \times 4$  Gy (FSRT). Das mediane Metastasenvolumen betrug  $0,23 \text{ cm}^3$  (SRS) bzw.  $1,4 \text{ cm}^3$  (FSRT). Die lokale Kontrolle nach einem Jahr lag bei 56 % (SRS) bzw. 70 % (FSRT) ( $p = 0,022$ ). Das mediane OS betrug 8 Monate (SRS), respektive 12 Monate (FSRT) ( $p = 0,518$ ). Die Autoren erwägen, in Zukunft auch kleinere Hirnmetastasen mit FSRT zu therapieren und damit möglicherweise eine höhere lokale Kontrolle, sowie eine niedrigere Rate an Radioneukrosen erreichen zu können (65). In unserer Studie zeigten sich im Vergleich eine ähnliche lokale 1-Jahres-Kontrollrate (66,4 %), sowie ein höheres medianes OS (17,1 Monate).

Minniti et al. untersuchten retrospektiv, zwischen 2008 und 2014, 289 Patienten mit 343 Hirnmetastasen, von denen 179 mit SRS und 164 mit FSRT therapiert wurden. Häufigstes Fraktionierungsschema bei der SRS war  $1 \times 18$  Gy, alle mit FSRT therapierten Hirnmetastasen wurden mit dem Schema  $3 \times 9$  Gy bestrahlt. Das mediane PTV betrug  $12 \text{ cm}^3$  (SRS) bzw.  $18 \text{ cm}^3$  (FSRT). Das maligne Melanom kam in dieser Studie deutlich seltener vor als in unserer Arbeit (15 % [SRS], 13 % [FSRT] vs. 34 %). Die lokalen Kontrollraten lagen nach 6 Monaten bei 94 % (SRS), respektive 97 % (FSRT) und nach 12 Monaten bei 77 % (SRS) und 90 % (FSRT) ( $p = 0,01$ ). Die 1-Jahres-Rate an Radioneukrosen war in der Gruppe mit FSRT signifikant niedriger (18 % [SRS] vs. 9 % [FSRT],  $p = 0,01$ ). Es konnte zudem eine Assoziation des malignen Melanoms mit einer schlechteren lokalen Kontrolle gezeigt werden (1-Jahres-Progressraten 45 % [SRS] und 33 % [FSRT]). Das mediane OS für beide Gruppen betrug 13 Monate, die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 54 % (66). In unserer Studie zeigten sich, bei deutlich kleinerem PTV, niedrigere lokale Kontrollraten nach einem Jahr (66,4 %) und ein etwas höheres medianes OS (17,1 Monate).

Im Gesamtvergleich zeigte sich in unserer Studie ein tendenziell niedrigeres LPFS, welches teilweise durch den hohen Anteil an Hirnmetastasen des malignen Melanoms erklärt werden könnte. Es sollte außerdem berücksichtigt werden, dass viele der genannten Studien unterschiedliche Verschreibungsdosens und Fraktionierungsschemata verwendeten und einige Studien methodische Mängel, wie z. B. kleine Patientenzahlen, aufweisen. In einigen Studien mit tendenziell besserem LPFS könnte die Nachbeobachtungszeit zu kurz gewesen sein, um Rezidive zu erkennen. Es ist bekannt, dass durch häufigere MRT-Untersuchungen Rezidive und/oder neue Hirnmetastasen früher erkannt werden als in Fällen mit längeren

Zeiträumen zwischen den Nachsorgeuntersuchungen. Darüber hinaus ist die Verwendung unterschiedlicher Responsekriterien für Hirnmetastasen (ein- oder zweidimensionale oder volumetrische Auswertung der MRT-Untersuchungen) eine weitere methodische Einschränkung.

Das mediane OS war in unserer Arbeit so hoch, wie in keiner anderen zum Vergleich verwendeten Studie. Hierauf hat möglicherweise der Ausschluss von 18 Patienten mit Vorbestrahlung, die in den anderen Studien teilweise eingeschlossen wurden, einen Einfluss. Kim et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass eine vorherige GHRT einen signifikanten Einfluss auf ein niedrigeres OS hat (62). In Anbetracht dessen, dass einige zum Vergleich verwendete Studien bereits älter sind, muss außerdem die Entwicklung der Systemtherapie in den letzten Jahrzehnten und ihr möglicher positiver Einfluss auf das lange OS in unserer Studie bedacht werden (26).

In Tabelle 14 ist eine Übersicht der beschriebenen Studien dargestellt.

*Tabelle 14: Vergleich mit anderen Studien bezüglich LPFS und OS*

	Pat.	HM	Alter (y) Mdn	ECOG Mdn	Häufigstes Schema (Gy/ Fraktionen)	Größe in cm <sup>3</sup> Mdn	LPFS (%) 12 Monate	OS in Monaten Mdn	OS (%) 12 Monate
Aktuelle Studie	73	105	62	1	30/6	3,2 (PTV)	66	17	58
Loo et al. (61)	152	141	65	0	23,1/3	4,5 (PTV)	78	10	56
		105	62	0	14/1	0,8 (PTV)	88		65
Kim et al. (62)	40	49	53		36/6	5,0 (PTV)	69	8	31
	58	81	60		20/1	2,2 (PTV)	71	6	36
Ernst- Stecken et al. (63)	51	71	55	0	30/5	13 (PTV)	76	11	
Aoyama et al. (64)	87	159	65		35/4	3,3 (MTV)	81	9	39
Putz et al. (65)	120	98			40/10	1,4 (MTV)	70	12	
		92			20/1	0,23 (MTV)	56	8	
Minniti et al. (66)	138	164	62		27/3	17,9 (PTV)	90	13	54
	151	179	64		18/1	12,2 (PTV)	77		

Abkürzungen: Pat. = Patienten; HM = Hirnmetastasen; y = Jahre; Mdn = Median

## 4.2 Alter

Das Alter zeigte sich in unserer Studie als prognostischer Faktor. Im Median lag es zu Beginn der HFSRT bei 61,9 Jahren.

Die Gruppe der Patienten unter 65 Jahre hatte, im Vergleich zu den Patienten über 65 Jahre, ein statistisch signifikant längeres LPFS ( $p = 0,008$ ) und OS ( $p = 0,021$ ). Das mittlere LPFS lag bei 35,5 bzw. 24,2 Monaten, das mediane OS bei 29,8 bzw. 10,3 Monaten.

Der signifikante Einfluss eines höheren Alters auf ein kürzeres OS, zeigte sich auch in Studien von Mangesius et al. (67) und Sallabanda et al. (< 65 Jahre vs. > 65 Jahre,  $p = 0,004$ ) (68). Für die lokale Kontrolle ist eine Assoziation mit dem Alter in den vorliegenden Arbeiten nicht beschrieben (50).

Ein fortgeschrittenes Alter gilt im Allgemeinen als schlechter Prognosefaktor, da viele ältere Patienten multimorbide sind und nur noch über eingeschränkte körperliche Reserven verfügen. Die Wahl der Therapiemodalität gestaltet sich hier schwierig und sollte nach Evaluation der individuellen Prognose getroffen werden (69).

## 4.3 Geschlecht

In unserer Studie lagen Hirnmetastasen etwas häufiger bei Männern (54,8 %) als bei Frauen (45,2 %) vor. Ein statistisch signifikanter Einfluss auf das LPFS ( $p = 0,340$ ) und OS ( $p = 0,579$ ) zeigte sich nicht, auch wenn das mediane OS bei Männern tendenziell länger war (19,5 Monate vs. 13,7 Monate).

In Arbeiten von Mangesius et al. ( $p < 0,001$ ) (67) und Sallabanda et al. ( $p = 0,004$ ) (68) ist im Gegensatz dazu, ein signifikant niedrigeres OS bei Männern mit Hirnmetastasen beschrieben. Dieser Unterschied war in der Studie von Mangesius et al. auch nach dem Ausschluss von Patientinnen mit einem Mammakarzinom und Propensity Score Matching signifikant ( $p = 0,001$ ), wobei das mediane OS 16 Monate bei Frauen und 8 Monate bei Männern betrug (67).

Es gibt Evidenz für geschlechtsspezifische Unterschiede in der Inzidenz und Mortalität von Tumorerkrankungen. Männliche Tumorpatienten weisen hier, Berichten zufolge, eine höhere Mortalitätsrate auf. Es wird vermutet, dass dies u. a. durch genetische, molekulare und hormonelle Unterschiede bedingt ist (70). Es wurden außerdem unterschiedliche Ansprechraten und Toxizitäten von Systemtherapien bei Männern und Frauen beobachtet, wobei dies in Hinblick auf Patienten mit Hirnmetastasen noch untersucht werden muss (67).

#### 4.4 Primarius

Wie in der Literatur beschrieben, waren auch in unserer Studie das NSCLC (35,6 %), das maligne Melanom (34,2 %) und das Mammakarzinom (8,2 %) die drei häufigsten Primärtumoren, wobei das maligne Melanom einen vergleichsweise hohen prozentualen Anteil einnahm (13). Ein statistisch signifikanter Einfluss auf das LPFS ( $p = 0,641$ ) und OS ( $p = 0,501$ ) konnte nicht gezeigt werden. Das höchste mittlere LPFS zeigte das NSCLC (34,6 Monate), das mit Abstand höchste mediane OS wiesen gastrointestinale Tumoren (31,6 Monate) auf, wobei berücksichtigt werden muss, dass die Patenzahl in dieser Gruppe sehr klein war ( $n = 4$ , 6,9 %).

In einer Arbeit von Sperduto et al. (54) hatten Patientinnen mit einem Mammakarzinom das längste mediane OS (13,8 Monate), während es in der Patientengruppe mit gastrointestinalen Tumoren deutlich niedriger war (5,4 Monate) (54).

In Bezug auf die lokale Kontrolle waren in Studien von Minniti et al. (66) und Putz et al. (65) Hirnmetastasen des malignen Melanoms negative prognostische Faktoren. Die Diagnose des Primarius, inklusive dessen molekularer Subtypisierung, hat eine hohe Bedeutung für die Wahl der Systemtherapie und die Prognose des OS (1,26,56).

#### 4.5 ECOG

Ein niedriger ECOG zeigte sich in unserer Studie als positiver prognostischer Faktor für das OS.

Die meisten Patienten hatten zum Zeitpunkt der HFSRT einen ECOG von 1 (45,2 %). Der ECOG hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das OS ( $p < 0,001$ ), nicht jedoch auf das LPFS ( $p = 0,509$ ). Das höchste mittlere OS zeigten Patienten mit einem ECOG von 0 ( $n = 22$ , 30,1 %, 43,8 Monate).

In den meisten anderen vorliegenden Studien wurde der analog verwendete Karnofsky-Index (KI) ausgewertet.

Kim et al. (KI < 70 % vs.  $\geq 70\%$ ,  $p = 0,02$ ) (62), Rades et al. (KI 70 – 80 % vs. 90 – 100 %,  $p = 0,013$ ) (71) und Sallabanda et al. (KI  $\leq 80\%$  vs.  $> 80\%$ ,  $p = 0,001$ ) (68) konnten in ihren Arbeiten einen signifikanten Einfluss eines höheren Karnofsky-Index auf ein längeres OS zeigen. Ein Karnofsky-Index von  $\geq 90\%$  hatte in einer Arbeit von Molenaar et al. (72) einen signifikanten positiven Einfluss auf die lokale Kontrolle ( $p = 0,001$ ).

#### 4.6 RPA

Eine niedrige RPA-Klasse zeigte sich in unserer Studie als positiver prognostischer Faktor für das OS.

Die meisten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der HFSRT in der RPA-Klasse 2 ( $n = 42, 57,5\%$ ). Die RPA-Klasse hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das OS ( $p = 0,002$ ), nicht jedoch auf das LPFS ( $p = 0,329$ ). Das höchste mittlere OS zeigten Patienten der RPA-Klasse 1 ( $n = 13, 17,8\%, 46,9$  Monate).

Der signifikante Einfluss der RPA-Klasse auf das OS konnte auch in Studien von Loo et al. ( $p < 0,001$ ) (61), Kim et al. ( $p = 0,01$ ) (62) und Sallabanda et al. (Klasse 1 – 2 vs. Klasse 3,  $p < 0,001$ ) (68) gezeigt werden. Für die lokale Kontrolle konnte dies in keiner der vorliegenden Studien gezeigt werden (50).

Die in der Klassifikation enthaltenen Prognosefaktoren Karnofsky-Index, Alter < 65 Jahre und das Fehlen von extrakraniellen Metastasen, zeigten sich in unserer Arbeit allesamt als positive prognostische Faktoren für das OS.

Generelles Problem an der RPA-Klassifizierung ist, dass aufgrund des Zuordnungsdesigns die meisten Patienten der RPA-Klasse 2 zugeteilt werden. Beim GPA-Score werden die jeweiligen Prognosefaktoren einzelnen bewertet, wodurch der Gesamtscore eine größere Variabilität aufweist. Durch die spezifischere Einteilung des GPA-Scores kann die Überlebenszeit individuell genauer prognostiziert werden. Der GPA-Score ist im Vergleich zum RPA außerdem weniger subjektiv (52,53,73,74).

#### 4.7 GPA

Ein hoher GPA-Score zeigte sich in unserer Studie als positiver prognostischer Faktor für das OS.

Zum Zeitpunkt der HFSRT hatten die meisten Patienten einen GPA-Score von 1,5 – 2,5 ( $n = 30, 41,1\%$ ). Der GPA-Score hatte einen signifikanten Einfluss auf das OS ( $p = 0,002$ ), nicht jedoch auf das LPFS ( $p = 0,203$ ). Das höchste mittlere OS zeigte sich bei Patienten mit einem GPA-Score von 2,5 – 3,5 ( $n = 22, 30,1\%, 43,3$  Monate). Der signifikante Einfluss des GPA-Scores auf das OS konnte auch in Studien von Kim et al. ( $p = 0,01$ ) (62) und Sallabanda et al. (GPA-Score > 2 vs.  $\leq 2, p = 0,025$ ) (68) gezeigt werden. Für die lokale Kontrolle konnte dies in keiner der vorliegenden Studien gezeigt werden (50).

Prognose-Scores helfen, die Überlebenszeit von Patienten mit Hirnmetastasen abzuschätzen. Deren Aussagekraft in Bezug auf das OS konnte in dieser Studie

bestätigt werden. Sie können bei der klinischen Entscheidung helfen, ob ein Patient rein symptomatisch oder mittels intensiveren Therapieoptionen behandelt werden soll (53,73). Die prognostizierte Überlebenszeit kann auch bedeutsam für den Stellenwert möglicher Spätfolgen einer SRT, wie beispielsweise neurokognitiver Defizite sein (39).

#### 4.8 Extrakranielle Metastasen

Der fehlende Nachweis extrakranieller Metastasen zeigte sich in unserer Studie als positiver prognostischer Faktor für das LPFS und OS.

Bei der Mehrzahl der Patienten ( $n = 48$ , 65,8 %) waren zu Beginn der HFSRT extrakranielle Metastasen vorhanden. Das Vorhandensein von extrakraniellen Metastasen hatte einen signifikanten Einfluss auf das LPFS ( $p = 0,007$ ) und OS ( $p = 0,001$ ). Patienten ohne extrakranielle Metastasen ( $n = 25$ , 34,2 %) zeigten ein höheres mittleres LPFS (40,3 Monate vs. 19,0 Monate) und mittleres OS (40,9 Monate vs. 16,9 Monate).

Der signifikante Einfluss auf das OS konnte auch in Studien von Kim et al. ( $p < 0,01$ ) (62) und Sallabanda et al. ( $p = 0,023$ ) (68) gezeigt werden. Für die lokale Kontrolle wurde der Einfluss in keiner der vorliegenden Studien nachgewiesen.

#### 4.9 Systemtherapie

Die Systemtherapie war in unserer Studie ein prognostischer Faktor für das OS.

Die Mehrzahl der Patienten ( $n = 66$ , 90,4 %) erhielt drei Monate vor und/oder nach der HFSRT eine Systemtherapie. Die häufigste angewandte Form der Systemtherapie war die Immun- und Antikörpertherapie ( $n = 27$ , 37,9 %). Die Art der Systemtherapie hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das OS ( $p = 0,014$ ), nicht jedoch auf das LPFS ( $p = 0,092$ ). Patienten in der Gruppe mit einer Immun- und Antikörpertherapie zeigten das höchste mediane OS (25,2 Monate), Patienten mit Chemotherapie ( $n = 9$ , 12,3 %) das niedrigste mediane OS (6,6 Monate).

In einer Studie von Mengue et al. (75) hatte die Systemtherapie im Zeitraum von einem Monat um die FSRT (Systemtherapie vs. keine Systemtherapie), in der univariaten Analyse, keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle ( $p = 0,9556$ ) und das OS ( $p = 0,6987$ ).

Durch die Entwicklung neuer Systemtherapeutika, wie zielgerichteter Substanzen und Immun- und Antikörpertherapien, kann das OS von Patienten mit Hirnmetastasen verlängert und die Lebensqualität gesteigert werden. Problematisch ist, dass Patienten

mit symptomatischen und unkontrollierten Hirnmetastasen, aufgrund des niedrigen erwarteten OS, häufig von Studien ausgeschlossen werden. Beim NSCLC konnten im Falle einer EGFR-Mutation (Gefitinib, Erlotinib), oder ALK-Positivität (Ceritinib, Alectinib, Brigatinib) gute Ergebnisse mit Tyrosinkinaseinhibitoren erzielt werden. Ähnlich gute Ergebnisse zeigten HER2/neu-Inhibitoren (Trastuzumab, Lapatinib) beim HER2-positiven Mammakarzinom. BRAF- (Dabrafenib, Vemurafenib) und MEK-Inhibitoren (Trametinib, Cobimetinib), allein oder in Kombination, scheinen bei Patienten mit einem BRAF-mutierten malignen Melanom effektiv zu sein. Die intrazerebralen Ansprechraten reichten in Studien von 31 % (Dabrafenib bei BRAF V600E-mutiertem malignem Melanom) bis 75 % (Erlotinib bei EGFR-mutiertem NSCLC). Leider zeigte sich die intrakranielle Response in Studien nicht so stabil, wie die extrakranielle Response, was eventuell auf eine subtherapeutische Konzentration im Hirngewebe zurückzuführen ist (26).

Bei einer Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern, die auf PD-1 oder CTLA-4-Signalwege abzielen, zeigte sich eine länger anhaltende intrakranielle Response. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass diese Antikörper keinen direkten Zugang zum Hirngewebe benötigen, sondern ihre Wirkung über periphere T-Zellen entfalten, welche im Verlauf in das ZNS einwandern. Die Immuntherapie spricht jedoch häufig erst verspätet an und kann zu inflammatorischen Therapieeffekten führen (26).

Die molekulare Subtypisierung geht in verschiedene GPA-Scores ein (NSCLC-Adenokarzinom [EGFR, ALK, PD-L1], Mammakarzinom [Luminal A/B, Her2], malignes Melanom [BRAF]) und kann, je nach Mutation, zu einem längeren prognostizierten OS führen. Bei Subtypen, für die eine zielgerichtete Therapie oder Immuntherapie zur Verfügung steht, gibt es zusätzliche Punkte (51,54,56).

#### 4.10 Lokalisation

Die supratentorielle Lokalisation war in unserer Studie ein positiver prognostischer Faktor für das LPFS.

Bei den meisten Patienten ( $n = 54$ , 74,0 %) traten Hirnmetastasen ausschließlich supratentoriell auf. Die Lokalisation hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das LPFS ( $p = 0,005$ ), nicht aber auf das OS ( $p = 0,493$ ). Das mittlere LPFS lag bei supratentoriellen Hirnmetastasen bei 34,6 Monaten, im Gegensatz zu 16,6 Monaten bei infratentoriellen Läsionen.

Alexander et al. (76) berichteten in ihrer Studie, nach multivariater Analyse, von einer

signifikant besseren lokalen Kontrolle bei supratentoriellen Hirnmetastasen. Kuntz et al. (77) konnten, im Gegensatz dazu, in der univariaten Analyse keinen signifikanten Unterschied bezüglich des LPFS feststellen ( $p = 0,6$ ).

In einer Studie von Rades et al. (71) zeigte sich in einer multivariaten Analyse ein signifikant höheres OS bei Patienten mit rein supratentoriell gelegenen Hirnmetastasen ( $p = 0,047$ ).

Es gibt Erklärungsansätze für ein schlechteres OS bei infratentoriell gelegenen Hirnmetastasen. So kann es bei einer unteren Einklemmung infolge eines Hirnödems, einer Radionekrose oder eines Hydrozephalus zu einer Störung der vitalen Regulationszentren und zum Tod des Patienten kommen (19,78). Speziell bei der Operation infratentorieller Hirnmetastasen kommt es zum erhöhten Auftreten leptomeningealer Tumoraussaat, was durch die räumliche Nähe zum Ventrikelsystem erklärt wird (78). Deren Inzidenz war in einer Studie von Siomin et al. (79) in der Gruppe mit SRS (6,5 %), im Vergleich zur OP (50,0 %), jedoch signifikant niedriger ( $p = 0,0001$ ).

Erklärungsansätze zum Einfluss der Lage auf die lokale Kontrolle liegen derzeit nicht vor, weshalb weitere Studien notwendig sind.

#### 4.11 Zielvolumen

GTV  $< 1,5 \text{ cm}^3$  und PTV  $< 5 \text{ cm}^3$  waren positive prognostische Faktoren für das OS. Bei jeweils etwa der Hälfte der Patienten, war das größte GTV  $>$  bzw.  $< 1,5 \text{ cm}^3$  und das größte PTV  $>$  bzw.  $< 5 \text{ cm}^3$ . Die Größe des GTVs ( $p = 0,004$ ) und PTVs ( $p = 0,003$ ) hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das OS. Das mediane OS lag bei GTV  $< 1,5 \text{ cm}^3$  und PTV  $< 5 \text{ cm}^3$  bei 37,9 respektive 31,6 Monate, im Gegensatz dazu betrug es bei GTV  $> 1,5 \text{ cm}^3$  und PTV  $> 5 \text{ cm}^3$  jeweils 10,0 Monate. In Hinblick auf das LPFS zeigte sich die Größe des GTVs ( $p = 0,905$ ) und PTVs ( $p = 0,107$ ) nicht als signifikanter Faktor.

Ein signifikanter Einfluss der beiden Volumen auf das OS wurde auch in Studien von Ernst-Stecken et al. (GTV  $< 6 \text{ cm}^3$  vs.  $\geq 6 \text{ cm}^3$ ,  $p = 0,006$ ) (PTV  $< 13 \text{ cm}^3$  vs.  $\geq 13 \text{ cm}^3$ ,  $p = 0,015$ ) (63) und Rades et al. (Maximaler Durchmesser der Hirnmetastase  $< 16 \text{ mm}$  vs.  $\geq 16 \text{ mm}$ ,  $p = 0,003$ ) (71) gezeigt. Aoyama et al. (64) stellten eine signifikant schlechtere lokale Kontrolle bei Hirnmetastasen mit einem Volumen  $> 3 \text{ cm}^3$  fest ( $p = 0,0003$ ). Molenaar et al. (72) zeigten eine bessere lokale Kontrolle bei PTV  $< 13 \text{ cm}^3$  ( $p = 0,042$ ). Der Einfluss des Metastasenvolumens auf die lokale Kontrolle muss

jedoch mit Vorsicht betrachtet werden, da große Metastasen in vielen Studien mit einer niedrigeren BED therapiert wurden, was ebenfalls die höhere Progressrate erklären könnte (48,61).

Dennoch wird vermutet, dass ein größeres Metastasenvolumen einen negativen prognostischen Faktor für die lokale Kontrolle darstellt. Es kann überlegt werden, in diesen Fällen die BED zu erhöhen (48).

#### 4.12 Anzahl der mit HFSRT therapierten Hirnmetastasen

Es konnte kein statistisch signifikanter Einfluss der Anzahl therapieter Hirnmetastasen (1 vs. > 1) auf das LPFS ( $p = 0,200$ ) und OS ( $p = 0,961$ ) gezeigt werden. Bei den meisten Patienten ( $n = 51$ , 69,9 %) wurde lediglich eine Hirnmetastase therapiert. Sie zeigten ein medianes OS von 17,4 Monaten, im Gegensatz zu 8,5 Monaten in der Gruppe von Patienten mit > 1 Hirnmetastase.

Kim et al. ( $p = 0,03$ ) (62) und Rades et al. ( $p = 0,002$ ) (71) konnten in ihren Studien beide einen signifikanten Einfluss der Anzahl an Hirnmetastasen (1 vs. > 1) auf das OS zeigen. In der Studie von Rades et al. (71) lagen die 1-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit einer Hirnmetastase bei 48 % und bei zwei oder drei Hirnmetastasen bei 27 %. Die Anzahl der Hirnmetastasen ist Bestandteil der Prognose-Scores GPA (53) und verschiedener ds-GPAs (51,54,56).

#### 4.13 Therapieansprechen im 1. Kontroll-MRT

Ein gutes Therapieansprechen im 1. Kontroll-MRT war ein positiver prognostischer Faktor für das OS.

Die meisten Patienten ( $n = 44$ , 60,3 %) zeigten in der ersten Bildgebung eine Volumenabnahme der Hirnmetastase. Das Therapieansprechen zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das OS ( $p = 0,003$ ). Das mediane OS lag in der Gruppe mit einer Volumenabnahme bei 31,6 Monate, im Gegensatz zu 7,8 Monaten in der Gruppe mit einer Volumenzunahme.

In einer Studie von Loo et al. (61) wurde die Response nach etwa zwei Monaten, MRTomographisch nach RECIST 1.1-Kriterien (80), bestimmt. Complete response ( $p < 0,0001$ ), partial response ( $p = 0,03$ ) und stable disease ( $p = 0,04$ ) zeigten einen statistisch signifikanten Einfluss für ein besseres OS in der univariaten Analyse (61).

#### 4.14 Ausblick

Es bleiben prospektive, randomisierte Studien abzuwarten, welche die FSRT und SRS vergleichen. So könnten eine bessere lokale Kontrolle und eine geringere Rate an Toxizitäten, wie z.B. Radionekrosen, ein Grund sein, die FSRT in Zukunft auch bei kleineren Hirnmetastasen bevorzugt einzusetzen. Darüber hinaus gilt es, je nach Größe des Zielvolumens die optimale Fraktionierung zu finden.

Auch bezüglich der Systemtherapie sind weitere prospektive Studien notwendig, die auch Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen einschließen und das zerebrale Therapieansprechen untersuchen (26).

#### 4.15 Limitationen der Arbeit

Die Wertigkeit dieser Studie ist durch ihren retrospektiven Charakter und die relativ geringe Patientenzahl begrenzt. Aufgrund der Fokussierung auf eine Universitätsklinik besteht zudem die Möglichkeit einer Selektionsverzerrung. Ebenso könnte die Heterogenität der Tumorarten zu Verzerrungen geführt haben. Insbesondere in Bezug auf den Karnofsky-Index bzw. ECOG besteht eine variable Interrater-Reliabilität (81). ECOG und Karnofsky-Index wurden außerdem teilweise ineinander überführt. Es wurde auf die Erhebung des aktuelleren ds-GPA (51,54,56) verzichtet und stattdessen aufgrund der besseren Verfügbarkeit notwendiger Daten der bereits früher publizierte GPA (53) erhoben. Bezüglich der Variable Vorhandensein extrakranieller Metastasen muss berücksichtigt werden, dass die Detektion extrakranieller Metastasen eine umfassende Bildgebung wie eine PET-CT erfordert und diese Bildgebung nicht bei allen Patienten verfügbar war.

Dennoch liefert diese Studie einen nützlichen und wichtigen Einblick in die Therapie von Hirnmetastasen mit HFSRT. Die Hauptstärke der Studie liegt in der konsistenten Behandlung mit dem Fraktionierungsschema  $6 \times 5$  Gy und der Länge des Nachbeobachtungszeitraums. In dieser Arbeit wurde insbesondere auf die Problematik des Pseudoprogresses nach Hirnstereotaxie eingegangen und jede Hirnmetastase retrospektiv bezüglich eines eventuellen Pseudoprogresses analysiert. Zudem erfolgte eine aktive Überwachung aller am Universitätsklinikum Regensburg behandelten Patienten, so dass die Datenerhebung der eingeschlossenen Patienten vollständig war.

## **5 Zusammenfassung**

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden das LPFS und das OS von 73 Patienten mit 105 Hirnmetastasen untersucht, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2021 mit dem Konzept  $6 \times 5$  Gy in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Regensburg bestrahlt wurden. Es wurde der Einfluss verschiedener Variablen untersucht.

Das mittlere LPFS der 105 mit HFSRT bestrahlten Hirnmetastasen betrug 31,8 Monate. Die Raten des LPFS betrugen nach 6, 12, 18 und 24 Monaten 77,2 %, 66,4 %, 61,6 % und 55,7 %. Die lokale Kontrollrate war somit gut, wenn auch tendenziell niedriger als in einigen anderen Studien (61–66).

Einen signifikant positiven Einfluss auf das LPFS zeigten in der univariaten Analyse das Alter (< 65 Jahre,  $p = 0,008$ ), der fehlende Nachweis extrakranieller Metastasen ( $p = 0,007$ ) und die supratentorielle Lokalisation der Hirnmetastasen ( $p = 0,005$ ).

Im 1. Kontroll-MRT, das im Median nach 6,9 Wochen durchgeführt wurde, zeigte sich bei 62 der 105 therapierten Hirnmetastasen (59,0 %) eine Volumenabnahme, bei 28 Hirnmetastasen (26,7 %) eine Volumenkonstanz und bei 15 Hirnmetastasen (14,3 %) eine Volumenzunahme.

Das mediane OS der 73 Patienten betrug 17,1 Monate. Im Vergleich zu anderen Studien mit einem medianen OS von 6 – 13 Monaten war es deutlich höher (61–66). Die Überlebensraten nach 6, 12, 18 und 24 Monaten betrugen 81,9 %, 58,1 %, 47,2 % und 41,3 %.

Einen signifikanten Einfluss auf das OS hatten in der univariaten Analyse das Alter ( $p = 0,021$ ), der ECOG ( $p < 0,001$ ), die RPA-Klasse ( $p = 0,002$ ), der GPA-Score ( $p = 0,002$ ), das Vorhandensein extrakranieller Metastasen ( $p = 0,001$ ), die Systemtherapie ( $p = 0,014$ ), das GTV ( $p = 0,004$ ), das PTV ( $p = 0,003$ ) und das Therapieansprechen im 1. Kontroll-MRT ( $p = 0,003$ ).

Zusammenfassend scheint die HFSRT von Hirnmetastasen mit dem Fraktionierungskonzept  $6 \times 5$  Gy eine effektive lokale Therapie zu sein. Eine lang anhaltende lokale Kontrolle von Hirnmetastasen ist relevant, da Fortschritte in der Systemtherapie die Prognose von Patienten mit Metastasen weiter verbessern (26).

## **6 Anhang**

### **6.1 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Medianes OS nach GPA-Score gemäß Sperduto et al. (51,56) .....	18
Tabelle 2: Karnofsky-Index und ECOG nach Oken et al. (57) und Karnofsky et al. (58) .....	21
Tabelle 3: Zuordnung der RPA-Klassen nach Gaspar et al. (52).....	21
Tabelle 4: Zuordnung der GPA-Scores nach Sperduto et al. (53) .....	22
Tabelle 5: Verteilung der Systemtherapie nach Einteilung des Hessischen Krebsregisters (59) .....	22
Tabelle 6: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der HFSRT (n = 73) .....	26
Tabelle 7: Charakteristika der Hirnmetastasen (n = 105) .....	27
Tabelle 8: Primarius - Mittleres LPFS (p = 0,641).....	30
Tabelle 9: Systemtherapie - Mittleres LPFS (p = 0,092) .....	32
Tabelle 10: Primärtumor - Medianes OS (p = 0,501) .....	35
Tabelle 11: Systemtherapie - Medianes OS (p = 0,014).....	39
Tabelle 12: Zusammenfassung der untersuchten Einflussfaktoren auf das LPFS in Form einer univariaten Analyse .....	43
Tabelle 13: Zusammenfassung der untersuchten Einflussfaktoren auf das OS in Form einer univariaten Analyse .....	45
Tabelle 14: Vergleich mit anderen Studien bezüglich LPFS und OS .....	50

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Primärtumoren.....	27
Abbildung 2: Therapieansprechen im 1. Kontroll-MRT .....	28
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve: LPFS .....	29
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve: LPFS - Vergleich nach Alter ( $p = 0,008$ ) .....	30
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve: LPFS - Extrakranielle Metastasen ( $p = 0,007$ ) ...	32
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve: LPFS – Lokalisation ( $p = 0,005$ ).....	33
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das gesamte Patientenkollektiv....	34
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Vergleich der Altersgruppen ( $p = 0,021$ ) .....	35
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Vergleich nach ECOG ( $p < 0,001$ )....	36
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Vergleich nach RPA-Klassen ( $p = 0,002$ ) .....	37
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Vergleich nach GPA-Scores ( $p = 0,002$ ) .....	38
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Vergleich nach dem Vorhandensein von extrakraniellen Metastasen ( $p = 0,001$ ).....	39
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Vergleich nach dem GTV ( $p = 0,004$ ) .....	40
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Vergleich nach dem PTV ( $p = 0,003$ ) .....	41
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Vergleich nach dem Therapieansprechen im 1. Kontroll-MRT ( $p = 0,003$ ).....	42

### 6.3 Abkürzungsverzeichnis

ASTRO	American Society for Radiation Oncology
BED	biologically effective dose, dt.: biologisch effektive Dosis
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume, dt.: klinisches Zielvolumen
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
ds-GPA	diagnosis-specific graded prognostic assessment
dt.	deutsch
EANO	European Association of Neuro-Oncology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKM	extrakranielle Metastasen
ESMO	European Society for Medical Oncology
FSRT	fraktionierte stereotaktische Radiotherapie
GHRT	Ganzhirnradiotherapie
GPA	Graded Prognostic Assessment
GTV	gross tumor volume, dt.: makroskopisches Tumorvolumen
Gy	Gray
HFSRT	hypofraktionierte stereotaktische Radiotherapie
HM	Hirnmetastase(n)
KI	Karnofsky-Index
LPFS	local progression-free survival dt.: lokales progressionsfreies Überleben
M	Mittelwert
MRT	Magnetresonanztomographie
MTV	Metabolic Tumor Volume, dt.: metabolisch aktives Tumorvolumen
NSCLC	non-small cell lung cancer, dt.: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
OP	Operation
OS	overall survival, dt.: Gesamtüberleben
PTV	planning target volume, dt.: Planungszielvolumen
RANO-BM	Response Assessment in Neuro-Oncology for Brain Metastases
RPA	Recursive Partitioning Analysis

SCLC	small cell lung cancer, dt.: kleinzelliges Bronchialkarzinom
SD	Standardabweichung
SRS	stereotactic radiosurgery, dt.: stereotaktische Radiochirurgie
SRT	stereotactic radiotherapy, dt.: stereotaktische Radiotherapie
vs.	versus
ZNS	zentrales Nervensystem

## **7 Literaturverzeichnis**

1. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F, Galldiks N, Azambuja E de, Berghoff AS, Metellus P, Peters S, Hong Y-K, Winkler F, Schadendorf D, van den Bent M, Seoane J, Stahel R, Minniti G, Wesseling P, Weller M, Preusser M. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol.* 2021;32(11):1332–47.  
doi:10.1016/j.annonc.2021.07.016 Cited in: PubMed; PMID 34364998.
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 1]; [42 p.]. Available from: <https://dgn.org/leitlinie/hirnmetastasen-und-meningeosis-neoplastica>
3. Gondi V, Bauman G, Bradfield L, Burri SH, Cabrera AR, Cunningham DA, Eaton BR, Hattangadi-Gluth JA, Kim MM, Kotecha R, Kraemer L, Li J, Nagpal S, Rusthoven CG, Suh JH, Tomé WA, Wang TJC, Zimmer AS, Ziu M, Brown PD. Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2022;12(4):265–82.  
doi:10.1016/j.prro.2022.02.003 Cited in: PubMed; PMID 35534352.
4. Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin.* 2003;21(1):1-23, vii. doi:10.1016/s0733-8619(02)00035-x Cited in: PubMed; PMID 12690643.
5. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2865–72. doi:10.1200/JCO.2004.12.149 Cited in: PubMed; PMID 15254054.
6. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology.* 1985;35(2):219–26.  
doi:10.1212/wnl.35.2.219 Cited in: PubMed; PMID 3969210.
7. Counsell CE, Collie DA, Grant R. Incidence of intracranial tumours in the Lothian region of Scotland, 1989-90. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61(2):143–50. doi:10.1136/jnnp.61.2.143 Cited in: PubMed; PMID 8708681.

8. Valiente M, Ahluwalia MS, Boire A, Brastianos PK, Goldberg SB, Lee EQ, Le Rhun E, Preusser M, Winkler F, Soffietti R. The Evolving Landscape of Brain Metastasis. *Trends Cancer*. 2018;4(3):176–96.  
doi:10.1016/j.trecan.2018.01.003 Cited in: PubMed; PMID 29506669.
9. Lamba N, Wen PY, Aizer AA. Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease. *Neuro Oncol*. 2021;23(9):1447–56.  
doi:10.1093/neuonc/noab101 Cited in: PubMed; PMID 33908612.
10. Sul J, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *Cancer Treat Res*. 2007;1361–21. doi:10.1007/978-0-387-69222-7\_1 Cited in: PubMed; PMID 18078262.
11. Hutter A, Schwetye KE, Bierhals AJ, McKinstry RC. Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2003;13(2):237-50, x-xi. doi:10.1016/s1052-5149(03)00016-9 Cited in: PubMed; PMID 13677804.
12. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, Wen PY, Dunn IF, Bi WL, Weiss SE, Haas-Kogan DA, Alexander BM, Aizer AA. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol*. 2017;19(11):1511–21. doi:10.1093/neuonc/nox077 Cited in: PubMed; PMID 28444227.
13. Smedby KE, Brandt L, Bäcklund ML, Blomqvist P. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer*. 2009;101(11):1919–24.  
doi:10.1038/sj.bjc.6605373 Cited in: PubMed; PMID 19826419.
14. Fink KR, Fink JR. Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int*. 2013;4(Suppl 4):S209-19. doi:10.4103/2152-7806.111298 Cited in: PubMed; PMID 23717792.
15. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol*. 2005;75(1):5–14. doi:10.1007/s11060-004-8093-6 Cited in: PubMed; PMID 16215811.
16. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol*. 1988;45(7):741–4. doi:10.1001/archneur.1988.00520310047016 Cited in: PubMed; PMID 3390029.

17. Fidler IJ, Yano S, Zhang R-D, Fujimaki T, Bucana CD. The seed and soil hypothesis: vascularisation and brain metastases. *Lancet Oncol.* 2002;3(1):53–7. doi:10.1016/s1470-2045(01)00622-2 Cited in: PubMed; PMID 11905606.
18. Tom MI. METASTATIC TUMOURS OF BRAIN. *Can Med Assoc J.* 1946;54(3):265–8. Cited in: PubMed; PMID 20323720.
19. Posner JB. Brain metastases: 1995. A brief review. *J Neurooncol.* 1996;27(3):287–93. doi:10.1007/BF00165486 Cited in: PubMed; PMID 8847563.
20. Kahl-Scholz M, Vockelmann C. Basiswissen Radiologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017.
21. POPE WB. Brain metastases: neuroimaging. *Handb Clin Neurol.* 2018;149:89–112. doi:10.1016/B978-0-12-811161-1.00007-4 Cited in: PubMed; PMID 29307364.
22. Ceccon G, Lohmann P, Stoffels G, Judov N, Filss CP, Rapp M, Bauer E, Hamisch C, Ruge MI, Kocher M, Kuchelmeister K, Sellhaus B, Sabel M, Fink GR, Shah NJ, Langen K-J, Galldiks N. Dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy. *Neuro Oncol.* 2017;19(2):281–8. doi:10.1093/neuonc/now149 Cited in: PubMed; PMID 27471107.
23. Burger M, Steinbach JP. Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica. In: Serve H, Zurmeyer D, editors. Therapie-Handbuch - Onkologie und Hämatologie: Elsevier; 2022. p. 461–7.
24. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, Marosi C, Metellus P, Radbruch A, Villa Freixa SS, Brada M, Carapella CM, Preusser M, Le Rhun E, Rudà R, Tonn JC, Weber DC, Weller M. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol.* 2017;19(2):162–74. doi:10.1093/neuonc/now241 Cited in: PubMed; PMID 28391295.
25. Schmieder K, Keilholz U, Combs S. The Interdisciplinary Management of Brain Metastases. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(24):415–21. doi:10.3238/ärztebl.2016.0415 Cited in: PubMed; PMID 27380757.

26. Chamberlain MC, Baik CS, Gadi VK, Bhatia S, Chow LQM. Systemic therapy of brain metastases: non-small cell lung cancer, breast cancer, and melanoma. *Neuro Oncol.* 2017;19(1):i1-i24. doi:10.1093/neuonc/now197 Cited in: PubMed; PMID 28031389.
27. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Cobbs CS, Gaspar LE, Kondziolka D, Linskey ME, Loeffler JS, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Kalkanis SN. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96(1):103–14. doi:10.1007/s11060-009-0057-4 Cited in: PubMed; PMID 19957014.
28. Schöggel A, Kitz K, Reddy M, Wolfsberger S, Schneider B, Dieckmann K, Ungersböck K. Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. *Acta Neurochir (Wien).* 2000;142(6):621–6. doi:10.1007/s007010070104 Cited in: PubMed; PMID 10949435.
29. Liu Q, Yin Q, Dong Y, Li F, Li W, Wang X. Microsurgery vs. radiosurgery for the treatment of multiple metastases in the brain: a retrospective cohort study. *Cancer Biol Med.* 2021;19(6):884–92. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0598 Cited in: PubMed; PMID 34495597.
30. Patel KR, Burri SH, Asher AL, Crocker IR, Fraser RW, Zhang C, Chen Z, Kandula S, Zhong J, Press RH, Olson JJ, Oyesiku NM, Wait SD, Curran WJ, Shu H-KG, Prabhu RS. Comparing Preoperative With Postoperative Stereotactic Radiosurgery for Resectable Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Neurosurgery.* 2016;79(2):279–85. doi:10.1227/NEU.0000000000001096 Cited in: PubMed; PMID 26528673.
31. Wannenmacher M, Wenz F, Debus J. Strahlentherapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
32. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, Settle S, Prabhu SS, Lang FF, Levine N, McGovern S, Sulman E, McCutcheon IE, Azeem S, Cahill D, Tatsui C, Heimberger AB, Ferguson S, Ghia A, Demonte F, Raza S, Guha-Thakurta N, Yang J, Sawaya R, Hess KR, Rao G. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*

Oncol. 2017;18(8):1040–8. doi:10.1016/S1470-2045(17)30414-X Cited in: PubMed; PMID 28687375.

33. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda, Md.; 1993. Ill., graph. Darst. (ICRU report; vol. 50).
34. Kocher M, Wittig A, Piroth MD, Treuer H, Seegenschmiedt H, Ruge M, Grosu A-L, Guckenberger M. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. Strahlenther Onkol. 2014;190(6):521–32. doi:10.1007/s00066-014-0648-7 Cited in: PubMed; PMID 24715242.
35. Milano MT, Grimm J, Niemierko A, Soltys SG, Moiseenko V, Redmond KJ, Yorke E, Sahgal A, Xue J, Mahadevan A, Muacevic A, Marks LB, Kleinberg LR. Single- and Multifraction Stereotactic Radiosurgery Dose/Volume Tolerances of the Brain. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021;110(1):68–86. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.08.013 Cited in: PubMed; PMID 32921513.
36. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann R-D, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller R-P. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. J Clin Oncol. 2011;29(2):134–41. doi:10.1200/JCO.2010.30.1655 Cited in: PubMed; PMID 21041710.
37. Hong AM, Fogarty GB, Dolven-Jacobsen K, Burmeister BH, Lo SN, Haydu LE, Vardy JL, Nowak AK, Dhillon HM, Ahmed T, Shivalingam B, Long GV, Menzies AM, Hruby G, Drummond KJ, Mandel C, Middleton MR, Reisse CH, Paton EJ, Steel V, Williams NC, Scolyer RA, Morton RL, Thompson JF. Adjuvant Whole-Brain Radiation Therapy Compared With Observation After Local Treatment of Melanoma Brain Metastases: A Multicenter, Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2019;37(33):3132–41. doi:10.1200/JCO.19.01414 Cited in: PubMed; PMID 31553661.
38. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, Greenspoon J, Parney IF, Laack NNI, Ashman JB, Bahary J-P, Hadjipanayis CG, Urbanic JJ, Barker FG, Farace E, Khuntia D, Giannini C, Buckner JC,

- Galanis E, Roberge D. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1049–60. doi:10.1016/S1470-2045(17)30441-2 Cited in: PubMed; PMID 28687377.
39. Li J, Bentzen SM, Li J, Renschler M, Mehta MP. Relationship between neurocognitive function and quality of life after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(1):64–70. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.09.059 Cited in: PubMed; PMID 18406884.
40. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C, Choucair A, Fox S, Suh JH, Roberge D, Kavadi V, Bentzen SM, Mehta MP, Watkins-Bruner D. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol.* 2013;15(10):1429–37. doi:10.1093/neuonc/not114 Cited in: PubMed; PMID 23956241.
41. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, Rowley H, Kundapur V, DeNittis A, Greenspoon JN, Konski AA, Bauman GS, Shah S, Shi W, Wendland M, Kachnic L, Mehta MP. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3810–6. doi:10.1200/JCO.2014.57.2909 Cited in: PubMed; PMID 25349290.
42. Guckenberger M, Baus WW, Blanck O, Combs SE, Debus J, Engenhart-Cabillic R, Gauer T, Grosu AL, Schmitt D, Tanadini-Lang S, Moustakis C. Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlenther Onkol.* 2020;196(5):417–20. doi:10.1007/s00066-020-01603-1 Cited in: PubMed; PMID 32211940.
43. Gevaert T, Verellen D, Engels B, Depuydt T, Heuninckx K, Tournel K, Duchateau M, Reynders T, Ridder M de. Clinical evaluation of a robotic 6-degree of freedom treatment couch for frameless radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):467–74. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.05.048 Cited in: PubMed; PMID 21945110.

44. Masi L, Casamassima F, Polli C, Menichelli C, Bonucci I, Cavedon C. Cone beam CT image guidance for intracranial stereotactic treatments: comparison with a frame guided set-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(3):926–33. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.03.006 Cited in: PubMed; PMID 18514784.
45. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Sato Y, Jokura H, Yomo S, Nagano O, Kenai H, Moriki A, Suzuki S, Kida Y, Iwai Y, Hayashi M, Onishi H, Gondo M, Sato M, Akimitsu T, Kubo K, Kikuchi Y, Shibasaki T, Goto T, Takanashi M, Mori Y, Takakura K, Saeki N, Kunieda E, Aoyama H, Momoshima S, Tsuchiya K. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):387–95. doi:10.1016/S1470-2045(14)70061-0 Cited in: PubMed; PMID 24621620.
46. Wiggenraad R, Verbeek-de Kanter A, Kal HB, Taphoorn M, Vissers T, Struikmans H. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiother Oncol.* 2011;98(3):292–7. doi:10.1016/j.radonc.2011.01.011 Cited in: PubMed; PMID 21316787.
47. Vogelbaum MA, Angelov L, Lee S-Y, Li L, Barnett GH, Suh JH. Local control of brain metastases by stereotactic radiosurgery in relation to dose to the tumor margin. *J Neurosurg.* 2006;104(6):907–12. doi:10.3171/jns.2006.104.6.907 Cited in: PubMed; PMID 16776334.
48. Loo M, Clavier J-B, Attal Khalifa J, Moyal E, Khalifa J. Dose-Response Effect and Dose-Toxicity in Stereotactic Radiotherapy for Brain Metastases: A Review. *Cancers (Basel).* 2021;13(23). doi:10.3390/cancers13236086 Cited in: PubMed; PMID 34885193.
49. Kallman RF. The phenomenon of reoxygenation and its implications for fractionated radiotherapy. *Radiology.* 1972;105(1):135–42. doi:10.1148/105.1.135 Cited in: PubMed; PMID 4506641.
50. Navarria P, Pessina F, Cozzi L, Ascolese AM, Rose F de, Fogliata A, Franzese C, Franceschini D, Tozzi A, D'Agostino G, Comito T, Iftode C, Maggi G, Reggiori G, Bello L, Scorsetti M. Hypo-fractionated stereotactic radiotherapy alone using volumetric modulated arc therapy for patients with single, large brain metastases unsuitable for surgical resection. *Radiat Oncol.* 2016;1176. doi:10.1186/s13014-016-0653-3 Cited in: PubMed; PMID 27249940.

51. Sperduto PW, Mesko S, Li J, Cagney D, Aizer A, Lin NU, Nesbit E, Kruser TJ, Chan J, Braunstein S, Lee J, Kirkpatrick JP, Breen W, Brown PD, Shi D, Shih HA, Soliman H, Sahgal A, Shanley R, Sperduto WA, Lou E, Everett A, Boggs DH, Masucci L, Roberge D, Remick J, Plichta K, Buatti JM, Jain S, Gaspar LE, Wu C-C, Wang TJC, Bryant J, Chuong M, An Y, Chiang V, Nakano T, Aoyama H, Mehta MP. Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3773–84.  
doi:10.1200/JCO.20.01255 Cited in: PubMed; PMID 32931399.
52. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(4):745–51. doi:10.1016/s0360-3016(96)00619-0 Cited in: PubMed; PMID 9128946.
53. Sperduto CM, Watanabe Y, Mullan J, Hood T, Dyste G, Watts C, Bender GP, Sperduto P. A validation study of a new prognostic index for patients with brain metastases: the Graded Prognostic Assessment. *J Neurosurg.* 2008;109 Suppl:87–9. doi:10.3171/JNS/2008/109/12/S14 Cited in: PubMed; PMID 19123893.
54. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely JPS, Sperduto CM, Lin N, Mehta M. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2012;30(4):419–25. doi:10.1200/JCO.2011.38.0527 Cited in: PubMed; PMID 22203767.
55. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, Shanley R, Yeh N, Gaspar LE, Braunstein S, Sneed P, Boyle J, Kirkpatrick JP, Mak KS, Shih HA, Engelman A, Roberge D, Arvold ND, Alexander B, Awad MM, Contessa J, Chiang V, Hardie J, Ma D, Lou E, Sperduto W, Mehta MP. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular

- Markers (Lung-moGPA). *JAMA Oncol.* 2017;3(6):827–31.  
doi:10.1001/jamaoncol.2016.3834 Cited in: PubMed; PMID 27892978.
56. Sperduto PW, De B, Li J, Carpenter D, Kirkpatrick J, Milligan M, Shih HA, Kutuk T, Kotecha R, Higaki H, Otsuka M, Aoyama H, Bourgoin M, Roberge D, Dajani S, Sachdev S, Gainey J, Buatti JM, Breen W, Brown PD, Ni L, Braunstein S, Gallitto M, Wang TJC, Shanley R, Lou E, Shiao J, Gaspar LE, Tanabe S, Nakano T, An Y, Chiang V, Zeng L, Soliman H, Elhalawani H, Cagney D, Thomas E, Boggs DH, Ahluwalia MS, Mehta MP. Graded Prognostic Assessment (GPA) for Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: Initial Report of the Small Cell Lung Cancer GPA and Update of the Non-Small Cell Lung Cancer GPA Including the Effect of Programmed Death Ligand 1 and Other Prognostic Factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;114(1):60–74.  
doi:10.1016/j.ijrobp.2022.03.020 Cited in: PubMed; PMID 35331827.
57. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649–56. doi:10.1097/00000421-198212000-00014
58. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer.* 1948;1(4):634–56.  
doi:10.1002/1097-0142(194811)1:4<634:AID-CNCR2820010410>3.0.CO;2-L
59. Hessisches Krebsregister. Substanzen für den Meldeanlass "Systemische Therapie" [Internet] [cited 2022 Jul 6]. Available from: <https://hessisches-krebsregister.de/meldende/tumordokumentation-der-meldungen/tumortherapie/substanzen/>
60. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG, Bendszus M, Brown PD, Camidge DR, Chang SM, Dancey J, Vries EGE de, Gaspar LE, Harris GJ, Hodi FS, Kalkanis SN, Linskey ME, Macdonald DR, Margolin K, Mehta MP, Schiff D, Soffietti R, Suh JH, van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):e270-8. doi:10.1016/S1470-2045(15)70057-4 Cited in: PubMed; PMID 26065612.

61. Loo M, Pin Y, Thierry A, Clavier J-B. Single-fraction radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy in patients with brain metastases: a comparative study. *Clin Exp Metastasis*. 2020;37(3):425–34.  
doi:10.1007/s10585-020-10031-5 Cited in: PubMed; PMID 32185576.
62. Kim Y-J, Cho KH, Kim J-Y, Lim YK, Min HS, Lee SH, Kim HJ, Gwak HS, Yoo H, Lee SH. Single-dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(2):483–9.  
doi:10.1016/j.ijrobp.2010.05.033 Cited in: PubMed; PMID 20800386.
63. Ernst-Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht U, Sauer R, Grabenbauer G. Phase II trial of hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases: results and toxicity. *Radiother Oncol*. 2006;81(1):18–24.  
doi:10.1016/j.radonc.2006.08.024 Cited in: PubMed; PMID 16978720.
64. Aoyama H, Shirato H, Onimaru R, Kagei K, Ikeda J, Ishii N, Sawamura Y, Miyasaka K. Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(3):793–800. doi:10.1016/s0360-3016(03)00014-2 Cited in: PubMed; PMID 12788187.
65. Putz F, Weissmann T, Oft D, Schmidt MA, Roesch J, Siavooshhaghghi H, Filimonova I, Schmitter C, Mengling V, Bert C, Frey B, Lettmaier S, Distel LV, Semrau S, Fietkau R. FSRT vs. SRS in Brain Metastases-Differences in Local Control and Radiation Necrosis-A Volumetric Study. *Front Oncol*. 2020;10:559193. doi:10.3389/fonc.2020.559193 Cited in: PubMed; PMID 33102223.
66. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, Lanzetta G, Romano A, Ciccone F, Osti M, Enrici RM, Esposito V. Single-Fraction Versus Multifraction (3 × 9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95(4):1142–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.03.013 Cited in: PubMed; PMID 27209508.
67. Mangesius J, Seppi T, Bates K, Arnold CR, Minasch D, Mangesius S, Kerschbaumer J, Lukas P, Ganswindt U, Nevinny-Stickel M. Hypofractionated and single-fraction radiosurgery for brain metastases with sex as a key predictor

- of overall survival. *Sci Rep.* 2021;11(1):8639. doi:10.1038/s41598-021-88070-5  
Cited in: PubMed; PMID 33883632.
68. Sallabanda M, García-Berrocal MI, Romero J, García-Jarabo V, Expósito MJ, Rincón DF, Zapata I, Magallón MR. Brain metastases treated with radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy: outcomes and predictors of survival. *Clin Transl Oncol.* 2020;22(10):1809–17. doi:10.1007/s12094-020-02321-x Cited in: PubMed; PMID 32124243.
69. Park J-Y, Moon K-S, Lee K-H, Lim S-H, Jang W-Y, Lee H, Jung T-Y, Kim I-Y, Jung S. Gamma knife radiosurgery for elderly patients with brain metastases: evaluation of scoring systems that predict survival. *BMC Cancer.* 2015;15:54. doi:10.1186/s12885-015-1070-y Cited in: PubMed; PMID 25885321.
70. Kim H-I, Lim H, Moon A. Sex Differences in Cancer: Epidemiology, Genetics and Therapy. *Biomol Ther (Seoul).* 2018;26(4):335–42. doi:10.4062/biomolther.2018.103 Cited in: PubMed; PMID 29949843.
71. Rades D, Nguyen T, Blanck O, Schild SE. Survival After Stereotactic Radiosurgery (SRS) or Fractionated Stereotactic Radiotherapy (FSRT) for Cerebral Metastases in the Elderly. *In Vivo.* 2020;34(4):1909–13. doi:10.21873/invivo.11987 Cited in: PubMed; PMID 32606162.
72. Molenaar R, Wiggenraad R, Verbeek-de Kanter A, Walchenbach R, Vecht C. Relationship between volume, dose and local control in stereotactic radiosurgery of brain metastasis. *Br J Neurosurg.* 2009;23(2):170–8. doi:10.1080/02688690902755613 Cited in: PubMed; PMID 19306173.
73. Sperduto PW. What is your patient's GPA and why does it matter? Managing brain metastases and the cost of hope. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(3):643–4. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.02.038 Cited in: PubMed; PMID 20510191.
74. Viani GA, da Silva LGB, Stefano EJ. Prognostic indexes for brain metastases: which is the most powerful? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(3):e325-30. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.12.082 Cited in: PubMed; PMID 22633551.
75. Mengue L, Bertaut A, Ngo Mbus L, Doré M, Ayadi M, Clément-Colmou K, Claude L, Carrie C, Laude C, Tanguy R, Blanc J, Sunyach M-P. Brain metastases treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: 8 years

- experience after Cyberknife installation. *Radiat Oncol.* 2020;15(1):82. doi:10.1186/s13014-020-01517-3 Cited in: PubMed; PMID 32303236.
76. Alexander E, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, Kooy HM, Loeffler JS. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(1):34–40. doi:10.1093/jnci/87.1.34 Cited in: PubMed; PMID 7666461.
77. Kuntz L, Le Fèvre C, Jarnet D, Keller A, Meyer P, Bund C, Chambrelant I, Antoni D, Noel G. Local recurrence and cerebral progression-free survival after multiple sessions of stereotactic radiotherapy of brain metastases: a retrospective study of 184 patients: Statistical analysis. *Strahlenther Onkol.* 2022;198(6):527–36. doi:10.1007/s00066-022-01913-6 Cited in: PubMed; PMID 35294567.
78. Enders F, Geisenberger C, Jungk C, Bermejo JL, Warta R, Deimling A v., Herold-Mende C, Unterberg A. Prognostic factors and long-term survival in surgically treated brain metastases from non-small cell lung cancer. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;142:72–80. doi:10.1016/j.clineuro.2016.01.011 Cited in: PubMed; PMID 26816105.
79. Siomin VE, Vogelbaum MA, Kanner AA, Lee S-Y, Suh JH, Barnett GH. Posterior fossa metastases: risk of leptomeningeal disease when treated with stereotactic radiosurgery compared to surgery. *J Neurooncol.* 2004;67(1-2):115–21. doi:10.1023/b:neon.0000021785.00660.2b Cited in: PubMed; PMID 15072456.
80. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026 Cited in: PubMed; PMID 19097774.
81. Chow R, Chiu N, Bruera E, Krishnan M, Chiu L, Lam H, DeAngelis C, Pulenzas N, Vuong S, Chow E. Inter-rater reliability in performance status assessment among health care professionals: a systematic review. *Ann Palliat Med.* 2016;5(2):83–92. doi:10.21037/apm.2016.03.02 Cited in: PubMed; PMID 27121736.

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Oliver Kölbl, der mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit in seiner Klinik zu schreiben und mir stets unterstützend zur Seite stand.

Ich bedanke mich bei meiner Betreuerin, Frau Dr. Isabella Gruber, für Ihre Unterstützung und die konstruktiven Anregungen zur Anfertigung dieser Arbeit.

Außerdem bedanke ich mich beim gesamten Team der Strahlentherapie für den interessanten Einblick in die Arbeit ihrer Abteilung und insbesondere bei Herrn Dr. Fabian Baier für die vielen Erklärungen.

Zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden.