

Aus der Klinik für Neurochirurgie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Joachim Oertel

**Diagnosezeitpunkt und Prognose bei Hirnmetastasen. Eine retrospektive
Auswertung operativ entfernter Hirnmetastasen am Universitätsklinikum
des Saarlandes**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

Vorgelegt von: Daniel Kalcher

Geboren am: 31.12.1998 in Siegen

Tag der Promotion: 17.04.2024

Dekan: Univ-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Joachim Ernst Oertel

Prof. Dr. med. Klaus Faßbender

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
BC	Bronchialkarzinom
CI	Konfidenzintervall
CRC	Kolorektales Karzinom
CT	Computertomographie
DGNC	Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
DS-GPA	Diagnose-Specific GPA
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EGFR-TKI	EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren
EKM	Extrakranielle Metastasen
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GFAP	Glial fibrillary acidic protein
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GPA	General Prognostic Assessment Index
HM	Hirnmetastase
KPS	Karnofsky-Performance-Scale-Index
MC	Mammakarzinom
MM	Malignes Melanom
MRT	Magnetresonanztomographie
NG2	Chondroitin Sulfat Proteoglykan
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
OST	Gesamtüberlebenszeit (Overall Survival Time)
PB	Primarius bekannt
PNB	Primarius nicht bekannt
RCC	Nierenzellkarzinom
RPA	Recursive Partitioning Analysis
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCLC	Kleinzelliges Bronchialkarzinom
SD	Standardabweichung
SRS	Stereotactic Radiosurgery
WBRT	Whole Brain Radiotherapy
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung und Epidemiologie.....	1
1.2	Geschichte der Hirnmetastasenforschung	2
1.3	Karzinogenese.....	4
1.4	Aufbau des Gehirns.....	5
1.5	Das Hirn-Milieu.....	6
1.6	Neoplastische Anpassungen an die neurale Nische.....	7
1.7	Therapieoptionen bei Hirnmetastasen	7
1.7.1	Chirurgie.....	8
1.7.2	Bestrahlungstherapie	11
1.7.3	Chemotherapie.....	11
1.8	Entwicklung prognostischer Indices zur Ermittlung von Prognose und Therapie	12
1.8.1	Karnofsky-Index.....	12
1.8.2	Recursive Partitioning Analysis.....	13
1.8.3	General Prognostic Assessment Index	14
1.8.4	Diagnose-spezifischer GPA.....	14
1.9	Eigene Fragestellungen.....	15
2	Material und Methodik	16
2.1	Patienten und Auswahlkriterien.....	16
2.2	Kollektion der Daten.....	17
2.3	Statistische Auswertung.....	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Demographie und klinische Charakteristika.....	22
3.2	Verteilung der sechs häufigsten Entitäten in Relation zum Status des Primarius	26
3.3	Überlebenszeit	28
3.3.1	Überlebenszeit aller Patienten mit HM	28
3.3.2	Überlebenszeit der Patienten mit NSCLC.....	29
3.4	Prognosefaktoren	29
3.4.1	Prognosefaktoren des GPA für alle Patienten mit HM.....	29
3.4.2	Prognosefaktoren des DS-GPA für Patienten mit dem Primarius NSCLC.....	31
4	Diskussion	34

4.1	Auswirkungen des Diagnosezeitpunkts von HM auf die mediane Überlebenszeit	34
4.1.1	Gesamt-Kohorte.....	34
4.1.2	NSCLC	35
4.1.3	Karzinome des Gastrointestinaltrakts.....	35
4.1.4	Mammakarzinom.....	36
4.1.5	Malignes Melanom.....	36
4.1.6	SCLC	37
4.1.7	Nierenzellkarzinom	37
4.1.8	Fazit zur ersten Fragestellung.....	37
4.2	Vergleich beider Gruppen hinsichtlich GPA-Kriterien und erhaltener Therapie	38
4.2.1	Gesamt-Kohorte.....	38
4.2.2	NSCLC	44
4.2.3	Karzinome des Gastrointestinaltrakts.....	48
4.2.4	Mammakarzinom.....	48
4.2.5	Malignes Melanom.....	48
4.2.6	SCLC	48
4.2.7	Nierenzellkarzinom	49
4.2.8	Fazit zur zweiten Fragestellung.....	49
4.3	Limitationen.....	50
4.4	Fazit	51
5	Literaturverzeichnis	52
6	Anhang	61
7	Publikationen/Dank	66
8	Lebenslauf.....	67

Vorwort:

Die in diese Arbeit eingeschlossenen Patientinnen und Patienten werden in der nachfolgenden Dissertation als „der Patient“ oder „die Patienten“ bezeichnet, sofern es nicht gesondert im Text hervorgehoben wird. Dies hat keinen wertenden Charakter, sondern soll vielmehr der Übersichtlichkeit dienen.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Patienten mit Hirnmetastasen haben in der Vergangenheit oft eine infauste Prognose gehabt, die Mortalität lag bei 50% nach einem Jahr. Durch verschiedene interdisziplinäre Innovationen in Bereichen der Radiologie, Onkologie und Neurochirurgie konnte die Prognose verbessert werden. Jedoch gestaltet es sich für den behandelnden Arzt immer noch sehr anspruchsvoll, die Prognose der Patienten genau abzuschätzen. Der diagnosespezifische General Prognostic Assessment Index (DS-GPA) ist aktuell der am besten validierte Score zur Einschätzung der Überlebenszeit. Bisher wurde jedoch noch nicht untersucht, inwiefern der Status des Primarius (bekannt oder unbekannt) zum Diagnosezeitpunkt der Hirnmetastasen für den weiteren Verlauf eine Rolle spielt.

Methoden:

Von den 796 Patienten, die in der Klinik für Neurochirurgie im Zeitraum 01.01.2017 bis 31.12.2020 operativ versorgt wurden, konnten 635 Patienten im saarländischen Krebsregister zurückverfolgt werden. Bereits validierte Prognosefaktoren, die im DS-GPA berücksichtigt werden, wurden auf einen möglichen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen untersucht. Des Weiteren wurde die Überlebenszeit der beiden Gruppen mittels Kaplan-Meier-Kurven verglichen. Dieses Prozedere wurde anschließend für Patienten mit NSCLC als größte Subgruppe wiederholt.

Ergebnisse:

Bei 260 Patienten (40,9%) waren der Primarius zum Zeitpunkt der Diagnose Hirnmetastase nicht bekannt und bei 375 Patienten (59,1%) bekannt. Patienten mit einem unbekanntem Primarius konsumierten häufiger Tabak, hatten häufiger mehr als eine Hirnmetastase und zeigten öfter Symptome, die zur stationären Aufnahme führten ($p < 0,05$). Patienten mit einem bekannten Primarius hatten nach der operativen Behandlung eine mediane Überlebenszeit von 36,4 Monaten (95%-CI 29,2-43,6), welche länger war als bei Patienten mit einem unbekanntem Primarius [36,4 vs. 20,7 Monaten (95%-CI 15,7-25,7)] ($p = 0,001$).

Diese signifikanten Unterschiede ließen sich auch bei Patienten mit NSCLC als größte Gruppe des Kollektivs ($n = 269$) beobachten. Bei 166 Patienten (61,7%) war der Primarius nicht bekannt, bei 103 Patienten (38,3%) hingegen bekannt. Patienten mit einem zuvor nicht diagnostizierten NSCLC konsumierten ebenfalls häufiger Tabak, hatten häufiger mehr als eine Hirnmetastase und zeigten öfter Symptome, die zur stationären Aufnahme führten ($p < 0,05$). Patienten mit NSCLC als bekannten Primarius hatten eine mediane Überlebenszeit von 44,1 Monaten (95%-CI 29,4-58,9), welche signifikant länger war als bei Patienten mit unbekanntem Primarius [44,1 vs. 14,6 Monate (95%-CI 11,0-18,1)] ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung:

Der Diagnosezeitpunkt der Hirnmetastasen als prognostischer Faktor zeigte sich robust im Vergleich mit bereits etablierten Prognosefaktoren des GPA. Obwohl der Diagnosezeitpunkt nicht beeinflussbar ist, könnte er jedoch einen therapeutischen Nutzen zur Einschätzung der Prognose und Überlebenszeit und somit zur weiteren Behandlung bieten.

Abstract

Introduction:

For many decades, brain metastases (BM) were associated with a poor outcome. With significant improvement of systemic treatment in various cancers, survival and life quality have improved over the past years. An increasing number of patients is treated surgically for brain metastases. Based on the diagnostic-specific graded prognostic assessment score (ds-GPA), the prognosis for several entities can be estimated. Limited data exists regarding the prognosis in patients with diagnosed BM and cancer history, and patients, who were diagnosed with cancer based on the histology after resection of the metastasis.

Methods:

This retrospective study included 635/795 patients (79.9%) with BM and neurosurgical treatment in the authors department between 01/2007 and 12/2020, whose time of death was known. Patients were allocated to the group with BM and known cancer diagnosis or to the group with BM without cancer history. Time of survival of both groups was compared using Kaplan-Meier curve. Special attention was paid to patients with NSCLC as most frequent diagnosis in the presented cohort.

Results:

In 260 patients (40.9%) cancer was already diagnosed at the time of surgery for BM in 375 patients (59.1%) cancer has not been diagnosed so far. Significantly more patients with BM as first manifestation of cancer were admitted to the hospital being symptomatic ($p < 0.05$). Further, in this group multiple intracerebral metastases were diagnosed more often compared to patients with a history of cancer ($p < 0.05$). Patients with diagnosed cancer had a significantly longer median survival time of 36.4 months (95%-CI 29.2-443.6) compared to patients, who have not been diagnosed prior to the surgical procedure (median survival time of 20.7 months; 95%-CI 15.7-25.7). The same observation was made in patients with NSCLC. In this cohort, patients, who had already been diagnosed with NCSLC had a median survival time of 44.1 months (95%-CI 29.4-58.9) compared to patients with NCSLC diagnosis based on the histological results of the BM with 14.6 months (95%-CI 11.0-18.1).

Conclusion:

Patients, who develop BM and have already been treated for the primary neoplasm have a better prognosis regarding survival time in comparison with patients, who are diagnosed with cancer based on the histology of brain metastases. The results might have an additional prognostic value in cancer treatment especially regarding surgical therapy.

1 Einleitung

1.1 Einführung und Epidemiologie

„When a plant goes to seed, its seeds are carried in all directions; but they can only live and grow if they fall on congenial soil“ [61]. Zu diesem Schluss kommt der Chirurg Dr. Stephen Paget in seiner Arbeit über die Verteilung von sekundären Auswüchsen bei Mammakarzinomen [61]. Und er sollte mit seinem Postulat Recht behalten. Doch noch immer gibt es viele ungeklärte Fragen im Bereich der Krebsforschung und insbesondere bei der Metastasierung. Vor allem das Gebiet der Hirnmetastasen hat in den letzten Jahren durch innovative und neue Entdeckungen eine erhebliche Forschungsintensivierung erfahren [102].

Hirnmetastasen (HM) sind die häufigste intrakranielle Neoplasie beim Menschen [28][57][101]. Die Prävalenz ist nicht genau bekannt, liegt jedoch vermutlich höher als bisherige Studien annehmen (8,5-9,2%) [5][77]. Fest steht, dass die Inzidenz in den letzten Jahren zugenommen hat [5,28,76,95]. Es wird vermutet, dass die gesteigerte Inzidenz in Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit (OST) nach Erstdiagnose einer Krebserkrankung steht [5,77,95]. Dies ist wiederum das Resultat aus verbesserten Stagingverfahren, Verfahren zur Früherkennungen und Therapieschemata, welche in den letzten Jahrzehnten entwickelt wurden [5,77]. Dennoch ist die Diagnose HM historisch betrachtet mit einer sehr lebenszeitbegrenzenden Prognose verbunden: die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt nach aktueller Literatur knapp 20% [95]. Jedoch ist das Feld der HM sehr heterogen aufgestellt [87]. Der häufigste Ursprung einer HM ist das Bronchialkarzinom (Bronchial Carcinoma; BC), daran anschließend Mammakarzinom (Mamma Carcinoma; MC), malignes Melanom (MM), Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma; RCC) und kolorektales Karzinom (Colorectal Carcinoma; CRC) [5,77], wobei es jedoch geschlechterspezifische Unterschiede gibt. Die häufigsten Tumorsubtypen bei Männern sind BC (44%), MM (12%), CRC (9%) und Prostatakarzinom (9%) [77]. Bei den Frauen sind BC und MC mit 33% gleich häufig vertreten, daran anschließend CRC (7%) und MM (6%) [77].

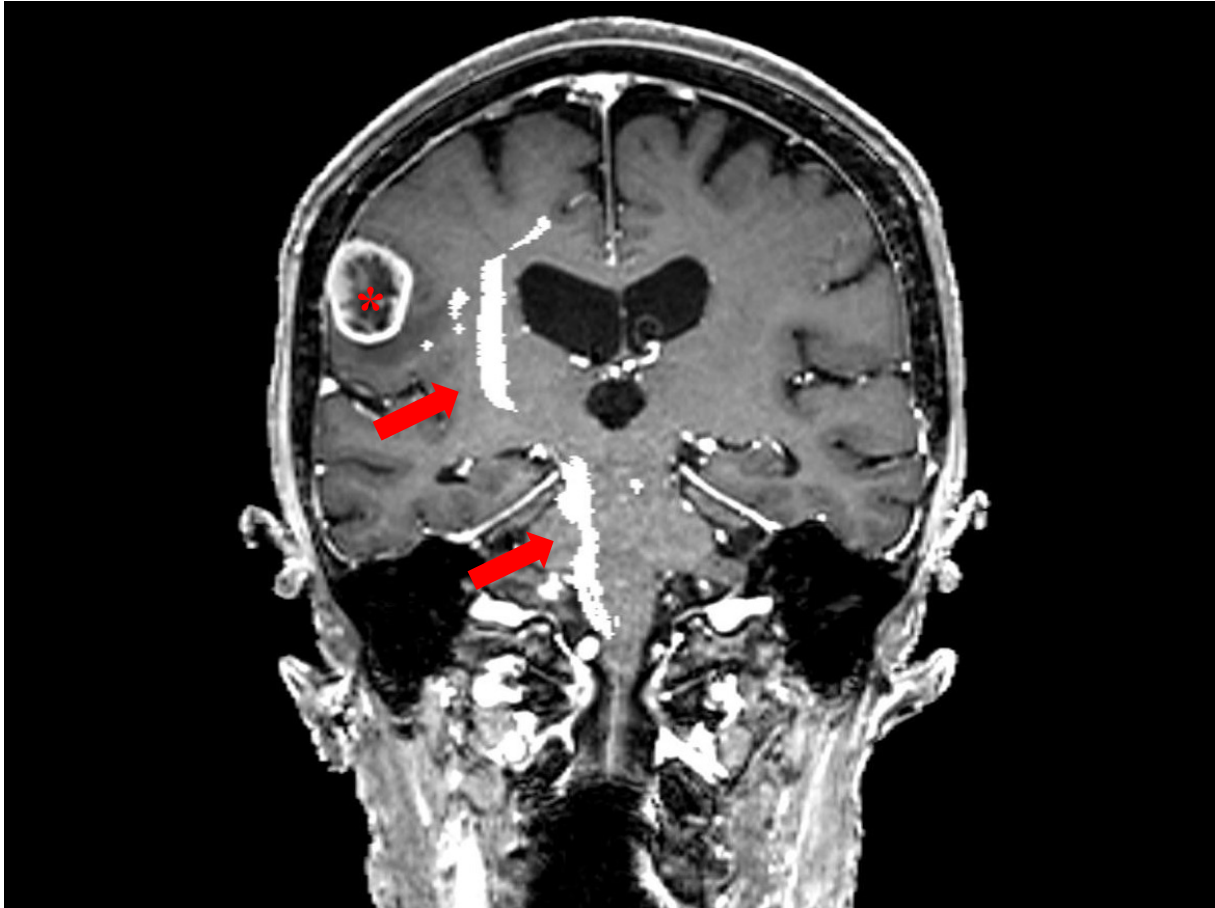


Abbildung 1: Koronares MRT-Bild eines Patienten mit einer frontoparietal rechts gelegenen HM (roter Stern). Die Aufhellungen (roter Pfeil) im Marklager stellen die Pyramidenbahn dar, die es bei einer Operation zu berücksichtigen gilt. Bildquelle: Klinik für Neurochirurgie, Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes.

1.2 Geschichte der Hirnmetastasenforschung

Viele der heutigen Erkenntnisse über das Verhalten und Verteilungsmuster von Metastasen sind dem englischen Chirurgen Dr. Stephen Paget zu verdanken. In seinem 1889 erschienenen Werk verglich er die Metastasierung von Krebs mit einem Samen („seed“), der nur wachsen kann, wenn er auf fruchtbaren Boden („soil“) trifft [61]. Damit widersprach er der damals angenommenen These, dass Metastasen gleichmäßig über den Körper verteilt seien und das körpereigene Gewebe passiv und indifferent sei [61]. Pagets Theorie wurde unterstützt durch seine Beobachtungsstudie über Mammakarzinome, in der er zeigen konnte, dass Metastasen signifikant häufiger in der Leber als in allen anderen Organen auftraten [61]. Dadurch kam der Chirurg zu der Schlussfolgerung, dass Untersuchungen der verschiedenen Böden im Körper sinnvoll seien, um der Ursache über das Verteilungsmuster der Metastasen weiter auf den Grund zu gehen [61].

Trotz Pagets bemerkenswerter Beobachtungen rückte seine Hypothese für gut 100 Jahre in den Hintergrund. 1928 postulierte Dr. James Ewing die These, dass mechanische Faktoren wie die vaskuläre Versorgung des Körpers für die Metastasierung von Krebs verantwortlich sind [17]. Kritik erhielt Ewing

an seiner Theorie, dass nicht erklärt werden konnte, warum sich in gut durchbluteten Organen wie der Milz oder der Muskelmasse nur selten Metastasen entwickelten [32]. Andere Experimente fokussierten sich auf die Neoplasien selbst. Es gab Beobachtungsstudien zu den verschiedenen Verteilungsmustern von unterschiedlichen Tumortypen [91] und dazu, wie Zellen von verschiedenen Tumortypen die einzelnen Organe in unterschiedlichen Geschwindigkeiten befielen [21].

Im Jahr 1980 schließlich begannen Fidler und Hart den von Paget postulierten Boden zu untersuchen [32]. Zu diesem Zeitpunkt war die Selektivität einzelner Tumore zu den Organen bereits gut beschrieben, jedoch war noch unklar, über welche Mechanismen die einzelnen Tumorzellen in die entsprechenden Regionen gelangten. Mittels radioaktiver Markierung demonstrierten die beiden Forscher, dass sich das Wachstum signifikant zwischen Lunge und Niere unterschied, obwohl kein signifikanter Unterschied zwischen der initialen Besiedelung dieser Organe durch die markierten Zellen festgestellt wurde. Dies bestätigte die Theorie, dass Tumorzellen unterschiedliche Gewebe des Körpers bevorzugen und dass die Präsenz von entarteten Zellen allein nicht automatisch zu einer Metastasenbildung führt [32].

Mit dieser Entdeckung brach ein neues Zeitalter der Metastasenforschung an. Nach der Theorie von Charles Dawins „Survival of the fittest“ in Pagets Arbeit müssten metastasierende Tumorzellen verschiedene Anforderungen erfüllen, um als passender Samen zum fruchtbaren Boden zu finden. Fidlers Arbeit bewies dies und bildete gleichzeitig die Grundlage für neue Forschungsansätze [35][20]. Als Fidler verschiedene Klone von malignen Melanomen Mäusen intravenös applizierte, stellte er fest, dass nur wenige Zellen fähig waren zu metastasieren. Seine Entdeckungen bewiesen, dass primäre Tumorzellen heterogen in ihrem Verteilungsmuster und Potenzial waren, eine Metastase auszubilden [20,35]. Dadurch wurde der Fokus nun auf die Eigenschaften der Tumorzellen gerichtet, um den Mechanismus der Metastasierung besser zu verstehen.

In einer Tierversuchsstudie von Fidler und Schackert in den 1980er Jahren wurde nachgewiesen, dass Tumorzellen von MM und Fibrosarkomen Präferenz für das Gehirn zeigten, wenn sie über die A. carotis injiziert wurden [74]. Eine spezifische Zelllinie von MM wurde identifiziert als Prädiktor für metastatisches Wachstum im Hirnparenchym, während andere Klone, die die Meningen oder Ventrikel infiltriert hatten, kein Wachstum zeigten. Die Tatsache, dass durch Bestimmung der Tumorzelllinie und deren Subtypen das Wachstum vorhergesagt wurde, führte in der Forschung zu einem großen Anschlag für neue Studien. Eine dieser Studien von Yoneda et al. konnte beispielsweise nachweisen, dass es intrinsische Zellsignale bei der Metastasierung von MC gab [104]. Durch phenotypische Veränderung der Tumorzellen konnten spezifisch Zellen kolonialisiert werden, die ausschließlich in den ihnen prädestinierten Organen eine Metastase entwickelten.

Doch wie genau entartet eine Zelle, und welche evolutionären Schritte müssen vollzogen werden, damit eine Metastasierung erfolgreich abläuft?

1.3 Karzinogenese

Wie in Abbildung 1 dargestellt, führen verschiedene Faktoren zu einer Transformation der Zelle. Sowohl genetische wie auch epigenetische (Replikationsfehler, Umwelteinflüsse oder Onkoviren) Alterationen können die Karzinogenese einer zuvor physiologischen Zelle vorantreiben. Auf dem Weg zur malignen Tumorzelle werden durch evolutionäre Selektion die krebsdefinierenden Meilensteine erreicht, die das Fortbestehen des Tumors sichern. Diese 7 Meilensteine lauten wie folgt:

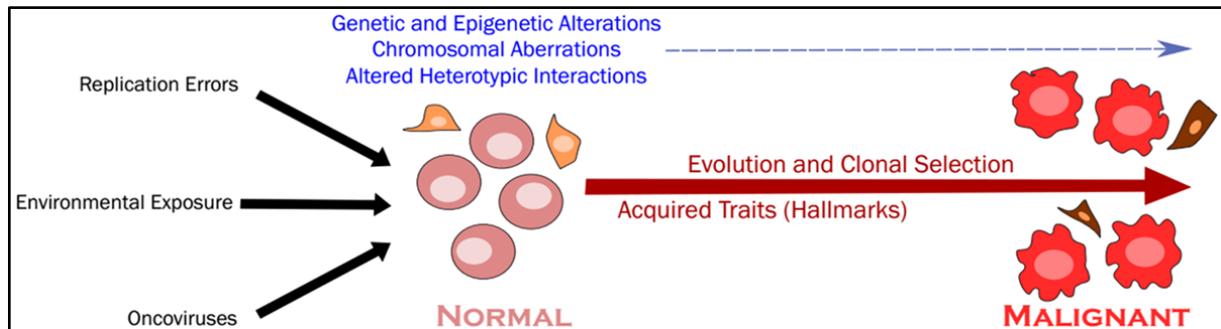


Abbildung 2: Der Transformationsprozess einer Zelle von links nach rechts. Durch Einwirkungen von außen wie innen häufen sich Aberrationen/Alterationen in der Zelle an. Durch die 7 Meilensteine der Transformation entsteht aus einer normalen Zelle eine maligne Tumorzelle. Mit freundlicher Genehmigung von Fouad et al. aus der Arbeit „Revisiting the hallmarks of cancer“, American Journal of Cancer Research, Mai 2017 [23].

1. Selektives Wachstum und Proliferationsvorteil: normale Zellen benötigen einen Stimulus, um sich zu teilen. Tumorzellen wiederum agieren autark und regen sich selbst zum Wachstum an.
2. Verbesserte Reaktion auf zellulären Stress: bei der Transformation müssen Tumorzellen sehr viele Belastungstests bestehen. Neben Nährstoffuntersuchung, DNA-Schäden oder Hypoxie sind auch der Umgang mit Überexpression von zellulären Signalen wichtig.
3. Ein passendes Microenvironment: eine geeignete Umgebung begünstigt durch Stimulation die Nährstoffversorgung und somit die Transformation der Zelle.
4. Vaskularisation: Tumorzellen können nicht größer als 2-3mm werden, ohne dass sie vaskularisiert sind. Neben der Vernetzung des Tumors selbst ist auch der Anschluss ans Gefäß- und somit Versorgungssystem notwendig, damit der Tumor weiterhin autark bleibt.
5. Metabolische Umstellung: Um seiner Umwelt gegenüber im Vorteil zu sein, benötigt der Tumor neben einer aggressiven Expansion und den benötigten Materialien auch einen verbesserten Stoffwechsel. Dafür werden in der Zelle wichtige Stoffwechselwege wie beispielsweise für Glucose oder Aminosäuren dereguliert, um den steigenden Energiebedarf zu decken.
6. Immunmodulation: Damit der Tumor florieren kann, muss er sich gegenüber dem körpereigenen Immunsystem behaupten. Dabei durchläuft er drei Phasen (Elimination, Gleichgewicht und Flucht), wobei am Ende einige Zellen überleben, die sich erfolgreich durchgesetzt haben.
7. Invasion und Metastasierung: Einer der letzten und wichtigsten Schritte zur Absicherung der Transformation ist die Invasion von umliegendem Gewebe und Organen. Dadurch errichtet der Tumor Außenposten und ist dadurch immer schwerer zu eradizieren [23].

1.4 Aufbau des Gehirns

Um die Pathophysiologie und den Metastasierungsweg ins Gehirn genauer zu verstehen, lohnt es sich, zunächst einen genaueren Blick auf das Gehirn selbst zu werfen. Dieses lässt sich aufgrund morphologischer, entwicklungsgeschichtlicher und funktioneller Gesichtspunkte in verschiedene Abschnitte gliedern: Medulla oblongata, Pons, Mesencephalon, Diencephalon, Cerebellum und Telencephalon. Letzteres setzt sich aus vier Teilstücken zusammen, namentlich Frontal-, Parietal-, Okzipital- und Temporallappen, welche in der Lateralansicht gut erkennbar sind (Abbildung 3). Der oberflächliche Teil des Telencephalons wird Großhirnrinde genannt und ist durch Gyri zergliedert, welche durch Sulci voneinander getrennt werden. Nennenswert sind der Sulcus centralis, welcher Frontal- und Parietallappen trennt, und der Sulcus lateralis, der den Temporal- von Parietal- und Frontallappen separiert [96].

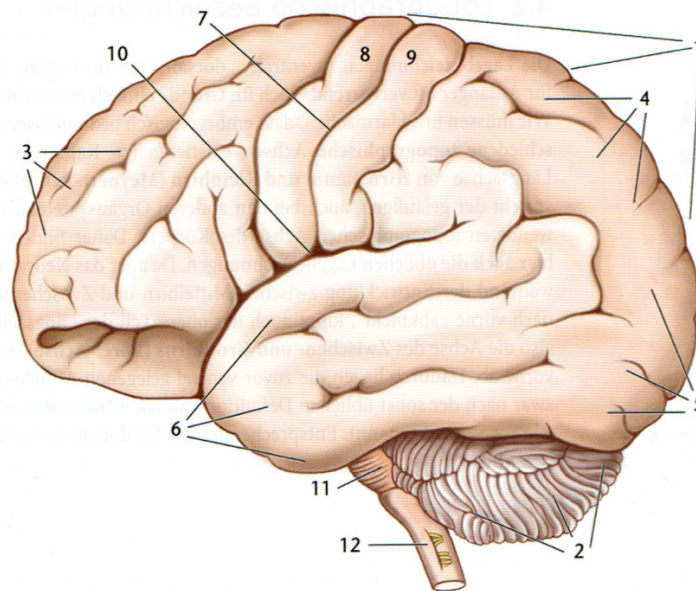


Abbildung 3: Lateralansicht des Gehirns. 1 Telencephalon, 2 Cerebellum, 3 Lobus frontalis, 4 Lobus parietalis, 5 Lobus occipitalis, 6 Lobus temporalis, 7 Sulcus centralis, 8 Gyrus precentralis, 9 Gyrus postcentralis, 10 Sulcus lateralis, 11 Pons, 12 Medulla oblongata. Aus: Trepel, Neuroanatomie, 8. Auflage 2021 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München [96]. Mit freundlicher Genehmigung der Elsevier GmbH.

In der Medialansicht (Abbildung 4) lässt sich neben den genannten Strukturen das Corpus callosum als Verbindung der beiden Großhirnhemisphären sehr gut darstellen. Weiterhin sind der Gyrus cinguli, das Chiasma opticum, das Infundibulum inklusive der Hypophyse und das Corpus mammillare gut einsehbar. Kaudal in der Wand des 3. Ventrikels lässt sich die Epiphyse ausfindig machen. Ebenso lässt sich nun das Mittelhirn abgrenzen, welches mit einem schmalen Gang, den Aqueductus mesencephali, durchsetzt ist. Dorsal des Aquädukts liegt die Vierhügelplatte des Mittelhirns. Der 4. Ventrikel befindet sich zwischen dem Kleinhirn einerseits und dem Pons mit Medulla oblongata andererseits. Die ersten beiden Ventrikel sind in den Großhirnhemisphären beheimatet. Der Pons ist weiterhin gut abgrenzbar. Das Kleinhirn ist mit dem Mittelhirn durch das Velum medullare superius und mit der Medulla

oblongata durch das Velum medullare inferius verbunden, an dem der liquorproduzierende Plexus choroideus des 4. Ventrikels aufgehängt ist [96].

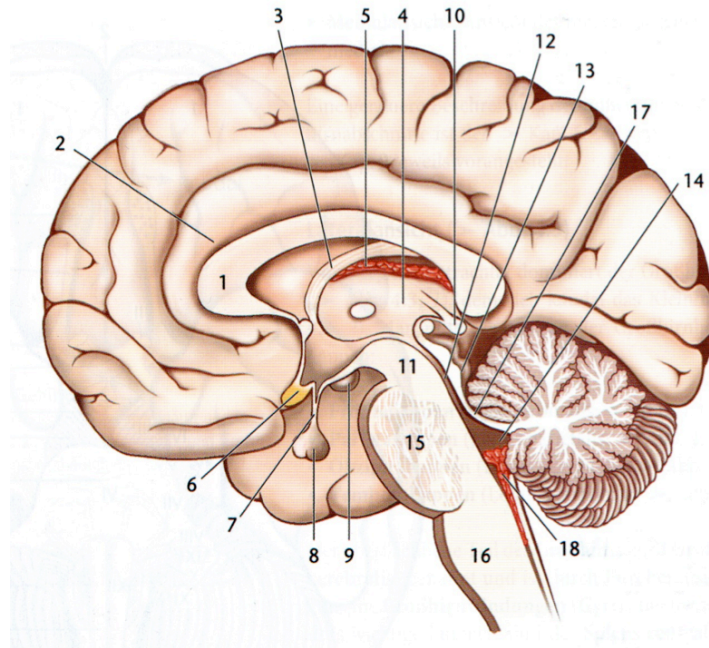


Abbildung 4: Medialansicht des Gehirns. 1 Corpus callosum, 2 Gyrus cinguli, 3 Fornix, 4 Lumen des 3. Ventrikels, 5 Plexus choroideus des 3. Ventrikels, 6 Chiasma opticum, 7 Infundibulum hypophysis, 8 Hypophyse, 9 Corpus mammillare, 10 Epiphysis, 11 Mesencephalon, 12 Aqueductus mesencephali, 13 Lamina tecti, 14 4. Ventrikel, 15 Pons, 16 Medulla oblongata, 17 Velum medullare superius, 18 Plexus choroideus des 4. Ventrikels. Aus: Trepel, Neuroanatomie, 8. Auflage 2021 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München [96]. Mit freundlicher Genehmigung der Elsevier GmbH.

1.5 Das Hirn-Milieu

Das zentrale Nervensystem (ZNS) ist das komplexeste biologische System, das bisher entdeckt und erforscht wurde [95]. Viele der dort beheimateten Zelltypen sind einzigartig und vielfältig einsetzbar. Neurone sind die Hauptkomponenten im ZNS und führen mittels elektrischer Erregung, welche ein Aktionspotenzial auslöst, zu einer Freigabe von Neurotransmittern in den synaptischen Verbindungen und somit zu einer Übertragung von Informationen. Die 5 klassischen Neurotransmitter (Glutamat, GABA, Serotonin, Acetylcholin und Dopamin) werden von der Präsynapse freigesetzt und wandern durch den synaptischen Spalt, wo sie an den jeweiligen Rezeptor andocken und eine Reaktion an der Postsynapse hervorrufen [47]. Die Neurone werden durch endogene Wachstumsfaktoren (Neurotrophine) kontrolliert, welche über Zellwachstum, Zelltod und Plastizität bestimmen [50]. Ebenso modulieren Neurotrophine die germinalen Zonen, welche als Lager für neuronale Stammzellen im Gehirn eines Erwachsenen dienen [1,94]. Um voll funktionsfähig zu bleiben, benötigt das Gehirn metabolische Unterstützung von den umgebenden Gliazellen.

Die Homöostase im Zellverband des Gehirns wird durch Astrozyten aufrechterhalten [60]. Die Funktionen der Astrozyten sind vielfältig. Neben ihrer Stützfunktion kontrollieren sie mit diversen

Transportmechanismen und Ionenkanälen in ihrer riesigen Oberfläche die Zusammensetzung der Extrazellulärflüssigkeit. Weiterhin spielen sie eine essenzielle Rolle bei der Aufnahme und Verstoffwechslung von extrazellulärem Glutamat und der Versorgung der Neuronen mit Metaboliten. Bei der Zerstörung von zentralem Nervengewebe proliferieren die Astrozyten, vergrößern sich, exprimieren vermehrt GFAP und umgeben das verletzte Areal mit einer Glianarbe [80]. Der purinerge Signalweg ist das wichtigste Mittel zur Kommunikation von Astrozyten mit anderen Zellen [62]. Untereinander kommunizieren die Astrozyten mittels Adenosintriphosphat (ATP), welches auch eine wichtige Rolle in der parakrinen Signalgebung an Neurone, Blutgefäße und Mikrogliazellen spielt. Der andere prominente Gliazelltyp sind die Oligodendrozyten, welche jeweils bis zu 50 Axone mit einer 1 µm dicken Myelin-Scheide zur besseren Leitung eines Aktionspotenzials umwickeln. Des Weiteren stehen die Oligodendrozyten in Kontakt zu den Neuronen und unterstützen die metabolische Homöostase im Gehirn [55][58]. Bei Verletzung des ZNS regulieren die Oligodendrozyten die Aktivität der Astrozyten. Außerdem steuern die Oligodendrozyten über NG2 (Chondroitin Sulfat Proteoglykan) das erneute Wachstum von Axonen und somit die Regeneration der verletzten Stelle [10].

1.6 Neoplastische Anpassungen an die neurale Nische

Metastatische Tumorzellen setzen sich im ZNS mit dem Ziel fest, eine Metastase auszubilden und somit autark vom Primarius zu werden [46]. Bisher konnte jedoch noch nicht eindeutig geklärt werden, wann der Zeitpunkt eintritt, in welchem sich die Tumorzelle an das spezielle Hirn-Milieu anpasst. Zurzeit werden zwei Theorien diskutiert. Auf der einen Seite wird vermutet, dass der Primärtumor unregelmäßig mutiert und immer wieder neu adaptierte Zellen freisetzt [20]. Dadurch wird eine ferne Besiedelung trotz ineffizienter Ausstattung der einzelnen Zellen ermöglicht. An anderer Stelle geht man davon aus, dass freigesetzte Zellen aus dem Primärtumor die Transformation selbst durchführen, um an den Selektionsdruck innerhalb dieses komplexen Gleichgewichts individuell besser angepasst zu sein [93].

Termini et al. vermuten, dass beide Thesen zutreffen [95]. Demnach können Tumorzellen eine Zeit lang in Ruhezustand verharren und sich an das Hirn-Milieu anpassen, um anschließend eine makroskopische Metastase auszubilden. Da die einzelnen Hirnmetastasen oft sehr heterogen bezüglich ihres klinischen Progresses sind, sehen sich Termini et al. in ihrer Vermutung bestätigt, dass metastatische Zellen oft verschiedene Herangehensweisen nutzen, um ihr ultimatives Ziel der Kolonisation des Gehirns zu erreichen. In beiden Szenarien ist das komplexe Hirn-Milieu der treibende Selektionsdruck [95].

1.7 Therapieoptionen bei Hirnmetastasen

Um Hirnmetastasen zu behandeln, wurden in den letzten Jahrzehnten verschiedene Methoden entwickelt: die Bestrahlung mit oder ohne vorheriger Probenentnahme, die medikamentöse Therapie und die chirurgische Resektion.

1.7.1 Chirurgie

Im Falle einer chirurgischen Behandlung der HM durch eine Resektion ist die präoperative Planung von entscheidender Bedeutung. Durch eine passende Bildgebung (CT, MRT) lässt sich die Läsion lokalisieren. Im nächsten Schritt müssen die eloquenten Areale ermittelt werden, also Hirnregionen, denen Schlüsselrollen bspw. für Bewegung oder Sprachproduktion zukommen. Läsionen dieser Areale führen sonst zu neuen neurologischen Defiziten. Das Ausmaß der Resektion und der operative Zugang stellen die Basis zur präoperativen Entscheidungsfindung dar. Um die Operationsergebnisse zu verbessern und gleichzeitig die eloquenten Areale des Patienten besser zu schützen, wurden verschiedene innovative Lösungen zur Unterstützung des Chirurgen entwickelt. Die folgenden Verfahren gehören zum Standard-Prozedere der Klinik für Neurochirurgie in Homburg.

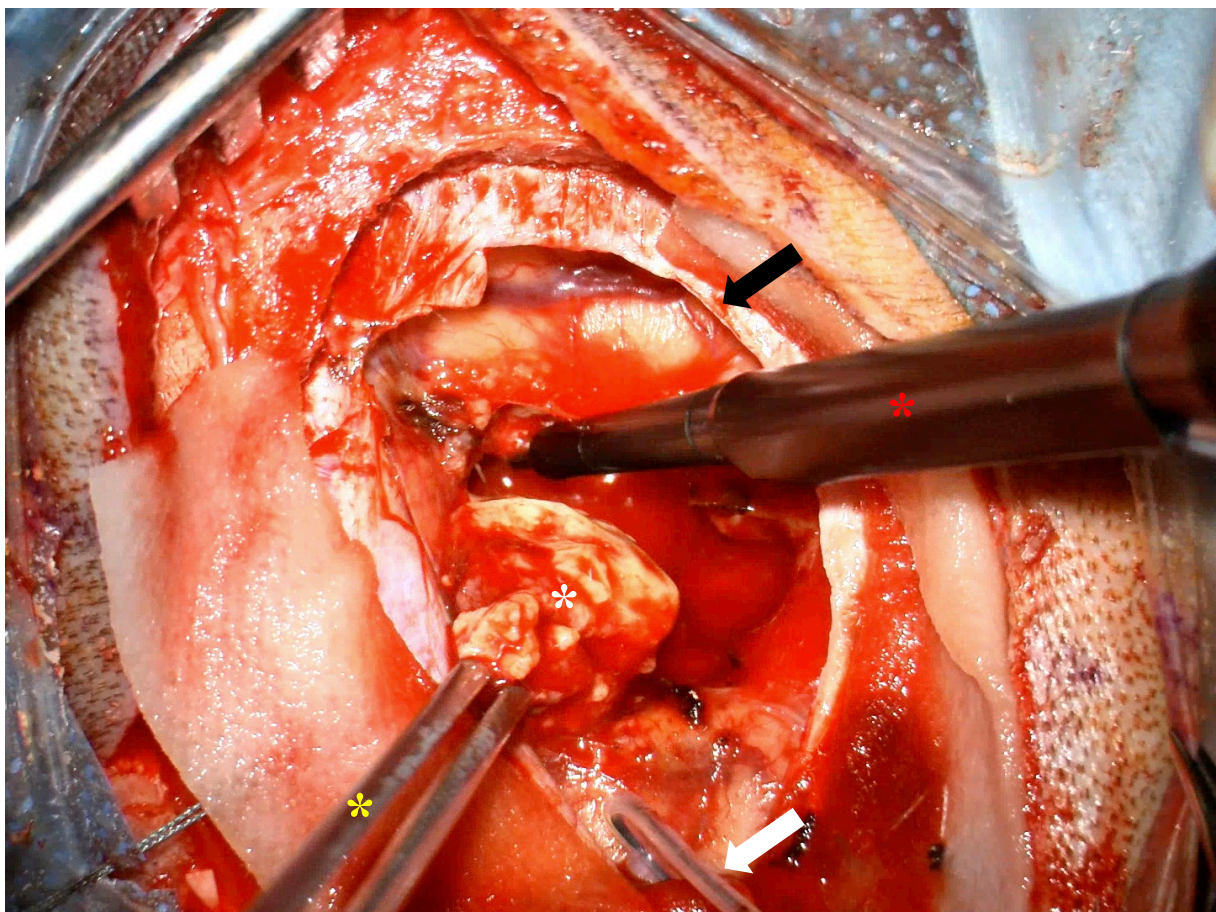


Abbildung 5: Chirurgische Resektion einer NSCLC HM (weißer Stern). Nach der Kraniotomie (Eröffnung des Schädels) wird die Dura (schwarzer Pfeil) eröffnet. Unter der Dura sieht man auf den Kortex und seine Gefäße. Die HM wird mikrochirurgisch unter dem Mikroskop und unter Zuhilfenahme der intraoperativen Neuronavigation mittels einer Pinzette (gelber Stern) und einem Sauger (roter Stern) vorsichtig präpariert und dann entfernt. Nach Resektion der HM erfolgt eine ausgiebige Blutstillung. Anschließend werden die Dura und dann der Schädel sowie die Galea wieder verschlossen. In der unteren Bildmitte (weißer Pfeil) lässt sich zudem die Kortexelektrode zum intraoperativen Neuromonitoring erkennen.

Trotz der technischen Möglichkeiten gibt es Limitationen zu beachten. Nicht alle Erkrankten profitieren von einer chirurgischen Resektion, weshalb die Patientenselektion bis vor einigen Jahren zurückhaltend erfolgte [76]. Gerade das Vorliegen von multiplen Metastasen stellte in der Vergangenheit eine Kontraindikation zur Resektion dar. Zuletzt konnte allerdings gezeigt werden, dass die Resektion multipler Metastasen genauso effektiv ist wie die Entfernung einer einzelnen Metastase, wenn der Patient auch nur eine HM besaß [6]. Auch die Morbidität der Patienten, die alle multiplen Metastasen entfernt bekamen, zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Patienten, die bei einer vorhandenen Metastase erfolgreich operiert worden waren [6].

1.7.1.1 Intraoperative Neuronavigation

Um während der Operation die genaue Lokalisation des Operateurs im Kраниum bestimmen zu können, wurde die intraoperative Neuronavigation entwickelt. Mithilfe einer spezifisch eingerichteten Kamera kann die Computersoftware das Zeigeinstrument (eine Art Stift) in Echtzeit in einer zuvor vom Patienten erstellten MRT erkennen und die aktuelle Lokalisation visualisieren. Diese genaue Darstellung erlaubt präziseres Vorgehen und bessere Operationsergebnisse [19].



Abbildung 6: Verwendung der intraoperativen Neuronavigation bei einer singulären HM. Der sogenannte Tracer (weißer Pfeil) in der rechten Hand des Operateurs wird im MRT-Datensatz des Patienten auf dem Bildschirm rechts projiziert (weißer Stern). So lässt sich die HM präzise lokalisieren. Bildquelle: Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes.

1.7.1.2 Präoperatives Diffusions-Tensor-Imaging Fibretracking (Traktographie)

Ein weiteres Verfahren zur präoperativen Planung bietet das Fibretracking. Durch eine spezielle Sequenz in der MRT lassen sich die Bewegungen von Wasserstoffteilchen entlang von Nervenfasern darstellen. Durch eine eigens entwickelte Software können im Anschluss die Nervenverläufe identifiziert und im MRT-Datensatz hervorgehoben werden [105].

1.7.1.3 Intraoperatives Monitoring mittels intraoperativer Kortexstimulation

Neben der präoperativen Planung ist insbesondere die intraoperative Überwachung von entscheidender Bedeutung für eine möglichst effektive und schonende Operation. Während die Traktographie und die nTMS funktionell wichtige Strukturen vorab markieren, können durch das intraoperative Neuromonitoring in Echtzeit wichtige neurologische Funktionen überwacht werden [75].

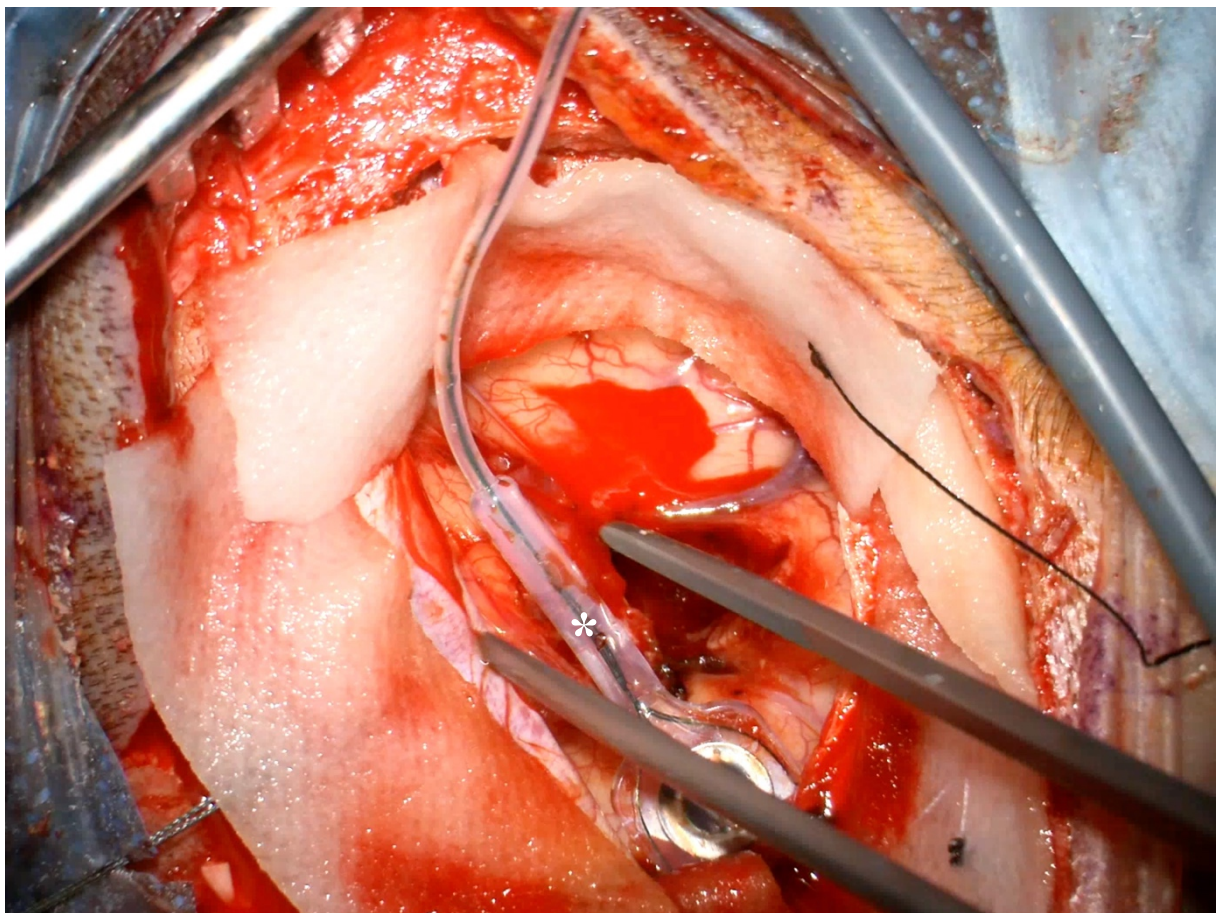


Abbildung 7: Implantation einer Oberflächenelektrode zum intraoperativen Monitoring bei Resektion einer HM im Bereich des Motorkortex. Die Elektrode (weißer Stern) wird nach Dureröffnung mit einer feinen Pinzette direkt auf dem Hirnparenchym über dem eloquenten Areal platziert und aktiviert. Anschließend kann das generierte Potenzial auf einem Bildschirm dargestellt werden. Bildquelle: Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes.

1.7.1.4 Präoperative navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS)

Bei der nTMS können mittels extern applizierter elektrischer Impulse wichtige Hirnregionen wie Sprach- oder Motoareale identifiziert werden. Dafür werden computergestützt gezielte Impulse auf die Hirnoberfläche geleitet. Durch elektrische Erregung können so motorisch evozierte Potenziale von definierten Muskeln abgeleitet werden. Analog lassen sich durch elektrische Übererregung und folgender Hemmung Regionen ausfindig machen, die durch ein verändertes Sprachverhalten seitens des Patienten aufgedeckt werden. Diese eloquenten Areale können anschließend in dem MRT-Datensatz farblich markiert werden [44].

1.7.2 Bestrahlungstherapie

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit bietet eine Strahlentherapie. Bei der „Whole Brain Radiotherapy“ (WBRT) wird das gesamte Gehirn des Patienten gleichmäßig bestrahlt. Die in den 1950er Jahren entwickelte WBRT wurde zunächst als häufigste Therapiemethode bei Patienten mit multiplen Metastasen eingesetzt, da sie historisch betrachtet am effektivsten, einfachsten und geläufigsten war [13]. Durch verbesserte Therapiemöglichkeiten und daraus resultierender verlängerter Lebenszeit traten jedoch die Nebenwirkungen der WBRT stärker hervor [9]. Typische akute Nebenwirkungen wie temporäre Alopezie, Dermatitis, Fatigue oder Otitis media und externa traten häufiger auf. Ebenso entstanden durch die verlängerten Behandlungen neue neurologische und kognitive Defizite [84][8][12]. Daher muss auch bei dieser Therapie zuerst eine strenge Patientenauswahl vorgenommen werden, bei der Vor- und Nachteile des Einsatzes dieser Therapie abgewogen werden müssen. Die stereotaktische Radiochirurgie (Stereotactic Surgery; SRS) ist eine weitere etablierte nichtinvasive Therapiemethode für HM. Bei dieser wird in einer Sitzung ein vorab präzise festgelegtes Volumen im Gehirn mit einer sehr hohen Dosis bestrahlt, durch welche die Metastase unmittelbar zerstört und das umliegende Gewebe geschützt wird [76,81]. Da die Behandlung durch SRS zunächst sehr kostenintensiv war, erhielten zunächst nur wenige Patienten diese Therapie [81]. Die Autoren Andrews et al. sowie Kondziolka et al. konnten nachweisen, dass eine Kombination von SRS und WBRT gegenüber WBRT allein eine bessere lokale Tumorkontrolle und einen Überlebensvorteil bei Patienten mit einer einzigen Metastase verzeichnete. Durch die zunehmend auffälligen kognitiven und neurologischen Defizite, welche bei der Therapie mit WBRT auftraten [8,12,84], konnte sich die SRS als alleinstehende Therapie durchsetzen und ist nun die bestmögliche Behandlungsmethode bei Patienten mit multiplen Metastasen und postoperativen Patienten [81].

1.7.3 Chemotherapie

Eine zytotoxische Chemotherapie wurde in der Vergangenheit sehr kritisch betrachtet, da man mit ihr HM nicht effektiv genug kontrollieren konnte [38,79]. Lange Zeit wurde vermutet, dass die Blut-Hirn-Schranke nicht effizient von den Medikamenten penetriert werden konnte. Diese Hypothese konnte jedoch widerlegt werden, wenn zumindest makroskopisch sichtbare Metastasen vorlagen [100,103].

Durch neuere Erkenntnisse gewinnen die Chemotherapeutika wieder zunehmend an Bedeutung. Gerade chemosensible Tumore wie das kleinzellige Bronchialkarzinom (Small Cell Lung Cancer; SCLC) und Keimzelltumore lassen sich mittels systemischer Chemotherapie behandeln [22,48,65,97]. Ebenso konnten EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren (EGFR-TKI) für das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer; NSCLC), das eine Mutation im EGFR-Gen enthielt, entwickelt werden. Diese EGFR-TKI konnten gezielt die HM angreifen [51,54]. Analog dazu konnte für Patientinnen mit Mamma-Karzinom ein TKI entwickelt werden, der sensibel auf den Human Epidermal Growth Factor 2 (HER2) reagiert [29,49]. Auch diese Entwicklung zeigt eine vielversprechende Zukunft auf für die Chemotherapeutika und Antikörper als Therapieoptionen zur Behandlung von HM.

1.8 Entwicklung prognostischer Indices zur Ermittlung von Prognose und Therapie

Patienten mit einer HM zeigen oft ein heterogenes Erscheinungsbild, weshalb es zu Beginn sehr schwierig war, eine präzise Prognose zu stellen. Die Auswahl der geeigneten Therapie ist für die optimale Versorgung des Patienten von höchstem Stellenwert. Doch wie kann man die individuellen Bedürfnisse und Beeinträchtigungen des Patienten korrekt quantifizieren? Welche Faktoren spielen bei der Einschätzung eine wichtige oder nachgestellte Rolle?

1.8.1 Karnofsky-Index

Einen frühen Ansatz zur Patienteneinschätzung lieferte das Team um Dr. Karnofsky im Jahr 1948 [39]. Karnofsky et al. untersuchten in ihrer Arbeit die Wirkung von Stickstoffsäure, einem ehemaligen Kampfgas aus dem Zweiten Weltkrieg, als palliatives Chemotherapeutikum für Bronchialkarzinome. Um die Patienten besser kategorisieren zu können, wurde der Karnofsky Performance Status (KPS) entwickelt (s. Tabelle 1). Durch diese Skala konnten Karnofsky et al. die symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung des Patienten bewerten. Die Skala reicht von maximal 100 Prozent (keinerlei Einschränkungen) zu 0 Prozent (Tod). Die Abstufung erfolgt in 10er Schritten [39]. Durch diese Skala konnte erstmals die Lebensqualität eines Patienten operationalisiert und standardisiert werden.

Tabelle 1: Der Karnofsky-Index zur Einschätzung der Lebensqualität.

Karnofsky-Index	
<i>Index-Wert</i>	Beschreibung
100%	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90%	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80%	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome
70%	Selbstversorgung, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60%	Einige Hilfestellung nötig, selbstständig in den meisten Bereichen
50%	Hilfe und medizinische Versorgung werden oft in Anspruch genommen
40%	Behindert, qualifizierte Hilfe benötigt
30%	Schwerbehindert, Hospitalisierung notwendig
20%	Schwerkrank, intensive medizinische Maßnahmen notwendig
10%	Moribund, unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0%	Tod

Quelle: Karnofsky et al., 1948 [39].

1.8.2 Recursive Partitioning Analysis

Die Einschätzung und Quantifizierung der Lebensqualität ist ein wichtiger Teilaspekt, wenn es um die Prognostizierung von geeigneter Therapie und der Überlebenszeit eines Patienten geht. In den darauffolgenden Jahrzehnten gab es einige Durchbrüche durch neuartige Behandlungsmöglichkeiten wie der SRS. Die Radiation Oncology Group (RTOG) führte einige retrospektive Studien durch, um die Effektivität der Radiotherapie bei HM zu beurteilen. Eine Forschungsgruppe der RTOG, die sich um Dr. Laurie Gaspar bildete, wollte herausfinden, ob die gesteigerte Überlebenszeit an der verbesserten Therapie allein lag oder in Zusammenhang mit einer Patientenselektion stand [27]. Aus diesem Grund führte das Team zwischen 1979 und 1993 drei aufeinander aufbauende Studien durch, in denen bei 1200 Probanden verschiedene Dosen, Fraktionsschemata und radiologische Sensitizer, also Medikamente oder Chemotherapeutika, welche die Wirkung der Bestrahlung verstärken sollten, eingesetzt wurden. Durch die Recursive Partitioning Analysis (RPA) sollten 18 prätherapeutische Merkmale und 3 therapeutische Variablen untersucht werden. Die RPA selbst konnte die prognostische Signifikanz der einzelnen Merkmale ermitteln. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass die beste Überlebenszeit mit einem Median von 7,1 Monaten bei Patienten <65 Jahren, einem KPS von ≥ 70 und einem kontrollierten Primarius vorlagen, wenn im restlichen Körper keine Metastasen zu finden waren. Die schlechteste Überlebenszeit (Median 2,3 Monate) zeigten Patienten mit einem KPS <70 [27]. Basierend auf ihren Ergebnissen, kategorisierten Gaspar et al. die Patienten in drei Klassen. Klasse 1 beinhaltete alle Patienten mit einem KPS ≥ 70 , einem Alter < 65 Jahre, einem kontrollierten Primarius und keinen extrakraniellen Metastasen. Klasse 3 wurden alle Patienten zugeordnet, die einen KPS <70 aufwiesen. Die übrigen Patienten bildeten Klasse 2 [27].

1.8.3 General Prognostic Assessment Index

Durch die Entwicklung der drei Klassen konnten Patienten mit HM erstmals eine evidenzbasierte Prognose erhalten. Die Studie zeigte die Inhomogenität innerhalb der HM auf. Jedoch bezogen Gasper et al. den Primarius nicht als Parameter in ihre RPA ein. Die Studie 9508 der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) zeigte später, dass sich ein prognostischer Vorteil ergab, wenn man lediglich eine HM im Vergleich zu zwei oder drei HM aufwies [2]. Aufgrund dessen wurde die RPA angepasst und weiterentwickelt. Es entstand der Graded Prognostic Assessment Index (GPA) [82]. Der GPA entstand aus einer retrospektiven Analyse von 1.960 HM-Patienten aus der RTOG-Database und umfasst vier Kriterien: KPS, Alter, Anzahl der HM und das Vorhandensein von extrakraniellen Metastasen. Jedes Kriterium wird mit einer Punktzahl von 0, 0,5 oder 1 bewertet (s. Tabelle 2). Das bestmögliche Ergebnis mit der besten Prognose hat demnach ein Patient mit einem GPA-Score von 4.0. Der GPA konnte sich im Vergleich mit den anderen Prognose-Indices durchsetzen, da er am wenigsten subjektiv war und auf der größten Evidenz basierte. Zudem war er einfach zu verwenden und ließ sich leicht merken, was im klinischen Alltag einen entscheidenden Vorteil brachte [82].

Tabelle 2: Der General Prognostic Assessment Index (GPA).

General Prognostic Assessment Index			
<i>Prognostischer Faktor</i>	0 Punkte	0,5 Punkte	1 Punkt
<i>KPS</i>	< 70	70-80	90-100
<i>Alter (Jahre)</i>	> 60	50-59	< 50
<i>Anzahl HM</i>	> 3	2-3	1
<i>EKM</i>	Vorhanden	NA	Abwesend

Legende: KPS=Karnofsky Performance Status, HM=Hirnmetastasen, EKM=extrakranielle Metastasen.

Quelle: Sperduto et al., 2008. [82].

1.8.4 Diagnose-spezifischer GPA

Trotz der großen Fortschritte bezüglich der Genauigkeit der Prognose war die Inhomogenität zwischen den Primarien ein großes Problem. In einer Studie von 2008 untersuchten Golden et al. retrospektiv 870 Patienten, bei denen eine HM mittels Radiochirurgie behandelt wurde. Ziel der Studie war es, die Prognosesysteme wie den GPA zu überprüfen und zu schauen, ob die Anwendung zwischen den einzelnen Primärtumoren variierte [30]. Durch die Bestätigung ihrer Vermutung angetrieben, überarbeiteten Sperduto et al. den GPA und entwickelten den diagnosespezifischen GPA, kurz DS-GPA. Dafür führte das Team um Sperduto eine retrospektive, multizentrische Studie mit 4.259 Patienten durch [83]. Sie untersuchten die häufigsten Primarien einer HM hinsichtlich ihrer signifikanten prognostischen Faktoren. NSCLC und SCLC hatten vier identische signifikante prognostische Faktoren (Alter, KPS, extrakranielle Metastasen, Anzahl HM). Für MM und RCC fanden sich lediglich zwei relevante Faktoren (KPS, Anzahl HM), für MC und CRC nur einer (KPS). Diese Daten bestätigten die

Arbeitshypothese von Golden et al. und führten zu einer genaueren Analyse weiterer prognostisch signifikanter Faktoren für die Verfeinerung des DS-GPA.

In dem darauffolgenden Jahrzehnt führten Sperduto et al. weitere Analysen durch, um schließlich in einer Zusammenfassung von 2020 die einzelnen Anpassungen des Prognose-Tools detailliert aufzuzeigen. Besonders hervorzuheben hatten sich demnach bei einigen Primarien histologisch gesicherte Mutationen. Die Scores für die einzelnen Primarien sind im Anhang gelistet.

1.9 Eigene Fragestellungen

Bisher wurden verschiedene prognostische Faktoren berücksichtigt, die unter anderem dazu führten, dass die Prognose individueller und spezifischer anhand fester klinischer Parameter abgeschätzt werden konnte. Jedoch wurde bisher noch nicht auf den zeitlichen Bezug der HM zu seinem Primarius eingegangen, inwiefern also der Primarius zum Zeitpunkt der Diagnose HM bekannt war oder nicht.

Ebenso wie das Alter oder die Anzahl der HM ist der Diagnosezeitpunkt in Bezug zum Status des Primarius ein unveränderlicher Wert. Somit ist er im klinischen Alltag leicht zu erheben. Um die statistische Aussagekraft zu stützen, sollten zudem neben der Überlebenszeit auch die prognostischen Faktoren sowohl für die Gesamtkohorte als auch für die einzelnen spezifischen Primarien untersucht werden.

Folglich ergeben sich zwei Fragestellungen:

1. Hat der Diagnosezeitpunkt der HM Auswirkungen auf die mediane Überlebenszeit?
2. Unterscheiden sich die beiden Gruppen (Primarius bekannt und unbekannt) hinsichtlich der Prognosefaktoren des GPA und der angeschlossenen Therapie (Radiatio, Chemotherapie)?

2 Material und Methodik

2.1 Patienten und Auswahlkriterien

In dieser retrospektiven, unizentrischen Arbeit wurden über einen Zeitraum vom 01.01.2007 bis 31.12.2020 insgesamt 795 Patienten eingeschlossen. Von diesen erfüllten 635 Patienten alle Einschlusskriterien. Die Arbeit wurde von der Ethikkommission des Saarlandes genehmigt (Ethik-Antrag Kennnummer 27/20). Alle Patienten wurden über die Verwendung ihrer Daten aufgeklärt.

Als Rekrutierungsmethode wurde das klinikinterne Patientenverwaltungsprogramm SAP (Systemanalyse Programmentwicklung) genutzt und im oben genannten Zeitraum mit dem Stichwort „zerebrale Raumforderung“ alle Patienten mit diesem Merkmal durchsucht. Im nächsten Schritt wurden die Patienten nach folgenden Einschlusskriterien in die Datenbank aufgenommen:

1. Mindestalter von 18 Jahren
2. Operative Resektion einer oder mehrerer HM in der Klinik für Neurochirurgie in Homburg/Saar
3. Zurückverfolgbar im Saarländischen Krebsregister zur Bestimmung des Sterbedatums

Zudem wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt:

1. Jünger als 18 Jahre alt
2. Keine chirurgische Intervention
3. Nicht zurückverfolgbar im Saarländischen Krebsregister.

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien auf die Gesamt-Kohorte konnten insgesamt 635 Patienten in die Arbeit eingeschlossen werden. Im nächsten Schritt wurde die Population in zwei Gruppen aufgeteilt. In Gruppe A befanden sich alle Patienten, bei denen der Primarius nicht bekannt war (PNB), in Gruppe B alle Patienten mit einem bekannten Primarius (PB). War zum Zeitpunkt der histologisch gesicherten Diagnose HM kein Primarius und/oder ein anderer Primarius bekannt, wurden die Patienten in Gruppe A eingeteilt. Als bekannt galt ein Primarius, wenn der in der Histologie bestimmte Primarius der HM mit dem bereits bekannten Ursprung aus der Vorgeschichte des Patienten übereinstimmte. Insgesamt wurden 260 Patienten Gruppe A zugeordnet, 375 Patienten der Gruppe B. Ein Flowchart zur Patientenauswahl ist in Abbildung 8 dargestellt.

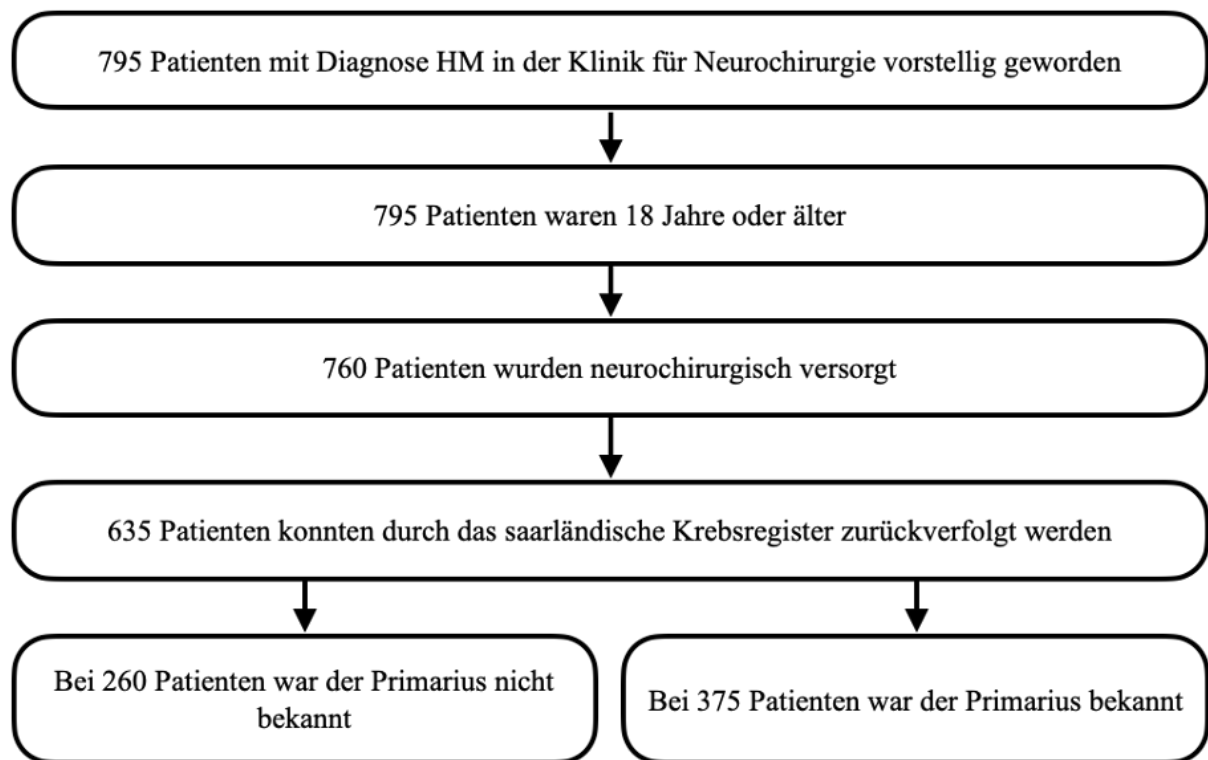


Abbildung 8: Erstellung der Patientengruppen und Visualisierung der Aufnahme- und Ausschlusskriterien.

2.2 Kollektion der Daten

Die medizinischen Dokumente der Patienten wurden gründlich durchgeschaut. Die demographischen Daten wurden den stationären Arztbriefen oder ähnlichen Quellen entnommen. Aus den Radiologie-Befunden konnten die Anzahl der HM sowie das Vorhandensein von extrakraniellen Metastasen entnommen werden. Informationen über eine durchgeführte Radio-/Chemotherapie stammten aus den Berichten der Tumorkonferenz oder aus Ambulanzberichten nach stationärem Aufenthalt. Zur Sicherung der Diagnose HM sowie zur Bestimmung des Subtyps und des Status der Hormonrezeptoren wurden die Befunde der Pathologie und Neuropathologie genutzt. Der Todeszeitpunkt konnte mit Hilfe des saarländischen Krebsregisters ermittelt werden. Waren die Patienten beim Schluss der Datenbank am 31.12.2020 noch am Leben, wurde dies mit Zensur vermerkt. Von den 45 erhobenen Items pro Patienten wurden die blau markierten Items mit Blick auf die Fragestellung dieser Arbeit ausgewählt und in einen SPSS-Datensatz umgeformt.

Tabelle 3: Items der Datenbank für Patienten mit HM (01.01.2007 – 31.12.2020)

Items der HM-Datenbank (Teil1)	
Item	Attribute
<i>Patientennummer</i>	1-795
<i>Geburtsdatum</i>	-
<i>Geschlecht</i>	Männlich, weiblich
<i>Krankenhausaufenthalt</i>	In Tagen
<i>ED Primarius (Datum)</i>	-
<i>Primarius</i>	NSCLC, SCLC, MC, RCC, Melanom, GI-Trakt, Andere, CUP
<i>Primarius kontrolliert</i>	Ja, Nein
<i>ED HM (Datum)</i>	-
<i>Status Primarius</i>	Bekannt, Unbekannt
<i>GPA-Index</i>	0,0 – 4,0
<i>DS-GPA-Index</i>	0,0 - 4,0
<i>Symptome</i>	Alle Symptome bei Aufnahme
<i>Hemiparese</i>	Ja, Nein
<i>Aphasie</i>	Ja, Nein
<i>Epileptischer Anfall</i>	Ja, Nein
<i>Symptombeginn</i>	In Tagen
<i>Präoperativer KPS</i>	100%-0%
<i>Risikofaktoren</i>	Alle Risikofaktoren bei Aufnahme
<i>Tabakkonsum</i>	Ja, Nein
<i>Arterielle Hypertonie</i>	Ja, Nein
<i>Diabetes Mellitus</i>	Ja, Nein
<i>Hyperlipidämie</i>	Ja, Nein
<i>HM-Lokalisationen</i>	Supra- und/oder Infratentoriell, Hirnstamm
<i>Anzahl HM</i>	-
<i>Anzahl HM OPs</i>	-
<i>Durchmesser größter HM</i>	Angabe in mm
<i>Alter bei OP in Jahren</i>	-
<i>OP-Datum</i>	-
<i>Art der Resektion</i>	Total, Partiell, Biopsie, Keine
<i>Komplikationen</i>	Ja, Nein
<i>Histologiebefund</i>	NSCLC, SCLC, MC, RCC, Melanom, GI-Trakt, Andere, CUP
<i>Tumor-Marker</i>	Alle Tumormarker aus Histologiebericht
<i>EGFR-/ALK-Status</i>	Positiv, Negativ
<i>BRAF-Status</i>	Positiv, Negativ

Items der HM-Datenbank (Teil 2)	
Items	Attribute
<i>ER/PR/HER2-Status</i>	Basal, Luminal A, HER2, Luminal B
<i>Extrakranielle Metastasen</i>	Ja, Nein
<i>Radiotherapie</i>	Ja, Nein
<i>Art der Radiatio</i>	WBRT, SRS, Andere, WBRT und SRS, Keine
<i>Chemotherapie</i>	präOP, postOP, prä/postOP, Keine
<i>Neue Defizite postOP</i>	Ja, Nein
<i>Verbesserung neurologischer Defizite postOP</i>	Ja, Nein
<i>Intrakranieller Progress</i>	Ja, Nein
<i>Extrakranieller Progress</i>	Ja, Nein
<i>Registriert im Saarländischen Krebsregister</i>	Ja, Nein
<i>Todesdatum</i>	- (Zensur, wenn Patient bei Datenschluss noch lebte)

Tabelle 4 zeigt eine Übersicht zur Darstellung der demographischen Daten sowie von Prognosefaktoren und Therapie.

Tabelle 4: Übersicht zum Vergleich demographischer Daten, Prognosefaktoren und Therapien von PNB vs. PB

Parameter	Alle Patienten	Primarius nicht bekannt	Primarius bekannt	p-Wert
Total				
Geschlecht				
Männlich				
Weiblich				
Alter in Jahren				
<50				
50-60				
>60				
Tabakkonsum				
Ja				
Nein				
KPS				
≤70				
80				
90-100				
Anzahl an HM				
1-4				
>4				
EKM				
Ja				
Nein				
Symptome				
Ja				
Nein				
Radiatio				
Ja				
Nein				
Chemotherapie				
Ja				
Nein				

2.3 Statistische Auswertung

Bei der deskriptiven Auswertung wurden zunächst für das Gesamtkollektiv und im Anschluss für die einzelnen Untergruppen zu jeder qualitativen Variable die absolute und die relative Häufigkeit sowie zu jeder quantitativen Variable die Kenngrößen Mittelwert und/oder Konfidenzintervall berechnet.

Primärer Endpunkt der Arbeit war es, die Überlebenszeit der beiden Gruppen A und B sowohl im Rahmen der Gesamtkohorte wie auch der einzelnen Subgruppen zu bestimmen und miteinander zu vergleichen. Kaplan-Meier-Kurven wurden für die Gesamt-Kohorte und die einzelnen Subgruppen angelegt und die Überlebenszeit mithilfe des Logrank-Tests miteinander verglichen. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

Sekundäre Endpunkte dieser Arbeit waren der Vergleich beider Gruppen bezüglich der etablierten GPA-Prognosefaktoren sowie der angeschlossenen Therapie sowohl für die Gesamt-Kohorte wie auch für die Untergruppen. Die demographischen Daten der Patienten, die Charakteristika und die Symptome wurden mittels Chi²-Tests oder dem exakten Test nach Fisher verglichen. Auch hier wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

Alle statistischen Berechnungen wurden mit IBM SPSS Statistics Version 28 (SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt.

3 Ergebnisse

In der Klinik für Neurochirurgie am Universitätsklinikum des Saarlandes sind zwischen 2007 und 2020 insgesamt 795 Patienten mit der Diagnose HM vorstellig geworden. Nach Durchlaufen der Aufnahme- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 635 Patienten in die Arbeit eingeschlossen. Kapitel 3.1 geht zunächst auf die demographischen und klinischen Charakteristika des Gesamtkollektivs ein. In den darauffolgenden Kapiteln sind die zur Beantwortung der Fragestellungen benötigten Graphiken und Tabellen abgebildet.

3.1 Demographie und klinische Charakteristika

Insgesamt lag das Durchschnittsalter der 635 Patienten bei 64 Jahren ($SD=10,96$) und zwischen 23 und 99 Jahren. 61% aller Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Operation ein Alter über 60 Jahre auf (Abbildung 9).

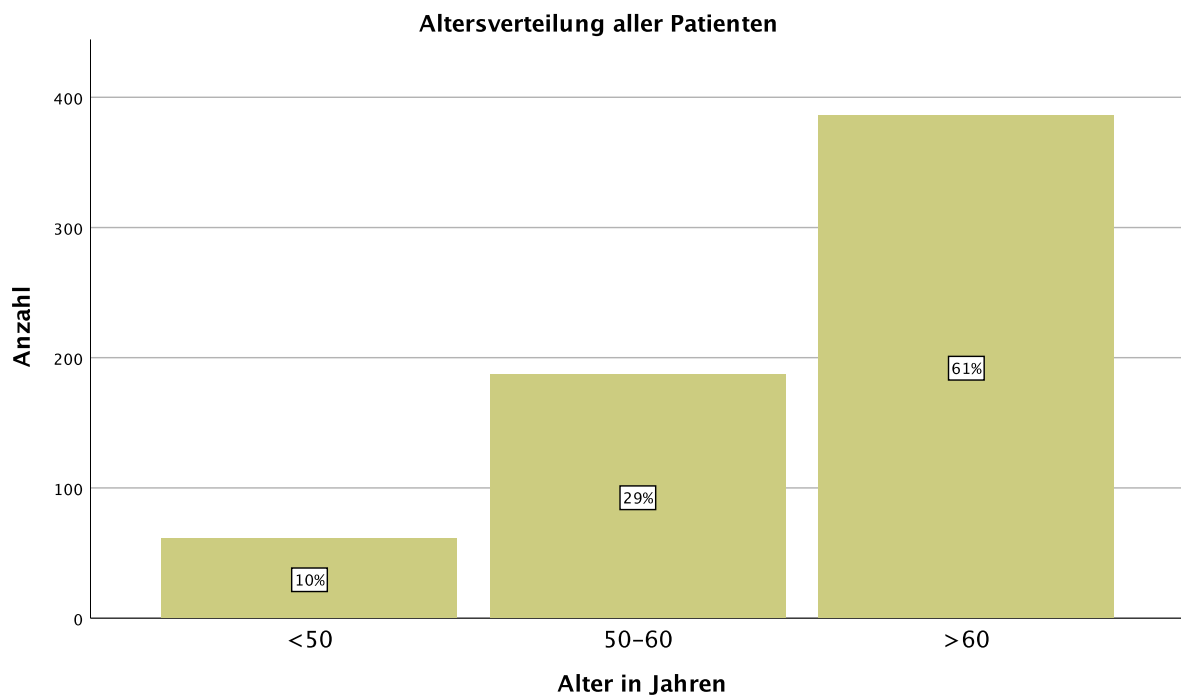


Abbildung 9: Altersverteilung aller Patienten in Jahren, geschichtet in 3 Abstufungen: jünger als 50, zwischen 50 und 60, älter als 60 Jahre

338 Patienten waren männlich (53,2%), 297 weiblich (46,8%). 232 Individuen (36,5%) gaben an zu rauchen; ebenso viele Patienten ($n=232$) hatten eine arterielle Hypertonie in der Anamnese.

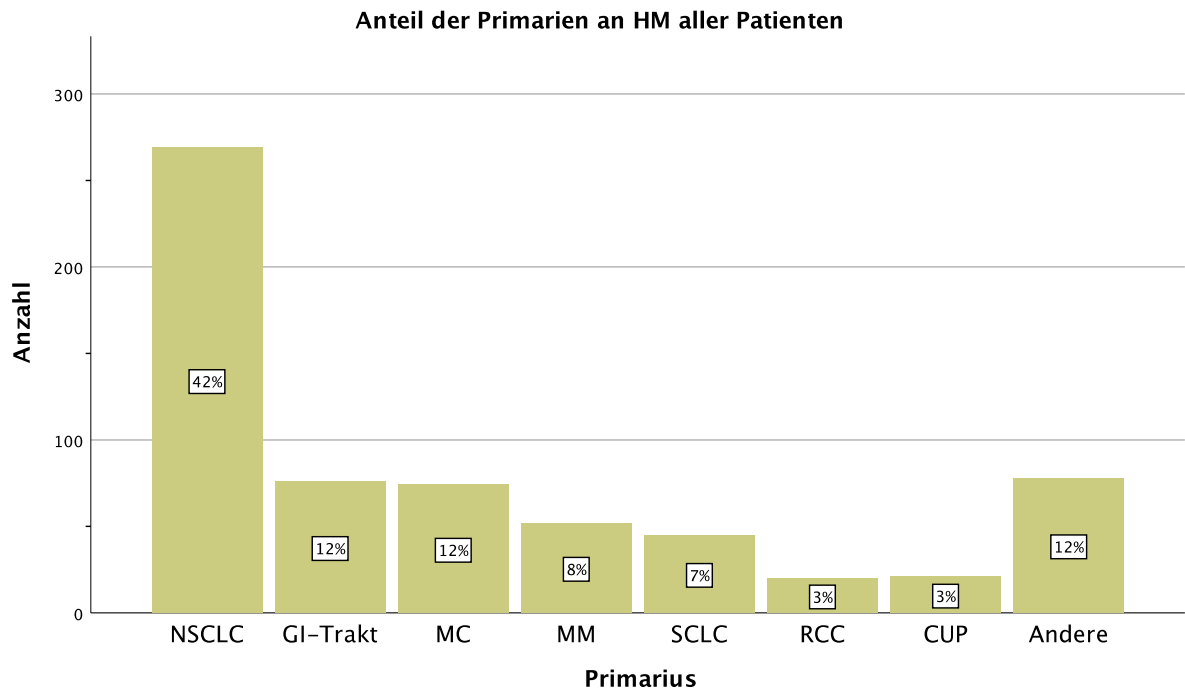


Abbildung 10: Anteil der Primarien an HM aller Patienten

Die 5 häufigsten Tumorentitäten waren, ihrer Häufigkeit abnehmend geordnet, das Bronchialkarzinom, bei denen das NSCLC mit 269 Individuen 42,3% aller Fälle ausmachte [SCLC (n=45)], die Karzinome aus dem Bereich des GI-Trakts inkl. CRC (n=76), MC (n=74), MM (n=52) und RCC (n=20) (Abbildung 10).

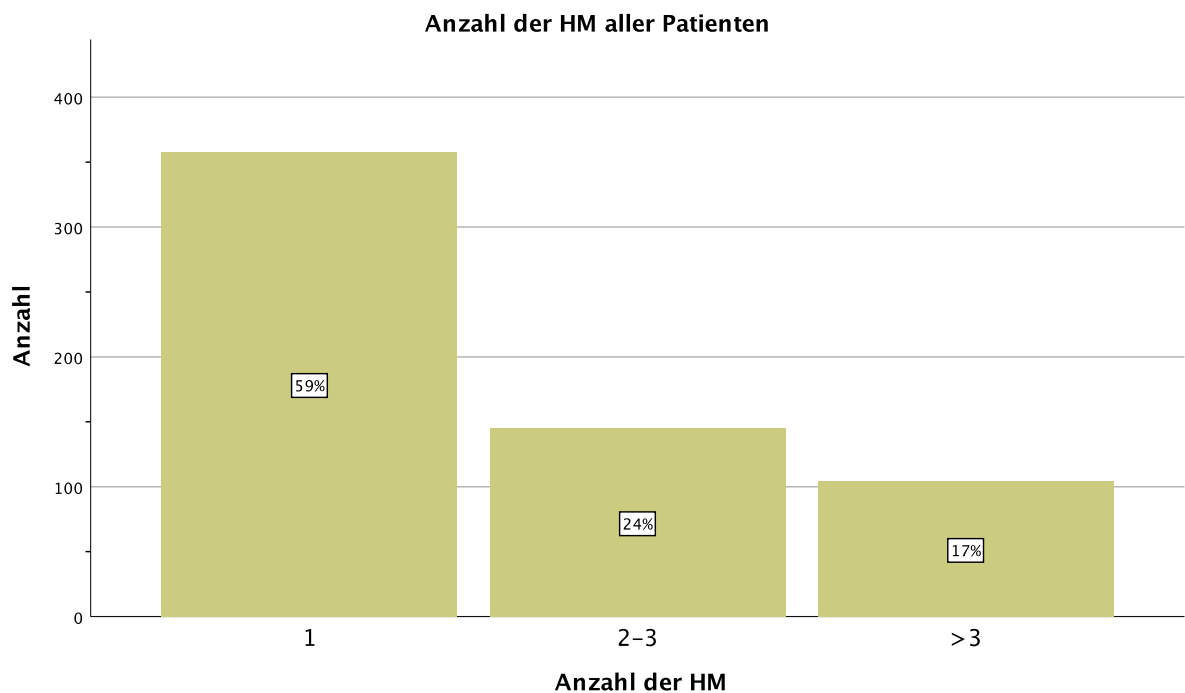


Abbildung 11: Anzahl der HM aller Patienten

Von 635 Patienten wiesen 375 Individuen (59,1%) eine intrakranielle Metastase auf, und insgesamt 503 Patienten (79,2%) hatten nicht mehr als drei HM (Abbildung 11).

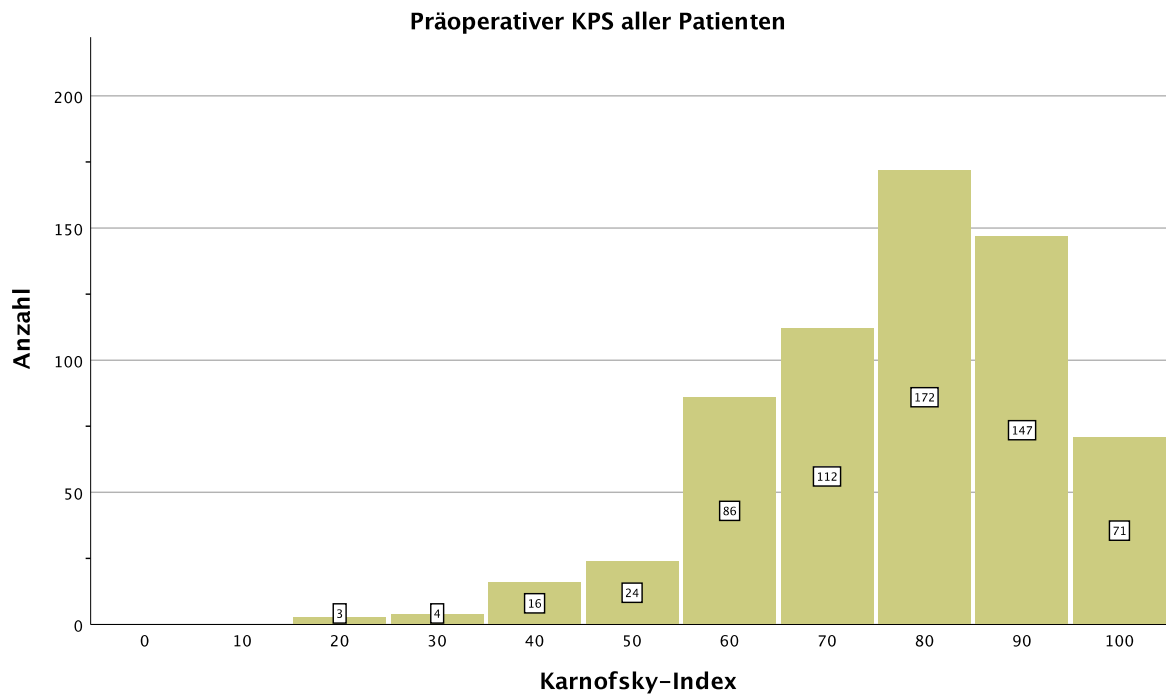


Abbildung 12: Darstellung der präoperativ erhobenen Karnofsky-Indices aller Patienten

Wie in Abbildung 12 erkennbar, lag ein präoperativer KPS ≥ 90 bei 218 Patienten (34,3%) vor; 133 Patienten (20,9%) wurden mit einem KPS ≤ 60 eingestuft.

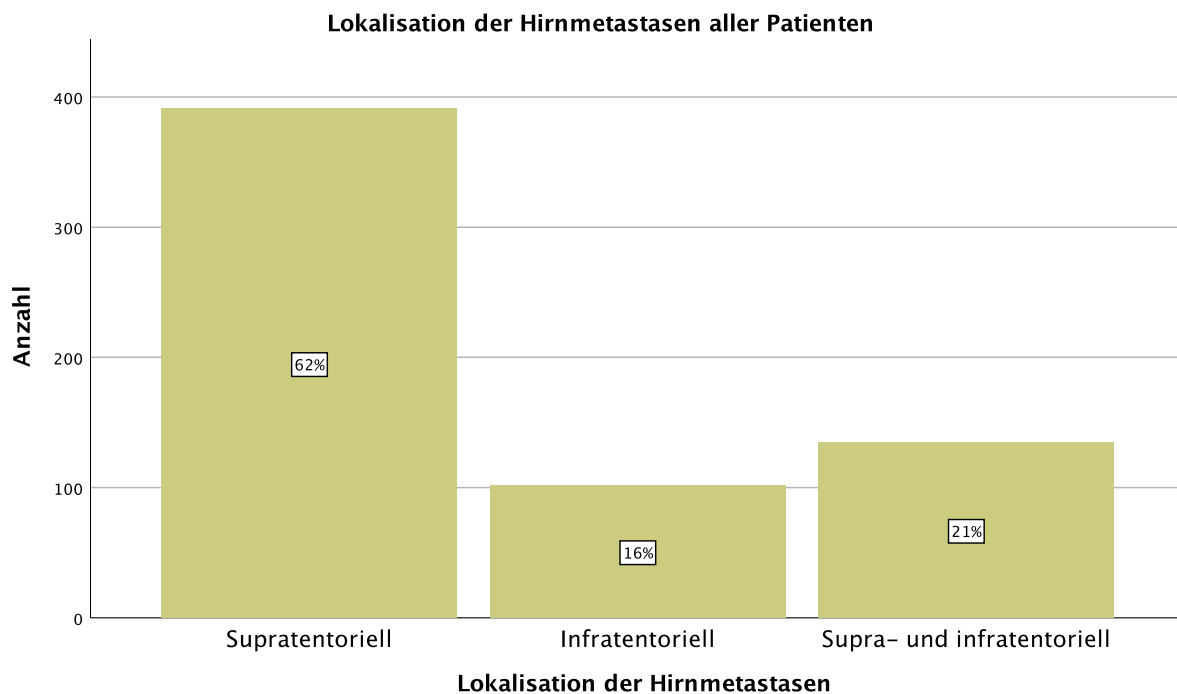


Abbildung 13: Lokalisation der HM innerhalb des Schädels aller Patienten

Bei 398 von 635 Patienten (62,6%) waren die HM supratentoriell gelegen. Bei 102 Patienten lagen sie infratentoriell (16,1%), und kombiniert supra- und infratentoriell lagen sie bei 135 Patienten (21,3%) vor (Abbildung 13).

Der Durchmesser der jeweils größten Metastase erstreckte sich von 10 bis 80 Millimeter (mm), mit einem Mittelwert von 30,6 mm Durchmesser.

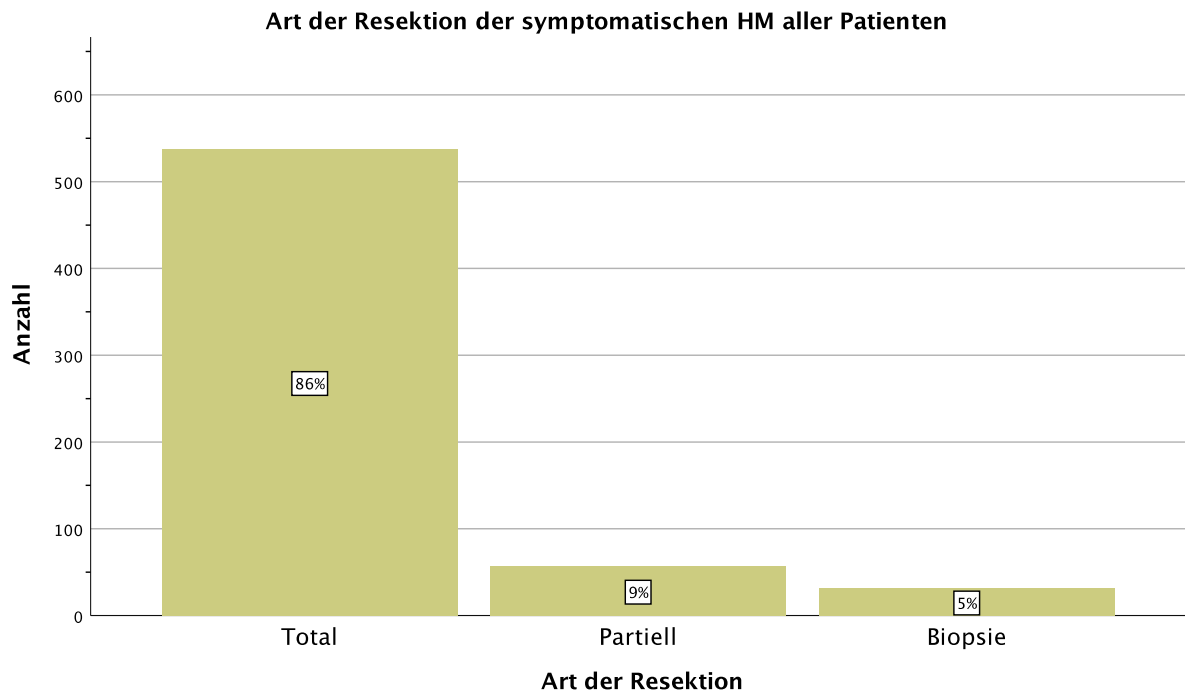


Abbildung 14: Resektionsumfang der symptomatischen HM aller Patienten

In Abbildung 14 wird deutlich, dass von 635 Patienten innerhalb der neurochirurgischen Therapie bei 546 Patienten (85,9%) die symptomatische HM komplett reseziert wurden. Bei 57 Patienten (9,0%) wurde eine Teilresektion durchgeführt, und 32 Patienten (5,0%) erhielten eine Biopsie zur Diagnostik. Im postoperativen Staging konnten bei 435 von 635 Patienten (68,5%) extrakranielle Metastasen festgestellt werden; 145 Patienten (22,8%) wiesen zum Zeitpunkt der Behandlung in der Klinik für Neurochirurgie keine weitere Metastasierung auf. Die übrigen 55 Patienten (8,6%) erhielten wegen verschiedenen Gründen (Tod, Ablehnung, etc.) kein Staging.

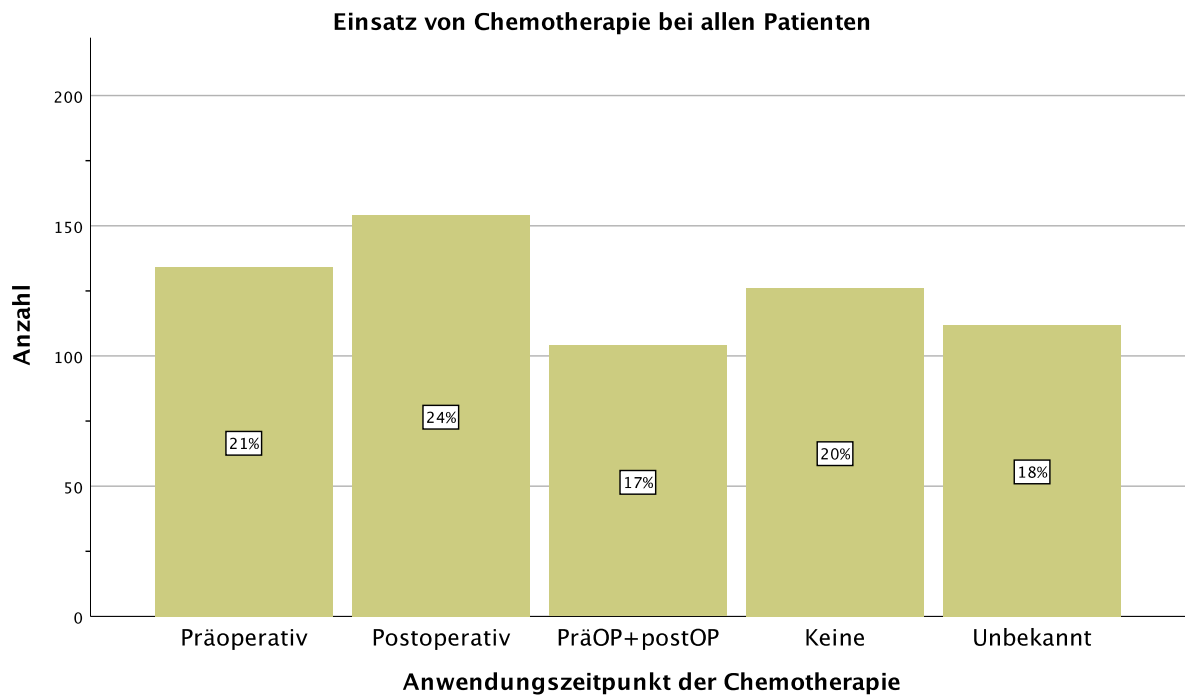


Abbildung 15: Anwendungszeitpunkt von Chemotherapie bei allen Patienten

Eine Chemotherapie erfolgte bei 134 Patienten (21,1%) präoperativ, bei 154 Patienten (24,3%) postoperativ sowie bei 104 Patienten (16,4%) kombiniert prä- und postoperativ. Bei 126 Patienten (19,8%) wurde keine Chemotherapie durchgeführt, und bei 112 Patienten (17,8%) war der Einsatz von Chemotherapeutika nicht ermittelbar (Abbildung 15).

480 Patienten (75,6%) erhielten nach der Operation eine Radiatio.

3.2 Verteilung der sechs häufigsten Entitäten in Relation zum Status des Primarius

Abbildung 16 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Primarien innerhalb der gesamten Kohorte und in Bezug zum Status des Primarius. Bei dem am häufigsten vorkommenden Primarius, dem NSCLC, war bei 192 Patienten jener beim Diagnosezeitpunkt HM unklar, bei 121 Patienten bereits bekannt. Auch beim SCLC wurde die HM häufiger vor Diagnosestellung des Primarius gefunden (n=33), bei 17 Patienten wiederum nach Feststellung des Primarius. Bei den anderen Tumorentitäten war der Primarius in den meisten Fällen bei Fund der HM bereits bekannt: im GI-Trakt n=80 bekannt zu n=13 unbekannt; beim MC n=85 bekannt zu n=4 unbekannt; beim MM n=47 bekannt zu n=16 unbekannt; beim RCC n=24 bekannt zu n=4 unbekannt.

Abgesehen von der Gruppe der Patienten mit NSCLC sind die Populationen der anderen Gruppen zu klein für eine aussagekräftige statistische Auswertung. Daher wird neben der Gesamtpopulation zusätzlich die Population der Patienten mit NSCLC statistisch in diesem Kapitel abgebildet. Die Auswertungen zu den anderen Subtypen sind im Anhang zu finden und werden in der Diskussion behandelt.

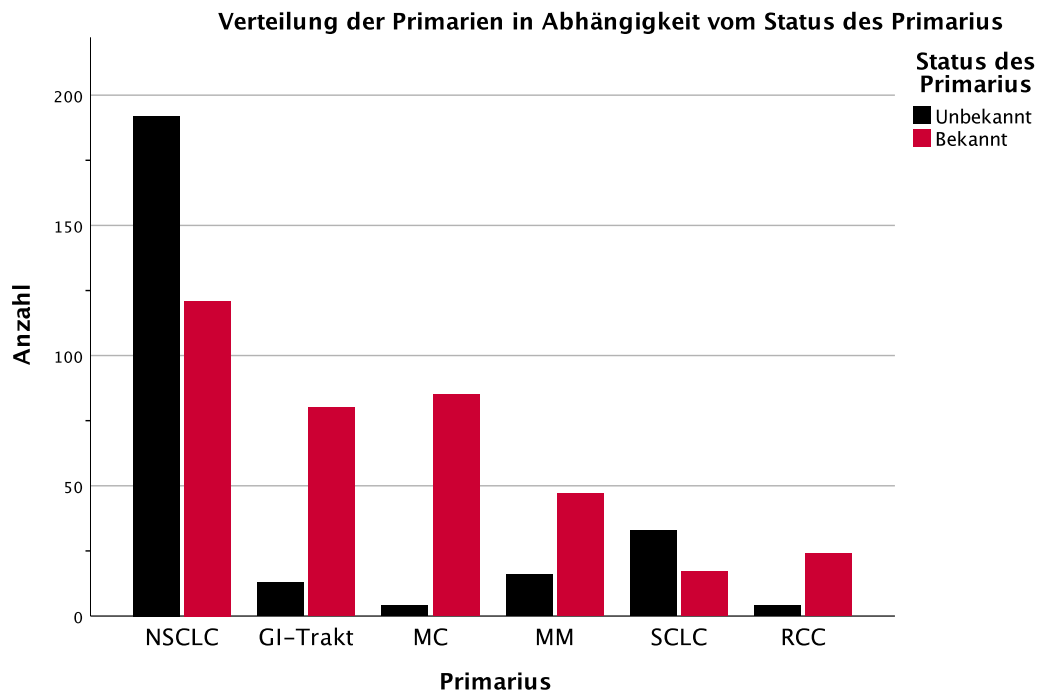


Abbildung 16: Grafik zur Veranschaulichung des Verteilungsmusters der Primarien in Abhängigkeit vom Status des Primarius

3.3 Überlebenszeit

3.3.1 Überlebenszeit aller Patienten mit HM

Die mediane Überlebenszeit aller Patienten mit HM (Abbildung 17) belief sich auf 30,5 Monate (95%-CI 25,1-35,8). Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte, dass Patienten mit einem unbekanntem Primarius eine mediane Überlebenszeit von 20,7 Monaten (95%-CI 15,7-25,7) hatten. Sie wiesen somit eine wesentlich kürzere Überlebenszeit als Patienten mit bekanntem Primarius auf, die sich auf 36,4 Monate (95%-CI 29,2-43,6) belief. Der durchgeführte Log-Rank-Test zeigte einen p-Wert von $p=0,001$. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei Patienten mit unbekanntem Primarius bei 28,9% und 40,6% bei bekanntem Primarius.

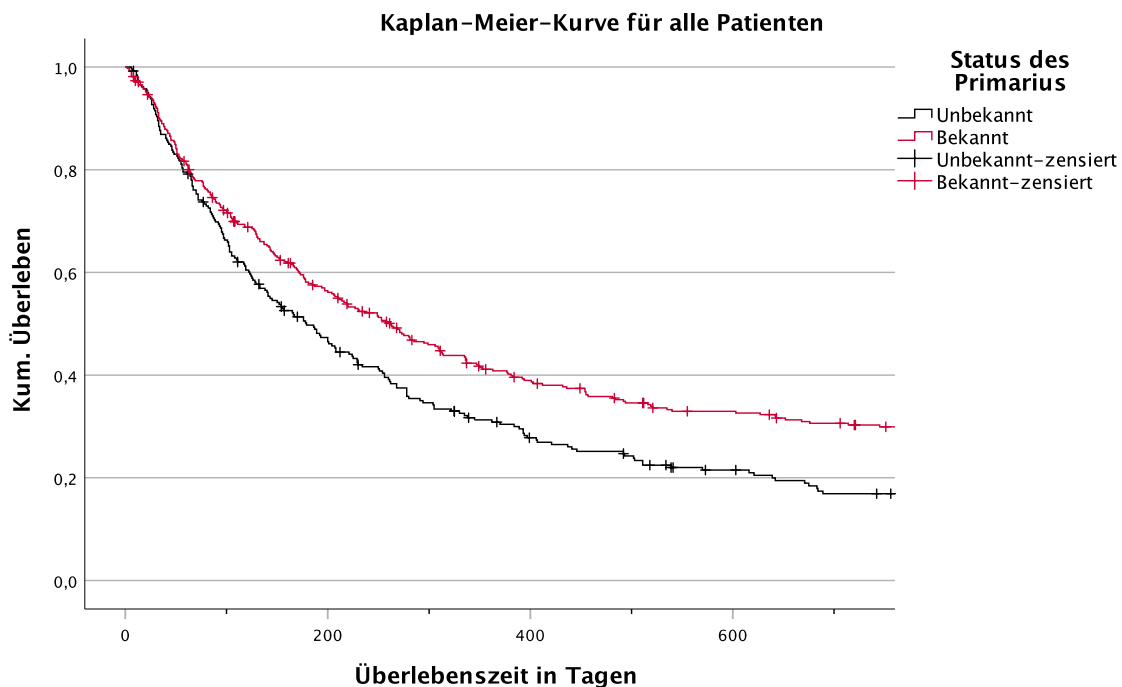


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve, basierend auf dem Status des Primarius zum Diagnosezeitpunkt HM aller Patienten. Patienten mit einem bekanntem Primarius hatten eine längere Überlebenszeit als Patienten mit unbekanntem Primarius (36,4 vs. 20,7 Monate, $p=0,001$).

3.3.2 Überlebenszeit der Patienten mit NSCLC

Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom betrug 29,1 Monate (95%-CI 21,4-36,9). In der Kaplan-Meier-Kurve wurde deutlich, dass Patienten mit einem bekannten Bronchialkarzinom mit 44,1 Monaten (95%-CI 29,4-58,9) eine signifikant längere Überlebenszeit aufwiesen als Patienten mit nicht bekanntem Primarius, bei denen die durchschnittliche Überlebenszeit 14,6 Monate (95%-CI 11,0-18,1) betrug. Es wurde ein Log-Rank-Test durchgeführt, der einen p-Wert von $<0,001$ produzierte. Die 1-Jahres-Überlebensrate belief sich bei bekanntem NSCLC auf 49,3%, bei unbekanntem Primarius auf 26,6% (Abbildung 18).

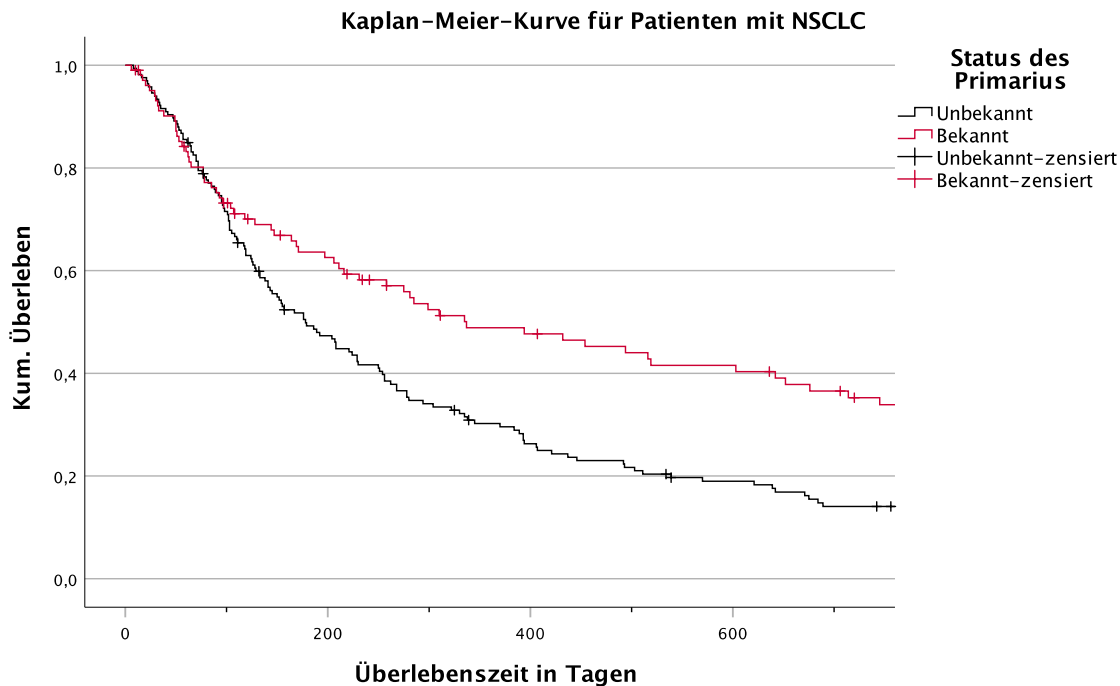


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve, basierend auf dem Status des Primarius zum Diagnosezeitpunkt HM für Patienten mit dem Primarius NSCLC. Patienten mit einem bekannten Primarius hatten eine längere Überlebenszeit als Patienten mit unbekanntem Primarius (44,1 vs. 14,6 Monate, $p = <0,001$).

3.4 Prognosefaktoren

3.4.1 Prognosefaktoren des GPA für alle Patienten mit HM

Bei den in Tabelle 5 untersuchten Prognosefaktoren gab es keine großen Unterschiede bezüglich des Alters und des präoperativen Karnofsky-Indexes. Jedoch wies die Gruppe der Patienten mit unbekanntem Primarius signifikant mehr Männer auf, während bei Patienten mit bekanntem Primarius die Geschlechter annähernd gleich verteilt waren. Zudem bejahten signifikant mehr Patienten mit einem noch nicht diagnostizierten Primarius einen Tabakkonsum und wiesen häufiger Symptome bei der Diagnose HM auf. Des Weiteren hatten Patienten mit bekanntem Primarius signifikant häufiger eine singuläre HM und bekamen häufiger eine Chemotherapie. Eine postoperative Bestrahlungstherapie wurde bei beiden Patientengruppen gleich häufig durchgeführt und wies keine statistische Signifikanz auf.

Tabelle 5: Prognosefaktoren aller Patienten bei unbekanntem und bekanntem Primarius

Parameter	Alle Patienten	Primarius nicht bekannt	Primarius bekannt	p-Wert
Total	635	260 (40,9%)	375 (59,1%)	
Geschlecht				
Männlich	338 (53,2%)	151 (58,1%)	187 (49,9%)	0,043
Weiblich	297 (46,8%)	109 (41,9%)	188 (50,1%)	
Alter in Jahren				
<50	61 (9,6%)	21 (8,1%)	40 (10,7%)	0,233
50-60	187 (29,4%)	85 (32,7%)	102 (27,2%)	
>60	386 (60,8%)	153 (58,8%)	233 (62,1%)	
Tabakkonsum				
Ja	232 (36,5%)	134 (51,5%)	98 (26,1%)	<0,001
Nein	403 (63,5%)	126 (48,5%)	277 (73,9%)	
KPS				
<70	133 (20,9%)	57 (21,9%)	76 (20,3%)	0,621
≥70	502 (79,1%)	203 (78,1%)	299 (79,7%)	
Anzahl an HM				
1	358 (56,4%)	129 (49,6%)	229 (61,1%)	0,008
2-3	145 (22,8%)	67 (25,8%)	78 (20,8%)	
>3	104 (16,4%)	53 (20,4%)	51 (13,6%)	
EKM				
Ja	453 (71,3%)	195 (75,0%)	258 (68,8%)	0,006
Nein	145 (22,8%)	44 (16,9%)	101 (26,9%)	
Symptome				
Ja	614 (96,7%)	260 (100%)	354 (94,4%)	<0,001
Nein	21 (3,3%)	0 (0%)	21 (5,6%)	
Radiatio				
Ja	480 (75,6%)	197 (75,8%)	283 (75,5%)	1
Nein	155 (24,4%)	63 (24,2%)	92 (24,5%)	
Chemotherapie				
Ja	392 (61,7%)	126 (48,5%)	266 (70,9%)	0,003
Nein	243 (38,3%)	134 (51,5%)	109 (29,1%)	

Bezüglich der Chemotherapie lässt sich festhalten, dass Patienten mit bekanntem Primarius häufiger präoperativ (n=131) sowie kombiniert prä- und postoperativ (n=101) behandelt wurden, während Individuen mit einem unbekanntem Primarius bei Diagnose HM häufiger postoperativ (n=120) versorgt wurden (Abbildung 19).

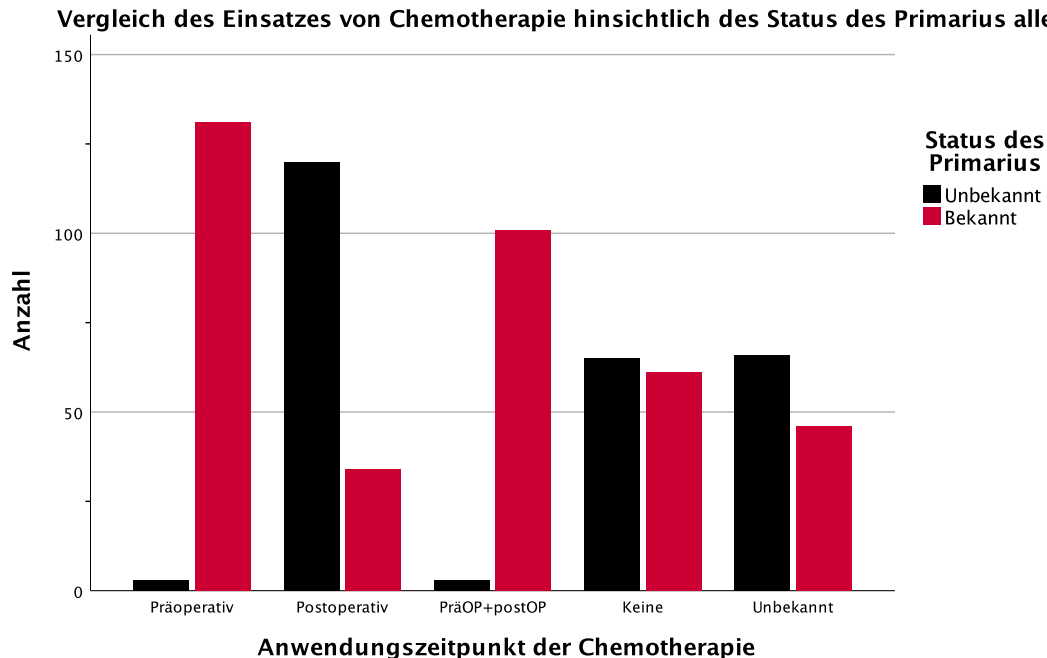


Abbildung 19: Vergleich des Anwendungszeitpunkts von Chemotherapie in Abhängigkeit vom Status des Primarius aller Patienten

3.4.2 Prognosefaktoren des DS-GPA für Patienten mit dem Primarius NSCLC

Die klinischen Charakteristika von Patienten, bei denen das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom als Ursprung identifiziert wurde, sind in Tabelle 6 aufgeführt. Im Vergleich zwischen PB und PNB zum Zeitpunkt der Diagnose HM sind die Geschlechter in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich verteilt. Auch andere prognostische Faktoren wie Karnofsky-Index, EGFR-/ALK-Status, Alter und Radiatio sind nicht auffällig. Jedoch rauchten 106 Patienten (63,9%) mit unbekanntem Primarius und somit signifikant häufiger als Patienten mit bekanntem Bronchialkarzinom. Ebenso auffällig waren die Anzahl der HM, bei denen Patienten mit einem bekannten NSCLC seltener mehr als vier HM aufwiesen. Auch bekam diese Patientengruppe häufiger eine Chemotherapie verordnet. Bei fünf Patienten trat keine Symptomatik auf. Alle fünf Patienten hatten ein bekanntes NSCLC und wurden nach einer Bildgebung mit Verdacht auf HM in der Klinik für Neurochirurgie vorstellig. Eine postoperative Bestrahlung erhielten beide Gruppen gleich häufig.

Tabelle 6: Prognosefaktoren aller Patienten mit NSCLC bei nicht bekanntem und bekanntem Primarius.

Parameter	Alle Patienten	Primarius nicht bekannt	Primarius bekannt	p-Wert
Total	269	166 (61,7%)	103 (38,3%)	
Geschlecht				
Männlich	154 (57,2%)	91 (54,8%)	63 (61,2%)	0,314
Weiblich	115 (42,8%)	75 (45,2%)	40 (38,8%)	
Alter in Jahren				
<50	20 (7,4%)	14 (8,4%)	6 (5,8%)	0,562
50-60	102 (37,9%)	65 (39,2%)	37 (35,9%)	
>60	147 (54,6%)	87 (52,4%)	60 (58,3%)	
Tabakkonsum				
Ja	157 (58,4%)	106 (63,9%)	51 (49,5%)	0,022
Nein	112 (41,6%)	60 (36,1%)	52 (50,5%)	
KPS				
≤70	110 (40,9%)	71 (42,8%)	39 (37,9%)	0,702
80	70 (26,0%)	41 (24,7%)	29 (28,2%)	
90-100	89 (33,1%)	54 (32,5%)	35 (34,0%)	
Anzahl an HM				
1-4	230 (85,5%)	136 (81,9%)	94 (91,3%)	0,019
>4	32 (11,9%)	26 (15,7%)	6 (5,8%)	
EKM				
Ja	199 (74,0%)	134 (80,7%)	65 (63,1%)	<0,001
Nein	55 (20,4%)	21 (12,7%)	34 (33,0%)	
Symptome				
Ja	264 (98,1%)	166 (100%)	98 (95,1%)	0,008
Nein	5 (1,9%)	0 (0%)	5 (4,9%)	
Radiatio				
Ja	221 (82,2%)	136 (81,9%)	85 (82,5%)	1
Nein	48 (17,8%)	30 (18,1%)	18 (17,5%)	
Chemotherapie				
Ja	164 (61,0%)	88 (53,0%)	76 (73,8%)	<0,001
Nein	105 (39,0%)	78 (47,0%)	27 (26,2%)	
EGFR-/ALK-Status				
Positiv	6 (2,2%)	6 (3,6%)	0 (0%)	0,085
Negativ	263 (97,8%)	160 (96,4%)	103 (100%)	

Bei der Chemotherapie ließ sich bei der Subpopulation beobachten, dass Patienten mit bekanntem Primarius häufiger sowohl präoperativ (n=43) als auch kombiniert prä- und postoperativ (n=23) behandelt wurden. Patienten mit einem unbekanntem Primarius bekamen häufiger eine postoperative Chemotherapie (n=85) (vgl. Abbildung 20).

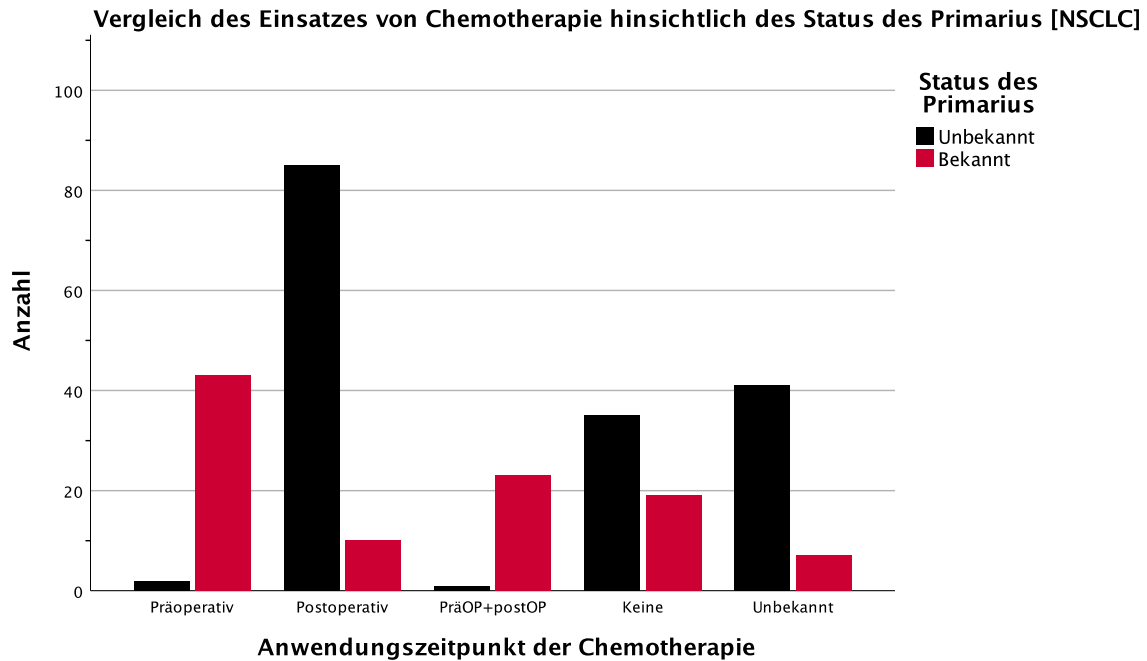


Abbildung 20: Vergleich des Anwendungszeitpunkts von Chemotherapie in Abhängigkeit vom Status des Primarius bei Patienten mit dem Primarius NSCLC.

4 Diskussion

4.1 Auswirkungen des Diagnosezeitpunkts von HM auf die mediane Überlebenszeit

4.1.1 Gesamt-Kohorte

Die Auswertung zeigte, dass Patienten mit einem bekannten Primarius (PB) eine längere Überlebenszeit nach der Resektion der symptomatischen HM aufwiesen als Patienten mit einem unbekanntem Primarius (PNB). Wie in der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 17 illustriert, lebten PB mit 36,4 Monaten im Durchschnitt gut 16 Monate länger als PNB ($p=0,001$). Der Diagnosezeitpunkt hatte anscheinend einen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten. Doch wie lässt sich diese Auffälligkeit erklären?

Eine mögliche Erklärung für die verlängerte Überlebenszeit bei PB kann die bereits im Vorhinein initiierte Systemtherapie des Primarius sein. Ebenso kann es bei PB zur einer Vorselektion im Sinne des „healthy worker“ Effekts gekommen sein. Bei diesem kommt es zu einer Stichprobenverzerrung aufgrund eines scheinbar besseren Gesundheitsstatus einer exponierten Gruppe, in diesem Fall Patienten mit einem bekannten Primarius. Diese vermeintlich bessere Fitness der Gruppe beruht darauf, dass die Patienten, um eine Systemtherapie so lange gut auszuhalten, einen höheren Gesundheitsgrad aufweisen müssen. Bei PNB hingegen wurde vorab keine Therapie im Sinne einer Prophylaxe eingeleitet, da der Primarius nicht bekannt war. Bei allen Patienten mit PNB waren die Symptome der HM der erste Grund für eine neurochirurgische sowie onkologische Abklärung. Dennoch lassen die Daten den Schluss zu, dass Patienten mit einem bereits bekannten Tumor eine bessere Prognose zu erwarten haben als Patienten, bei denen die Diagnose Krebs erst durch die HM gestellt wurde. Bisher gibt es noch keine vergleichbaren Studien, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigt haben: Beide Patientengruppen wurden bisher ohne Unterscheidung ihres Status gleichbehandelt und deren prognostizierte Überlebenszeit wurde oft nicht weiter hinterfragt. Wie sich in der Auswertung der Subgruppen zeigte, gab es teilweise drastische Unterschiede hinsichtlich der Überlebenszeit. Diese Erkenntnis ist wichtig, da der Mensch aufgrund der außerordentlichen Fortschritte der Medizin immer älter wird und somit häufiger an einem Malignom erkranken kann. Einer von 2 Menschen entwickelt im Laufe seines Lebens eine maligne Erkrankung [98], von welcher jede 10. wiederum potenziell ins Gehirn metastasieren kann [45]. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die Inzidenz stark vom Primarius abhängig ist [45]. Aus diesem Grund ist eine intensivere Betrachtung der Epidemiologie der HM von steigender Bedeutung für die Zukunft.

Weitere Ausführungen zu diesen Vermutungen lassen sich in den folgenden Unterkapiteln finden.

4.1.2 NSCLC

Die Ergebnisse der Gesamt-Kohorte ließen sich gut auf die Subgruppe der Patienten mit NSCLC als Primarius ableiten. Wie der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 18 zu entnehmen ist, ließen sich signifikante Unterschiede bezüglich des Status des Primarius erkennen: War der Primarius bekannt, lebten die Patienten mit 44,1 Monaten durchschnittlich dreimal länger als PNB (PB 44,1 Monate vs. PNB 14,6 Monate). Der p-Wert betrug $p < 0,001$. Häufiger war der Primarius zum Diagnosezeitpunkt unbekannt, nur bei einem Drittel aller Patienten mit NSCLC wusste man bei Diagnose der HM bereits den Primarius (PNB $n=166$ vs. PB $n=103$).

Das Bronchialkarzinom ist der häufigste Grund für eine krebsbezogene Todesursache weltweit [92]. In Deutschland ist das Bronchialkarzinom die zweithäufigste Neoplasie beim Mann und die dritthäufigste bei der Frau [40]. Das NSCLC macht gut 85% aller Bronchialkarzinome aus, von denen wiederum 30-50% ins Gehirn metastasieren [28,106]. Dementsprechend ist zu erwarten, dass das NSCLC als häufig auftretende Tumorentität, welche oft in das Gehirn metastasiert, als häufigster Primarius vorzufinden ist. Das NSCLC neigt zudem dazu, schnell zu metastasieren. Dadurch ist ein unbekannter Primarius bei Diagnosestellung HM häufiger möglich, als wenn der Primarius bekannt ist.

War der Primarius bekannt, überlebten Patienten mit einem NSCLC signifikant länger nach Diagnosestellung HM als Patienten mit einem nicht bekannten Primarius. Wie schon bei der Gesamtkohorte ist diese Tatsache sehr interessant, da es bis zur Fertigstellung der Arbeit noch keine vergleichbaren Daten gab. Es lohnt sich ein Blick auf die Prognosefaktoren des DS-GPA für das NSCLC sowie auf die in der zweiten Fragestellung zusätzlich berücksichtigten Faktoren, um diese neue Erkenntnis weiter zu diskutieren.

4.1.3 Karzinome des Gastrointestinaltrakts

Insgesamt hatten 76 der insgesamt 635 Patienten nachweislich ihren Primarius im Gastrointestinaltrakt. Dies schließt auch Karzinome aus dem kolorektalen Bereich mit ein. Bei 10,5% der Patienten ($n=8$) war der Primarius zum Diagnosezeitpunkt der HM nicht bekannt, bei 89,5% der Patienten ($n=68$) hingegen schon. Die mediane Überlebenszeit betrug 25,1 Monate, wobei Patienten mit einem bekannten Primarius länger lebten als Patienten mit einem nicht bekannten Primarius (PB 24,7 Monate vs. PNB 15,6 Monate; vgl. Abbildung 21). Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von 0,838 nicht signifikant.

Durch die inhomogene Verteilung innerhalb der Patienten bezüglich des Status des Primarius sowie die geringe Anzahl an Patienten innerhalb dieser Subpopulation war eine qualifizierte Beurteilung mit statistischer Aussagekraft nur sehr begrenzt möglich. Patienten mit einem bekannten Primarius lebten zwar länger, jedoch waren die Gruppen sehr ungleichmäßig verteilt, was die qualitative Aussage des statistischen Tests sehr belastete. Insbesondere das kolorektale Karzinom (CRC), welches einen großen Anteil der Karzinome im GI-Trakt als Primarius für HM ausmacht, metastasiert erst sehr spät ins Gehirn [53]. Dadurch ist der Primarius oft schon bei Diagnose der HM bekannt. Eine andere Studie kam jedoch

zu dem Schluss, dass eine frühe Fern-Metastasierung eines CRC keine schlechtere Überlebenszeit aufweist, als wenn die Metastasierung erst später passiert [66]. Eine größere Stichprobe wäre hier nötig, um eine geeignete Aussage vom Einfluss des Status des Primarius auf die Überlebenszeit treffen zu können.

4.1.4 Mammakarzinom

Bei insgesamt 12% aller Patienten ($n = 74$) konnte ein Mammakarzinom nachgewiesen werden. Von den 74 Patienten, wovon lediglich ein Patient männlich war, stand der Primarius bei 72 bereits fest, lediglich 2 Patienten wussten bei der Diagnose HM noch nichts von ihrem MC. Die mediane Überlebenszeit betrug 23,1 Monate; auch in dieser Gruppe wiesen Patienten mit einem bekannten Primarius eine längere Überlebenszeit auf: Sie lebten mit 23,5 Monaten mehr als doppelt so lange wie Patienten mit nicht bekanntem Primarius (PB 23,5 Monate vs. PNB 9,5 Monate; s. Abbildung 22). Der Logrank-Test war nicht signifikant mit $p=0,363$.

Wie in Abbildung 16 deutlich wird, war bei den meisten Patienten mit MC der Primarius bereits bekannt. Dies lässt sich damit erklären, dass das MC oft sehr lange progressfrei bleibt: Laut einer groß angelegten Studie aus Sri Lanka liegt die progressfreie 5-Jahre-Überlebenszeit bei dem MC bei gut 71% [4]. Trotz dieser Diskrepanz hinsichtlich des Status des Primarius zeigte sich keine signifikant längere Überlebenszeit bei bekanntem Primarius und somit längerem HM-freien Intervall. Dies deckt sich wiederum mit den Ergebnissen von Hulsbergen et al.: In der groß angelegten Studie zeigte sich, dass Patienten mit einem längeren HM-freien Intervall zwischen Diagnose des MC und der HM keine signifikant bessere Überlebenszeit aufwiesen als Patienten mit einem kürzeren Intervall [34]. Die hier verglichenen Intervalle von Hulsbergen et al. (<18 Monate, 18 Monate – 3 Jahre, 3-6 Jahre, >6 Jahre) konnten in dieser Arbeit nicht reproduziert werden.

Bei der Bewertung der Überlebenszeit waren hierbei dennoch die insgesamt niedrige Fallzahl der Patienten sowie die inhomogene Verteilung zu berücksichtigen, die eine aussagekräftige Analyse erschwerten. Weitere Untersuchungen mit höherer Fallzahl wären hier nötig.

4.1.5 Malignes Melanom

Bei den 52 Patienten mit malignem Melanom wussten 39 bereits von ihrem Primarius, 13 Patienten erfuhren nach der histologischen Analyse der HM von ihrem Primarius. Die mediane Überlebenszeit aller Patienten lag bei 30,7 Monaten, wobei Patienten mit einem bekannten Primarius bis zu dreimal länger lebten: 33,7 Monate (PB) vs. 9,5 Monate (PNB) (vgl. Abbildung 23). Der Unterschied war nicht signifikant, der p-Wert betrug 0,458.

Obwohl PB dreimal so lange nach Diagnosestellung lebten wie PNB, ist vermutlich die zu geringe Patientenzahl Grund für das nicht signifikante Ergebnis. Eine größer angelegte Studie mit mehr Patienten wäre nötig, um die Unterschiede in der Überlebenszeit zu validieren und die Prognosefaktoren zu vergleichen.

4.1.6 SCLC

Gut 7% aller Patienten wiesen ein SCLC auf, wobei bei 30 Patienten der Primarius unbekannt und bei 15 Patienten bekannt war. Die mediane Überlebenszeit aller Patienten lag bei 9,9 Monaten, wobei Patienten mit einem bereits diagnostizierten SCLC länger überlebten als bei unbekannter Diagnose (PB 10,9 Monate vs. PNB 8,2 Monate; vgl. Abbildung 24). Der p-Wert war nicht signifikant mit $p=0,971$.

Das SCLC gehört zu den Bronchialkarzinomen und ist mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert [36]. In den aktuellen Leitlinien zur Therapie des SCLC wird empfohlen, bereits bei Diagnosesicherung eine prophylaktische Ganzschädelbestrahlung (WBRT) durchzuführen [3]. Dies verdeutlicht, wie schnell und aggressiv das SCLC wächst und metastasiert. Autopsie-Berichten zufolge konnte bei knapp 80% aller Patienten mit SCLC posthum eine HM nachgewiesen werden [59], wobei die Daten womöglich nicht mehr aktuell sind. Auch hier würde eine größere Stichprobe zu einer besseren Validierung der Ergebnisse der Überlebenszeit sowie der Auswertung der Prognosefaktoren beitragen.

4.1.7 Nierenzellkarzinom

Insgesamt 20 Patienten erkrankten an einem RCC und entwickelten eine HM. Bei 17 Patienten war der Ursprung bereits bekannt, bei 3 Patienten erfolgte die Diagnose erst durch die HM. Die mediane Überlebenszeit aller Patienten betrug 28,0 Monate durchschnittlich, wobei Patienten mit bekanntem Primarius deutlich länger lebten (PB 32,3 Monate vs. PNB 3,6 Monate; vgl. Abbildung 25). Der p-Wert betrug 0,073 und war somit nicht signifikant. Auch hier wäre es interessant zu sehen, wie es statistisch aussehen würde, wenn beide Gruppen gleich groß wären: Bis zum Abschluss der Arbeit gibt es keinerlei Untersuchungen in dieser Richtung.

4.1.8 Fazit zur ersten Fragestellung

Aus den Kaplan-Meier-Kurven ging hervor, dass Patienten mit einem bekannten Primarius signifikant länger überlebten als Patienten mit einem unbekanntem Primarius. Dies galt sowohl für die Gesamtkohorte wie auch für die Subgruppe der Patienten mit NSCLC als Primarius. Bei den anderen Subgruppen der sechs häufigsten Primarien für HM ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Überlebenszeit feststellen. Jedoch zeichneten sich bei allen Subgruppen Trends ab, die auf eine längere Überlebenszeit bei bekanntem Primarius hindeuteten. Um geeignete Aussagen über diese Primarien treffen zu können, sind weitere Untersuchungen mit größer angelegten Studien vonnöten.

4.2 Vergleich beider Gruppen hinsichtlich GPA-Kriterien und erhaltener Therapie

Bei den untersuchten prognostischen Faktoren, die im GPA berücksichtigt werden, gab es einige Unterschiede, die in den folgenden Unterkapiteln kurz diskutiert werden. Zunächst erfolgt die Analyse der Gesamt-Kohorte, dessen Ergebnisse anschließend mit der Auswertung zu den einzelnen Subgruppen verglichen werden.

Neben den vom GPA-Score erfassten Faktoren gibt es weitere Prognose- bzw. Risikofaktoren, die mitunter den Tumorprogress bzw. die Überlebenszeit beeinflussen haben können. Diese werden im Anschluss an die etablierten Risikofaktoren und in den jeweiligen Unterkapiteln diskutiert.

4.2.1 Gesamt-Kohorte

4.2.1.1 Alter

Bezüglich des Alters zeigten sich keine statistisch signifikanten Auffälligkeiten innerhalb der beiden Gruppen. Beide Gruppen befanden sich jedoch in der prognostisch ungünstigsten Gruppe (älter als 60 Jahre).

Das Altern ist ein wesentlicher Bestandteil der Evolution. Mit dem Alter korrelierende Pathologien steigen exponentiell an, wenn die voraussichtliche Hälfte der Lebenszeit einer Spezies erreicht ist [11]. Neben der Seneszenz der Zellen kann es auch in ehemals kontrolliert proliferativen Geweben zu ungehemmtem Wachstum kommen, wie auch in Kapitel 1.3 kurz erläutert. Die Daten aus der Erhebung zeigten, dass eine Tumorerkrankung mit folgender Hirnmetastasierung auch in dieser Kohorte häufiger bei Patienten über 60 Jahre vorzufinden war.

4.2.1.2 Karnofsky-Index

Auch bei diesem prognostischen Faktor ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Jedoch wiesen beide Gruppen jeweils in über 80% der Fälle den Punktwert ≥ 70 auf, was als prognostisch günstig erachtet wird [27].

Der Karnofsky Index erfreut sich auch heute noch aufgrund seiner einfachen Erhebung und Handhabung großer Beliebtheit. Wie schon die Arbeit der Radiation Oncology Therapy Group von 1997 bewies, erwies sich ein Karnofsky-Index von ≥ 70 als prognostisch günstig und konnte eine längere Überlebenszeit voraussagen [27]. Da die Patienten aus beiden Gruppen jeweils am häufigsten diesen Wert aufwiesen, waren beide in der bestmöglichen Kategorie zu finden. Die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) empfiehlt des Weiteren einen Karnofsky-Index von >60 zur Resektion der HM [73]. Daher war es auch bei der Auswahl der Patienten für eine Operation zu erwarten, dass diese im Regelfall einen KPS von ≥ 70 aufwiesen und somit in beiden Gruppen am häufigsten vorkamen.

4.2.1.3 Anzahl der Hirnmetastasen

Bei der Analyse der Anzahl der HM ergab sich, dass Patienten mit einem bekannten Primarius häufiger eine singuläre Metastase aufwiesen (61% PB vs. 49% PNB). Gleichzeitig hatten PNB häufiger mehr als drei Metastasen im Vergleich zu PB (20% PNB vs. 13% PB; $p=0,008$). War der Primarius also bekannt, traten häufiger singuläre Metastasen auf, war der Primarius nicht bekannt, wiesen die Patienten häufiger multiple Metastasen auf. Die Anzahl der HM hat oft weitreichende Konsequenzen für die weitere Therapieplanung und Überlebenszeit.

In der Vergangenheit bedeutete das Vorhandensein von multiplen HM oft eine stark lebenszeitverkürzende Diagnose. In einer Studie der RTOG konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer singulären HM Patienten mit multiplen HM hinsichtlich der Überlebenszeit überlegen waren, wenn sie die gleiche Therapie erhielten [2]. Oft konnten nicht alle HM entweder adäquat durch die Bildgebung wie CT oder MRT erfasst werden, oder es fehlten die technischen/operativen Möglichkeiten, die zu einer möglichen Resektion geführt hätten. Daher konnte diesen Patienten meist lediglich eine palliative Ganzhirnbestrahlung bzw. supportive Therapien angeboten werden [67].

In den letzten Jahrzehnten gab es jedoch aus verschiedenen wissenschaftlichen Bereichen Bestrebungen, die Prognose von Patienten mit multiplen HM zu verbessern. Zum einen gab es neue Möglichkeiten zur besseren Darstellung der Tumorherde durch verbesserte bildgebende Verfahren. Mittels einer Diffusions-MRT-Aufnahme können HM beispielsweise nun hochauflösend in 3D-Aufnahmen dargestellt werden [37]. Diese technischen Neuerungen revolutionierten ebenso die präoperative Planung wie die intraoperative Navigation, wie in Kapitel 1.7.1 näher erläutert. Zudem wurden neue Therapien eingeführt und spezifischer an die einzelnen Primarien angepasst. Ebenso wurden bereits etablierte Therapieschemata überarbeitet und mit neuen Methoden kombiniert. Die moderne interdisziplinäre Versorgung von Patienten mit HM konnte so auch eine adäquate Versorgung gewährleisten, die noch vor zwei Jahrzehnten nicht vorstellbar gewesen wäre [43].

Trotzdem ist die Prognose eines Patienten mit multiplen HM noch immer nicht mit der eines Patienten mit einer singulären HM gleichzusetzen. Obgleich moderne Therapien die Überlebenszeit verbesserten, ist eine singuläre HM oft die prognostisch günstigste Ausgangslage [27,83]. Hier könnte auch eine Erklärung dafür zu finden sein, warum Patienten mit einem bekannten Primarius eine längere Überlebenszeit zeigten: signifikant mehr PB wiesen lediglich eine HM im Vergleich zu PNB auf ($p=0,008$, vgl. Tabelle 5).

4.2.1.4 Vorhandensein von extrakraniellen Metastasen

Die Auswertung zeigte, dass Patienten seltener Metastasen außerhalb des Kraniums aufwiesen, wenn der Primarius bekannt war. Gut 81% der PNB hatten beim Staging eine oder mehrere extrakranielle Metastasen, wohingegen knapp 63% aller PB an einer anderen Stelle außerhalb des Schädels Metastasen vorliegen hatten ($p<0,001$, vgl. Tabelle 5).

Die entscheidende Eigenschaft zur vollausgereiften Entartung eines Malignoms liegt in der Fähigkeit, das umliegende Gewebe zu infiltrieren und Abkömmlinge im restlichen Organismus anzusiedeln [23]. Die Metastasierung ist ebenso überlebenswichtig für den Tumor wie auch lebensbedrohlich für den Organismus, den sie befallen hat. Die Ausbildung von Metastasen ist in knapp 90% der Fälle die Ursache für Krebs-assoziierte Todesfälle [90]. Um eine Absiedlung erfolgreich durchzuführen, müssen sechs Schritte einer metastatischen Kaskade durchlaufen werden: Tumorzellen müssen demnach

1. die Extrazellulärmembran penetrieren,
2. in die Tumolvaskularisation eindringen,
3. den Transport in der Zirkulation überleben,
4. in das Parenchym von entfernt liegenden Organen eindringen,
5. überleben und ein Mikroenvironment schaffen, dass die Bildung von Mikrometastasen zulässt, damit
6. eine Kolonialisierung des Organs und Wachstums von Makrometastasen möglich ist [52,99].

Liegen also EKM vor, bedeutet dies für den Patienten eine Verschlechterung der Prognose. Auch hier lässt sich vermuten, dass Patienten mit einem bekannten Primarius aufgrund ihrer vorangegangenen Therapie seltener EKM entwickelten und somit als prognostisch günstiger einzuschätzen waren. Dies wiederum könnte, retrospektiv betrachtet, zu einer gesteigerten Überlebenszeit nach Exstirpation der HM beigetragen haben.

4.2.1.5 Tabakkonsum

Patienten mit einem unbekanntem Primarius rauchten signifikant häufiger als Patienten mit einem bekannten Primarius (51,1% vs. 26,1%, $p < 0,001$).

Die International Agency of Research on Cancer hat mittlerweile mehr als 50 karzinogene Stoffe im Zigarettenrauch identifizieren können [78]. Während das Rauchen als etablierter Risikofaktor für verschiedene Arten von Krebs gilt, gibt es erhebliche Unterschiede bei den Auswirkungen für die einzelnen Tumorentitäten [26]. Wie Gandini et al. in ihrer Meta-Analyse zeigen konnten, sind Patienten mit Tabakkonsum am ehesten dafür gefährdet, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken [26]. Die meisten HM haben ihren Ursprung in der Lunge begründet [57]. Auch in dieser Kohorte war nahezu bei der Hälfte aller Patienten ($n=314$, 49,5%) nachweislich die HM einem Bronchialkarzinom entsprungen, wobei jedoch PNB häufiger angaben zu rauchen. Dies könnte zu der Erklärung beitragen, warum PB länger überlebten.

Bei der Bewertung des Risikofaktors gilt es zu berücksichtigen, dass es hier zu einer Stichprobenverzerrung gekommen sein. Aufgrund der retrospektiven Erhebung kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten zum Aufnahmezeitpunkt zwar Nichtraucher waren, in der Vergangenheit jedoch geraucht hatten.

4.2.1.6 Radiatio

In beiden Gruppen erhielten gut 82% aller Patienten eine Radiatio des Kraniums prä- oder postoperativ oder kombiniert prä- und postoperativ (PNB 81,9% vs. PB 82,5%, $p=1$).

Wie schon in Kapitel 1.7.2 aufgeführt, ist die Radiatio eine wirksame Therapie und hat sich in den letzten Jahrzehnten als feste Therapiemöglichkeit bei HM etabliert. Die zuvor gängige WBRT als isolierte Therapie wurde zunehmend durch die Kombinationstherapie aus WBRT und SRS ersetzt, welche zusammen sowohl besser verträglich wie auch wirkungsvoller waren [42,63]. Sie wird insbesondere bei Patienten mit multiplen HM eingesetzt, bei welchen sich eine alleinige chirurgische Therapie nicht empfiehlt. Ein entscheidender Unterschied ließ sich bezüglich dieses Prognosefaktors in dieser Kohorte nicht erkennen, da bei einer individuell auf den Patienten abgestimmten Radiatio alle Patienten von dieser Behandlung potenziell profitieren konnten.

4.2.1.7 Chemotherapie

Wie Tabelle 5 zeigt, erhielten mehr als 70% der Patienten eine Chemotherapie, wenn der Primarius bekannt war, wohingegen nur weniger als 50% der Patienten mit unbekanntem Primarius dergleichen bekamen ($p=0,003$). Wie in Kapitel 1.7.3 jedoch bereits aufgeführt, ist die Chemotherapie mittlerweile durch zahlreiche Durchbrüche in der Forschung zu einem wichtigen Behandlungsbaustein geworden. Die Heterogenität der HM verlangt eine individualisierte Therapie mit für den Primarius spezifischen Zytostatika. Diese müssen spezielle Herausforderungen wie die Blut-Hirnschranke überwinden können, um wirksam gegen die HM vorzugehen. Warum erhielten also Patienten mit einem bekannten Primarius signifikant häufiger eine Chemotherapie als Patienten mit einem unbekanntem Primarius, wenn doch alle Patienten davon zu profitieren schienen?

Dieser scheinbare Widerspruch lässt sich erklären, indem man Abbildung 19 zu Rate zieht. In dieser lässt sich erkennen, dass PB häufiger eine isolierte präoperative (PB $n=131$ vs. PNB $n=3$) sowie kombinierte prä- und postoperative (PNB $n=101$ vs. PB $n=3$) Chemotherapie erhielten als PNB. Gleichwohl bekamen jene häufiger eine postoperative Chemotherapie als Patienten mit einem bekannten Primarius (PNB $n=120$ vs. PB $n=34$).

Grund für diese Verteilung ist, dass viele PB bereits durch ihren ursprünglichen Tumor vortherapiert sind. Bei der Erhebung des Status „Chemotherapie erhalten“ wurde zunächst nicht differenziert, wann die Zytostatika verabreicht wurden. Daher kann es hier zu einer Verfälschung der Daten gekommen sein. Insgesamt ergibt sich ein schlüssiges Muster: War der Primarius bekannt, wurden die Patienten oftmals vor Operation der HM im Rahmen ihrer ursprünglichen Erkrankung therapiert und erhielten häufiger eine präoperative und kombiniert prä- und postoperative Chemotherapie. War der Primarius hingegen noch nicht bekannt, konnte schwerlich eine Chemotherapie prophylaktisch gegeben werden, weshalb die Patienten im Anschluss an ihre Operation eine Chemotherapie angeboten bekamen.

Die Rolle der Chemotherapie zur Behandlung von HM ist noch immer nicht klar definiert. Die Blut-Hirn-Schranke war in der Vergangenheit nur schwer für Zytostatika zu überwinden. Bei einigen

Primarien jedoch wie dem NSCLC [25], dem SCLC [65] oder dem MC [7] konnte ein klinischer Nutzen nachgewiesen werden. Die Chemotherapie ist jedoch insgesamt nicht bei allen HM gleich gut wirksam. Aufgrund des sehr heterogenen Ursprungs ist eine gezielte Therapie mit Abklärung des Primarius von herausragender Bedeutung. Es verbessert nicht nur die Compliance des Patienten, sondern steigert auch die Wirksamkeit und verbessert somit die Prognose des Patienten. Insbesondere die Immuntherapie hat sich in den letzten Jahren hervor getan. Näheres dazu lässt sich in den jeweiligen Unterkapiteln der einzelnen Primarien finden.

4.2.1.8 Symptome

Wenn der Primarius bekannt war, zeigten signifikant weniger Patienten zu einer HM passende neurologische Symptome wie Epilepsien, motorische oder sensorische Paresen und Aphasien. Alle Patienten mit einem unbekanntem Primarius hingegen wiesen bei der Diagnose HM eine oder mehrere neurologische Symptome auf (PNB 100% vs. PB 94,4%, $p < 0,001$, vgl. Tabelle 5).

Zwar war der Unterschied signifikant auffällig, insgesamt zeigten jedoch nur gut 5% der PB keine Symptome zum Diagnosezeitpunkt. Einer der Gründe für die fehlende Symptomatik zum Diagnosezeitpunkt kann sein, dass PB oft einem intensiven Staging nach Sicherung des ursprünglichen Tumors unterzogen wurden. Zwar ist eine kraniale Computertomographie (cCT) oft nicht der Standard bei dem üblichen Staging-Prozedere, jedoch gibt es gelegentlich Patienten, bei denen eine zusätzliche kraniale Diagnostik von Vorteil ist: Bei Sicherung eines SCLC wird beispielsweise prophylaktisch eine WBRT durchgeführt, da es bekannt ist, dass SCLC sehr frühzeitig und aggressiv metastasiert und sich oft auch im Gehirn manifestiert [3].

Auf der anderen Seite ist eine bestehende neurologische Symptomatik initial häufig eine Indikation für ein bildgebendes Verfahren bei Verdacht auf eine raumfordernde Struktur im Schädel. Daher ist es nachvollziehbar, dass alle Patienten mit einem ihnen unbekanntem Primarius, bei denen die Diagnosesicherung mitunter durch eine HM erfolgte, neurologische Symptome aufwiesen.

4.2.1.9 Geschlecht

Die Auswertung ergab, dass signifikant mehr Patienten männlich waren, wenn der Primarius nicht bekannt war. War das Geschlecht bei bekanntem Primarius gleich verteilt, waren bei nicht bekanntem Primarius 58% der Patienten männlich ($p = 0,043$).

Das Geschlecht kann mitunter eine große Rolle bei der Entstehung von Krebs spielen. Insbesondere bei geschlechtshormonabhängigen Organen wie beispielsweise Mamma, Prostata oder Hoden führt eine Dysregulation der Hormone durch das Geschlecht zur Entartung der Gewebe [14]. Auch bei Bronchialkarzinomen, die der häufigste Ursprung einer HM sind [28,57], spielt das Geschlecht eine wichtige Rolle. So konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz für Männer, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, bis zu zweimal so hoch ist wie für Frauen [92].

In dieser Kohorte war der häufigste Primarius mit knapp 42% das NSCLC, gut die Hälfte aller Patienten hatte nachweislich ein Bronchialkarzinom (vgl. Abbildung 10). Hinzu kam, dass das NSCLC häufiger bei Patienten mit unbekanntem Primarius vorkam, als wenn der Primarius bekannt war (PNB 192 vs. PB 121). Wenn also Männer häufiger ein Bronchialkarzinom entwickeln und dieses der häufigste Ursprung in dieser Population für eine HM ist, lässt sich davon die Vermutung ableiten, dass aufgrund der Häufigkeit des NSCLC die Geschlechterverteilung zugunsten der Männer ausgeht und sich damit signifikant zu Buche schlägt.

Jedoch muss auch erwähnt werden, dass Sperduto et al. in ihrer ursprünglichen Studie zur Entwicklung des GPA klarstellten, dass das Geschlecht ihrer Auswertung zufolge keinen Einfluss auf die Prognose einer HM hat [82]. Wie dem Anhang zu entnehmen ist, ist das Geschlecht sowohl für NSCLC wie auch für SCLC nicht als Prognosefaktor gelistet (vgl. Tabelle 5). Die hier entstandene Diskrepanz zwischen aktueller Studienlage und den Ergebnissen der statistischen Auswertung kann vermutlich auf die Vorselektion der Patienten zurückgeführt werden: Während bei Sperduto et al. zunächst alle Patienten mit HM eingeschlossen wurden, konzentriert sich diese Arbeit auf die sechs häufigsten Primarien. Wie in Kapitel 4.2.2.10 näher erläutert, fand sich bei Patienten mit NSCLC kein signifikanter Unterschied des Geschlechts. Somit kann es sich bei Auswertung der Gesamtkohorte bezüglich des Geschlechts um eine Stichprobenverzerrung handeln, die es zu berücksichtigen gilt.

4.2.2 NSCLC

4.2.2.1 *Alter*

Bei dem Alter gab es keine Veränderungen bezüglich der Bewertung seitens Sperduto et al. (DS-GPA Summary). Ob der Primarius bekannt war oder nicht, machte statistisch betrachtet keinen Unterschied: In beiden Gruppen der NSCLC-Patienten waren über die Hälfte aller Patienten älter als 60 Jahre und somit in der prognostisch schlechtesten Gruppe wiederzufinden (vgl. Tabelle 6). Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen der Gesamtkohorte: Hier waren die Patienten am häufigsten über 60 Jahre alt und es fanden sich keine Unterschiede.

4.2.2.2 *Karnofsky-Index*

Bei dem KPS nahmen Sperduto et al. Änderungen vor: Als statistisch signifikant erwies sich die Aufteilung in 3 Kategorien, nämlich ≤ 70 , 80 und 90-100 (s. Tabelle 7 im Anhang). Wie in Tabelle 6 beschrieben, gibt es auch hier keine signifikanten Unterschiede bei der Verteilung beider Gruppen: Sowohl bei bekanntem wie auch nicht bekanntem Primarius ist der Score am häufigsten bei ≤ 70 , der p-Wert ist $>0,05$, im Gegensatz zur Gesamtkohorte, bei der die Patienten häufiger einen prognostisch günstigeren Score von ≥ 70 aufwiesen (s. Kapitel 4.2.1.2).

Durch die Neuerungen im DS-GPA wurde die Bewertung mittels KPS härter eingestuft. War vorher ein Wert von 70 oder mehr als positiv erachtet worden, zeigten neuere Analysen einen Vorteil der Bewertung bei Heraufsetzen der optimalen Grenzwerte [84]. Patienten mit einem NSCLC, die vorher mittels Auswertung des GPA eine bessere Prognose erhielten, fielen nun also in die schlechteste Kategorie. Nicht verändert hat sich jedoch, dass sich weiterhin kein signifikanter Unterschied bezüglich des Status des Primarius innerhalb der beiden Gruppen nachweisen ließ. Somit ließen sich auch hier die Ergebnisse der Gesamtkohorte ableiten.

4.2.2.3 *Anzahl an Hirnmetastasen*

Bei der Subgruppe der Patienten mit NSCLC zeigte sich, dass Patienten mit einem unbekanntem Primarius häufiger in der prognostisch schlechteren Gruppe unterkamen als Patienten mit bekanntem Primarius: 15,7% PNB vs. 5,8% PB, $p=0,019$ (vgl. Tabelle 6). Wichtig zu erwähnen ist hierbei, dass Sperduto et al. bei diesem Prognosefaktor für den DS-GPA bei NSCLC die Einteilung veränderten, wobei nun mehr als vier HM einen prognostischen Nachteil darstellen (s. Tabelle 7 im Anhang).

Dieser Unterschied zwischen bekanntem und unbekanntem Primarius deckte sich mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

4.2.2.4 Vorhandensein von extrakraniellen Metastasen

Patienten mit unbekanntem Primarius wiesen gegenüber Patienten mit bekanntem Primarius häufiger eine oder mehrere extrakranielle Metastasen auf, der Unterschied war stark signifikant (PNB 80,7% vs. PB 63,1%, $p < 0,001$). Wie schon in Kapitel 4.2.1.4 besprochen, sind EKM wichtig für die weitere Planung der Therapie und für das Outcome und somit für die Überlebenszeit der Patienten. Auch hier deckten sich die Ergebnisse der Patienten mit NSCLC mit denen aller Patienten.

4.2.2.5 Mutationsstatus: EGFR/ALK

Der von Sperto et al. ausgearbeiteten diagnosespezifischen GPA für das NSCLC berücksichtigt seit kurzem den Mutationsstatus von zwei wichtigen Rezeptoren, der in den histologisch aufgearbeiteten HM untersucht werden kann [87]. Sowohl der Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) als auch die Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) sind zwei wichtige Ansatzpunkte für die moderne Therapie bei Patienten mit NSCLC: Bei ca. der Hälfte aller Patienten mit NSCLC lassen sich diese sogenannten Treiber-Mutationen nachweisen [16,31,69,71]. Durch Innovationen in der Krebsforschung gibt es heutzutage zielgerichtete Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), die an diese Rezeptoren andocken und somit den Progress des NSCLC unterbinden [68]. Zwar kommt es nach einiger Zeit meist unweigerlich zu einer Resistenz gegen diese Medikamente, der Patient profitiert jedoch von einer gesteigerten Lebensqualität sowie einer verlängerten Überlebenszeit [68]. Das Vorhandensein eines oder beider Rezeptoren bedeutet dementsprechend einen günstigeren Verlauf für die weitere Behandlung nach der Operation.

In dieser Population von Patienten mit NSCLC ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit bekanntem oder unbekanntem Primarius feststellen. Lediglich bei 6 von 269 wurden diese Mutationen nachgewiesen ($p=0,085$, vgl. Tabelle 6). Hier ergab sich eine deutliche Diskrepanz zwischen den oben erwähnten 50% für einen positiven Mutationsstatus aus der Literatur und der hier vorliegenden Quote von 2%.

Eine Limitation bei Bewertung dieses Faktors war auf jeden Fall, dass der Mutationsstatus zu Beginn der Datenerhebung im Jahr 2007 noch nicht standardmäßig am Universitätsklinikum des Saarlandes untersucht und erst spät ins Standardprozedere für HM aufgenommen wurde. Durch intensive Forschung und letztendlich durch die Etablierung der Therapie von metastasiertem NSCLC mit TKI erlangte die Erkenntnis über den EGFR/ALK-Mutationsstatus immer mehr an Bedeutung. Hier zeigt sich eine Limitation bei der Beurteilung des Mutationsstatus in Bezug auf den Status des Primarius, die es zu berücksichtigen gilt. Weitere Analysen mit größeren Patientenzahlen sowie gut dokumentiertem Mutationsstatus wären hier vonnöten.

Ähnlich verhielt es sich mit einem weiteren wichtigen Zellrezeptor, dem Programmed Cell Death Protein 1 Receptor, kurz PD-1. Die T-Zell-Immunität ist entscheidend für unseren Körper zur Abwehr von pathogenen/abnormalen Zellen wie auch Krebs-Zellen [107]. Bei einer Überaktivierung von T-

Zellen würden auch normale/physiologische Zellen attackiert werden [64]. Um diese Autoimmunreaktion zu verhindern, besitzen Zellen koinhibitorische Immun-Checkpoint-Inhibitoren, wie beispielsweise das Protein Programmed Death 1, kurz PD-1 mit seinem Liganden PD-L1 [24]. Mit diesem signalisieren gesunde Zellen dem Immunsystem, dass sie keine Gefahr darstellen und die T-Zellen wiederum von ihrer Apoptose abweichen. Krebszellen wie das NSCLC nutzen diesen immunologischen Checkpoint aus, indem sie PD-L1 überexprimieren und so den zytotoxischen T-Zellen entfliehen können [24].

Durch die Entwicklung neuer Immuntherapien kann die Ausbreitung von Tumorzellen unterbunden bzw. verringert werden. Patienten mit einem positiven Ergebnis für diesen Rezeptor profitieren demnach von einer Immuntherapie mit beispielsweise Pembrolizumab und bekommen eine längere Überlebenszeit prognostiziert. Auch hier wurde der Mutationsstatus erst bei sehr wenigen Patienten erhoben. Eine größer angelegte Studie mit gut dokumentiertem Mutationsstatus wäre wünschenswert.

4.2.2.6 Tabakkonsum

Der Konsum von Tabak, insbesondere der durch Zigaretten führt zu einem deutlich gesteigerten Krebsrisiko. Wie schon in Kapitel 4.2.1.5 angedeutet, ist der Zigarettenrauch insbesondere für Organe schädlich, die in direktem Kontakt zu diesem stehen. So sind die Mundhöhle, der Pharynx oder in diesem Fall die Lunge wesentlich anfälliger für eine Entartung bei Rauchern wie das Pankreas oder die Leber [26].

Bei den Patienten mit NSCLC lag ein signifikanter Unterschied bezüglich des Raucherstatus vor: war der Primarius nicht bekannt, rauchten die Patienten häufiger (PNB 63,9% vs. PB 49,5%, $p=0,022$, vgl. Tabelle 6). Dieses Ergebnis deckte sich mit den Ergebnissen der Gesamtkohorte, bei welcher auch Patienten mit unbekanntem Primarius häufiger rauchten. Jedoch ist auch hier auf einen möglichen Bias hinzuweisen, da es retrospektiv nicht möglich war, den Raucherstatus einwandfrei zu erheben.

4.2.2.7 Radiatio

Beide Gruppen mit dem Primarius NSCLC erhielten gleich häufig eine Bestrahlung des Gebiets beziehungsweise des gesamten Kраниums. Über 80% der Patienten mit bekanntem und nicht bekanntem Primarius wurden bestrahlt, der p-Wert war nicht signifikant (vgl. Tabelle 6).

Die Radiatio ist ein wichtiger Baustein in der Therapie von Krebserkrankungen und kann sowohl prä- wie auch postoperativ, zur Nachsorge wie auch zur palliativen Therapie eingesetzt werden.

Auch bei der Gesamtpopulation gab es keinen nachweisbaren Zusammenhang zwischen der Auswahl zur Radiatio und dem Status des Primarius. Die Ergebnisse waren gleich: Beide Patientengruppen waren gleich gut für eine Bestrahlung des Kраниums und der HM geeignet.

4.2.2.8 Chemotherapie

Auch bei diesem Risikofaktor verhält es sich parallel zur Gesamtkohorte: War der Primarius bekannt, bekamen 73,8% der Patienten eine Chemotherapie angeboten, häufiger also als Patienten mit unbekanntem Primarius (bei diesen waren es nur 53,0%). Der p-Wert war stark signifikant mit $p < 0,001$ (vgl. Tabelle 6). Wie schon in Kapitel 4.2.1.7 ausführlich erläutert, beruht diese Aussage vermutlich auf einer verfälschten Datenerhebung und kann somit vernachlässigt werden. Wie auch bei der Gesamtpopulation ist die ungleichmäßige Verteilung der Patienten mit NSCLC mit einem Blick auf Abbildung 20 zu erklären. Auch hier bekamen Patienten mit bekanntem Primarius häufiger präoperativ sowie prä- und postoperativ eine Chemotherapie, während Patienten mit einem nicht bekannten Primarius häufiger postoperativ behandelt wurden.

4.2.2.9 Symptome

Bei Patienten mit NSCLC zeigten alle Patienten mit einem unbekanntem Primarius eine neurologische Symptomatik, bei knapp 5% der Patienten mit bekanntem Primarius war dies nicht der Fall. Der p-Wert war signifikant bei $p = 0,008$ (vgl. Tabelle 6).

Auch bei der Gesamtpopulation verhielt es sich ähnlich. Bei bekanntem Primarius wurde bei einigen wenigen Patienten ($n=21$; 5,6%; vgl. Tabelle 6) keine Symptomatik bei Diagnosestellung HM festgestellt. Dies lässt sich jedoch dadurch erklären, dass diese Patienten vermutlich im Rahmen ihres Staging in der Nachsorge auffielen. Näheres dazu in Kapitel 4.2.1.8.

4.2.2.10 Geschlecht

Bei Untersuchung des Geschlechts bei Patienten mit NSCLC zeigte sich im Gegensatz zur Gesamtstichprobe kein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen bekanntem und unbekanntem Primarius. Sowohl bei PNB wie auch bei PB waren häufiger Männer an einem NSCLC erkrankt, wenngleich häufiger bei bekanntem Primarius (PB 61,2% vs. PNB 54,8%; vgl. Tabelle 6).

Wie schon in Kapitel 4.2.1.9 aufgezeigt, hat das Geschlecht laut Sperduto et al. keinen Einfluss auf die Prognose der HM: Dies gilt sowohl für den unspezifischen GPA [82] wie auch für den spezifischen GPA für das NSCLC [84].

In der ursprünglichen Arbeit von Sperduto et al. wurden alle Patienten mit einer HM eingeschlossen, in dieser Population hingegen wurden nur Patienten mit den sechs häufigsten Primarien berücksichtigt. Somit kann es sich hier um einen Selektions-Bias handeln. Die Ergebnisse der Subpopulation decken sich hingegen mit den Ergebnissen aus der Studie, die Sperduto 2016 veröffentlichte: Das Geschlecht wurde weiterhin nicht als prognostisch relevant eingestuft, dafür jedoch der Mutationsstatus von BRAF und ALK, die bereits in Kapitel 4.2.2.5 mit Blick auf die neuen Chancen der Immuntherapie behandelt wurden. Für eine weitere Abklärung dieser Unstimmigkeit wäre die Untersuchung einer größeren Stichprobe vonnöten.

4.2.3 Karzinome des Gastrointestinaltrakts

Für diese Subkohorte gab es neben den etablierten Kategorien KPS, EKM, Anzahl HM und dem Alter keine neuen Prognosefaktoren, wenngleich diese für den entsprechenden Subtyp angepasst wurden (s. Tabelle 8). Wie schon in Kapitel 4.1.3 näher erläutert, lohnte sich eine statistische Analyse aufgrund der zu geringen Aussagekraft durch die niedrige Patientenzahl nicht.

4.2.4 Mammakarzinom

Die bereits etablierten Prognosefaktoren wie der KPS, das Alter, die Anzahl der HM sowie das Vorhandensein von EKM wurden für das MC angepasst (vgl. Tabelle 9). Außerdem zeigte sich durch weitere Analysen seitens Sperduto et al., dass vor allem den auf den HM befindlichen Hormonrezeptoren (Östrogen, Progesteron sowie HER2) eine wesentliche prognostische Bedeutung beigemessen werden kann [88]. Durch die Identifizierung der Hormonrezeptoren können spezifische Immun- beziehungsweise Anti-Hormontherapien angeboten werden, was im Falle einer positiven Testung dieser Rezeptoren an der HM zu einer Verbesserung der Prognose führt [70,89]. Insbesondere bei Diskrepanzen bezüglich des Hormon-Rezeptorstatus zwischen Primarius und HM (insbesondere bei rezeptornegativem Primarius und -positiver HM) sind die Rezeptoren eine verpasste Gelegenheit zur gezielten Therapie der der HM [89]. Aufgrund der Inhomogenität und der zu geringen Stichprobe an Patienten mit MC war eine Analyse der relevanten Prognosefaktoren nicht möglich.

4.2.5 Malignes Melanom

Für diesen Primarius wurden die vier bekannten Prognosefaktoren (KPS, EKM, Anzahl HM, Alter) aus dem GPA übernommen und angepasst (s. Tabelle 10). Hinzugefügt wurde der BRAF-Mutationsstatus: Bei B-Raf handelt es sich um ein Proto-Onkogen, welches bei Entartung einen permanenten Wachstumsbefehl an die Melanozyten mittels des MAPK-Pathway sendet [15,18,72]. Durch moderne Immuntherapie ist es möglich, BRAF zu inhibieren und so den Progress aufzuhalten. Patienten mit einem positiven BRAF-Status haben dementsprechend auch eine gesteigerte Überlebenszeit [41]. Des Weiteren zeigten sich Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab oder Pembrolizumab sehr wirksam gegenüber metastasierten MM [33]. In dieser Kohorte war die Anzahl der Patienten jedoch zu gering, um eine aussagekräftige Analyse durchzuführen.

4.2.6 SCLC

Für das SCLC blieben die bereits etablierten Risikofaktoren wie Alter, EKM, Anzahl der HM sowie KPS bestehen, einige Faktoren wurden entsprechend angepasst (s. Tabelle 11) [64]. Aufgrund der zu geringen Fallzahl war eine statistische Auswertung der Risikofaktoren bezüglich der Verteilung auf die beiden Gruppen PB vs. PNB nicht möglich.

4.2.7 Nierenzellkarzinom

Wie in Tabelle 12 angegeben, sind für das RCC nur noch drei der etablierten Risikofaktoren zur Einschätzung der Überlebenszeit von Relevanz: KPS, Anzahl der HM und EKM. Das Alter spielt keine prognostische Rolle mehr. Neu hinzugekommen ist der Hämoglobinwert des Patienten. Wie Sperduto et al. in ihrer Arbeit aus 2017 feststellten, erwies sich der Hämoglobinwert als prognostischer Faktor für das Abschätzen der Überlebenszeit [85,86]. Die Erkenntnis über die Korrelation zwischen Hämoglobin und der OST bei Patienten mit RCC stammte wiederum aus einer Meta-Analyse von Motzer et al. [56]. Eine Auswertung der einzelnen Prognosefaktoren sowie der vorher bei der Gesamt-Kohorte getesteten Prognose- und Risikofaktoren war auch hier aufgrund der zu geringen Patientenzahl nicht möglich. Eine größere Studie zur Überprüfung der Ergebnisse sowie Auswertung der Prognosefaktoren könnte genauere Erkenntnisse ergeben.

4.2.8 Fazit zur zweiten Fragestellung

Die Untersuchung der Gesamt-Kohorte bezüglich der etablierten GPA-Kriterien (Alter, Anzahl HM, KPS-Score, extrakranielle Metastasen) ergab, dass Patienten mit einem bekannten Primarius im Durchschnitt eine bessere Prognose attestiert bekamen: PB hatten signifikant seltener EKM und weniger HM. Gleichwohl gab es keine Unterschiede beim Alter und beim KPS zwischen beiden Gruppen, was jedoch durch die Auswahlkriterien für eine mögliche Resektion einer oder mehrerer HM zu erklären ist. Des Weiteren waren PB häufiger Nichtraucher und zeigten seltener HM-spezifische neurologische Symptome, was beides als positive Prognosefaktoren angesehen werden können.

Bei der näheren Untersuchung der angeschlossenen Therapie fiel auf, dass PB signifikant häufiger eine Chemotherapie erhielten, diese jedoch meist präoperativ. Hier zeigte sich eine Limitation der Arbeit, da PB oft bereits im Rahmen ihrer Primärerkrankung eine Systemtherapie erhielten und somit die Angaben zur Therapie nach Resektion der HM verfälschten. Bei der Radiatio gab es keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Nach Unterteilung der Gesamt-Kohorte in die sechs häufigsten Subgruppen zeigte lediglich die Gruppe der Patienten mit NSCLC die benötigte statistische Power zur näheren Untersuchung. Die anderen Subgruppen konnten aufgrund ihrer zu geringen Fallzahlen nicht weiter analysiert werden. Bei den Patienten mit NSCLC ließen sich die Ergebnisse der Gesamt-Kohorte reproduzieren: war der Primarius bekannt, erzielten die Patienten eine bessere Prognose über den DS-GPA-Score. Auch hier hatten PB seltener EKM und weniger HM. Der KPS und das Alter waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Des Weiteren rauchten PB signifikant seltener als PNB und zeigten seltener neurologische Symptome bei der Diagnose der HM.

Auch bei der angeschlossenen Therapie zeigte sich, dass PB häufiger eine Chemotherapie erhielten, diese jedoch oft im Rahmen ihrer Primärerkrankung bereits Monate bis Jahre vor Diagnose der HM durchgeführt wurde. Bei der Radiatio gab es auch hier keine signifikanten Unterschiede.

4.3 Limitationen

Eine Limitation der Arbeit lag in der retrospektiven sowie unizentrischen Datenerhebung. Das so entstehende Selektions-Bias war daher unvermeidlich. Des Weiteren waren die Patienten bezüglich ihres Status des Primarius sowohl in der Gesamtkohorte wie auch in den einzelnen Untergruppen inhomogen auf die beiden Gruppen (PNB vs. PB) verteilt. Nicht alle Patienten erhielten die gleiche Therapie, da diese individuell abgestimmt werden musste. Bei Einsatz von Chemotherapie beispielsweise konnten Timing, Typ oder Kombination der Zytostatika variieren. Wie in den Unterkapiteln zu den einzelnen Primarien bereits erläutert, gab es große Unterschiede bei der sich postoperativ anschließenden Systemtherapie mit Blick auf bestimmte Tumormarker und -zielstrukturen (s. bspw. Kapitel 4.2.2.5).

Hinzu kam, dass Patienten mit einem bekannten Primarius sich bereits oft in Therapie befanden. Bei dieser Patientengruppe handelte es sich um eine vorselektierte Gruppe, da bei vielen Patienten bereits eine präoperative, den Primarius behandelnde Therapie durchgeführt wurde. Dies gilt es bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Bei den Anteilen der einzelnen Primarien an den HM zeigten sich ungleiche Verteilungen. Aufgrund dessen war die Beurteilung der einzelnen Subgruppen mit Ausnahme der Patienten mit NSCLC durch die kleinen Kohorten eingeschränkt möglich. Es sind größere, eventuell multizentrische Studien vonnöten, um die Ergebnisse dieser Arbeit zu validieren.

4.4 Fazit

Mit Stephen Pagets Arbeit zum Wachstumsverhalten von Mammakarzinomen und seinem Postulat zum Metastasierungsprozess wurde ein neuer Weg zur Behandlung von Metastasen begründet. Gut 130 Jahre später hat sich viel getan in der Hirnmetastasenforschung, obgleich auch viele Fragen und Tatsachen weiterhin ungeklärt und unerrückbar sind. Hirnmetastasen sind noch immer die häufigste intrakranielle Neoplasie beim Menschen. In der Vergangenheit ging die Diagnose einer HM oft mit einer sehr schlechten Prognose einher. Aufgrund der verlängerten Überlebenszeit durch neue, innovative Therapieverfahren wird die Inzidenz der Hirnmetastasen weiter zunehmen. Ein besseres Verständnis der Epidemiologie sowie der Prognoseabschätzung ermöglicht bessere Behandlungsmöglichkeiten und dadurch eine besser zugeschnittene Therapie für jeden einzelnen. Sowohl bei der Behandlung der HM wie auch bei der Therapie der Grunderkrankung gab es auf den Gebieten der Onkologie, der Radiologie und der Neurochirurgie Durchbrüche, die eine auf den Patienten individuell abgestimmte Therapie ermöglichten. Auch die Prognostizierung des Krankheitsverlaufs wurde durch den von Sperduto et al. erarbeiteten Index, den GPA vorangetrieben. Neben den etablierten prognostischen Faktoren wie dem Alter, der Anzahl an HM, dem Vorhandensein von extrakraniellen Metastasen und dem Karnofsky-Index zeigte sich auch der Zeitpunkt der Diagnose einer HM in Bezug auf den Primarius als wichtiger Faktor zur Abschätzung der Überlebenszeit: Patienten mit bereits bekanntem Primarius überlebten wesentlich länger als Patienten mit nicht bekanntem Primarius. Zudem ließen sich Patienten mit einem bekannten Primarius bei den etablierten Risikofaktoren signifikant häufiger in die jeweils bessere Kategorie einordnen: Sie wiesen weniger HM und EKM auf, rauchten seltener und zeigten seltener eine HM-spezifische Symptomatik bei der Diagnostik der HM. Dieser Trend ließ sich auch in der größten Subgruppe der Patienten mit NSCLC nachweisen, wenngleich bei den anderen fünf häufigsten Ursprüngen einer HM (MM, MC, RCC, SCLC sowie Karzinome aus dem GI-Trakt) aufgrund der im Verhältnis kleinen Patientenzahl kein signifikanter Unterschied festzustellen war. Idealerweise sollte dies in Studien mit größeren Populationen reevaluiert werden.

Der Mensch wird heute aufgrund modernster Medizin immer älter, jeder 5. Mensch entwickelt im Laufe seines Lebens eine maligne Erkrankung, die potenziell ins Gehirn metastasieren kann. Aus diesem Grund ist eine intensivere Betrachtung der Epidemiologie der HM von zunehmender Bedeutung. In Bezug auf Paget stellt sich nun nicht mehr die Frage, ob die Tumorzellen auf ein passendes Milieu treffen, sondern vielmehr, wann dies in Zusammenhang zur Grunderkrankung passiert. Wenngleich der Status eines Primarius nicht durch äußere Einflüsse veränderbar ist, so ist die simple Frage, ob der Patient bereits eine maligne Vorerkrankung gehabt habe, bei Verdacht auf eine HM wichtig und sollte in Zukunft häufiger bei Abschätzung der Überlebenszeit berücksichtigt werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Alvarez-Buylla A, Garcí'a-Verdugo JMG-V (2002) Neurogenesis in Adult Subventricular Zone. *J Neurosci* 22:629–634
2. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary J-P, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ (2004) Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363:1665–72
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) (2018) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. 1–658
4. Balawardena J, Skandarajah T, Rathnayake W, Joseph N (2020) Breast Cancer Survival in Sri Lanka. *JCO Glob Oncol* 589–599
5. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE (2004) Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 22:2865–2872
6. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ (1993) Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 79:210–216
7. Boogerd W, Dalesio O, Bais EM, Van Der Sande JJ (1992) Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer* 69:972–980
8. Brown PD, Jaeckle K, Ballman K V., Farace E, Cerhan JH, Keith Anderson S, Carrero XW, Barker FG, Deming R, Burri SH, Ménard C, Chung C, Stieber VW, Pollock BE, Galanis E, Buckner JC, Asher AL (2016) Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 316:401–409
9. Brown PD, Ahluwalia MS, Khan OH, Asher AL, Wefel JS, Gondi V (2018) Whole-brain radiotherapy for brain metastases: Evolution or revolution? *J Clin Oncol* 36:483–491
10. Busch SA, Horn KP, Cuascut FX, Hawthorne AL, Bai L, Miller RH, Silver J (2010) Adult NG2+cells are permissive to neurite outgrowth and stabilize sensory axons during macrophage-induced axonal dieback after spinal cord injury. *J Neurosci* 30:255–265
11. Campisi J (2013) Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu Rev Physiol* 75:685–705
12. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, Arbuckle RB, Swint JM, Shiu AS, Maor MH, Meyers CA (2009) Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 10:1037–1044
13. Chao J -H, Phillips R, Nickson JJ (1954) Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer* 7:682–689

14. Costa AR, Lança de Oliveira M, Cruz I, Gonçalves I, Cascalheira JF, Santos CRA (2020) The Sex Bias of Cancer. *Trends Endocrinol Metab* 31:785–799
15. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JWC, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA (2002) Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417:949–954
16. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, Sougnez C, Greulich H, Muzny DM, Morgan MB, Fulton L, Fulton RS, Zhang Q, Wendl MC, Lawrence MS, Larson DE, Chen K, Dooling DJ, Sabo A, Hawes AC, Shen H, Jhangiani SN, Lewis LR, Hall O, Zhu Y, Mathew T, Ren Y, Yao J, Scherer SE, Clerc K, Metcalf GA, Ng B, Milosavljevic A, Gonzalez-Garay ML, Osborne JR, Meyer R, Shi X, Tang Y, Koboldt DC, Lin L, Abbott R, Miner TL, Pohl C, Fewell G, Haipiek C, Schmidt H, Dunford-Shore BH, Kraja A, Crosby SD, Sawyer CS, Vickery T, Sander S, Robinson J, Winckler W, Baldwin J, Chirieac LR, Dutt A, Fennell T, Hanna M, Johnson BE, Onofrio RC, Thomas RK, Tonon G, Weir BA, Zhao X, Ziaugra L, Zody MC, Giordano T, Orringer MB, Roth JA, Spitz MR, Wistuba II, Ozenberger B, Good PJ, Chang AC, Beer DG, Watson MA, Ladanyi M, Broderick S, Yoshizawa A, Travis WD, Pao W, Province MA, Weinstock GM, Varmus HE, Gabriel SB, Lander ES, Gibbs RA, Meyerson M, Wilson RK (2008) Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* 455:1069–1075
17. Ewing J (1928) *Neoplastic diseases. A treatise on tumors.*
18. Fecher LA, Amaravadi RK, Flaherty KT (2008) The MAPK pathway in melanoma. *Curr Opin Oncol* 20:183–189
19. Feigl G, Tatagiba M (2011) Navigation in der Neurochirurgie. *Op-Journal* 27:118–122
20. Fidler IJ, Kripke ML (1977) Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor. *Science* (80-) 197:893–895
21. Fisher B, Fisher ER (1967) The Organ Distribution of Disseminated 51Cr-labeled Tumor Cells. *Cancer Res* 27:412–420
22. Forquer JA, Harkenrider M, Fakiris AJ, Timmerman RD, Cavaliere R, Henderson MA, Lo SS (2007) Brain metastasis from non-seminomatous germ cell tumor of the testis. *Expert Rev Anticancer Ther* 7:1567–1580
23. Fouad YA, Aanei C (2017) Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res* 7:1016–1036
24. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH (2010) The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev* 236:219–242
25. Fujita A, Fukuoka S, Takabatake H, Tagaki S, Sekine K (2000) Combination chemotherapy of cisplatin, ifosfamide, and irinotecan with rhG-CSF support in patients with brain metastases from

- non-small cell lung cancer. *Oncology* 59:291–295
26. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P (2008) Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 122:155–164
 27. Gaspar LE (1997) RECURSIVE PARTITIONING ANALYSIS (RPA) OF PROGNOSTIC FACTORS IN THREE RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP (RTOG) BRAIN METASTASES TRIALS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:745–751
 28. Gavrilovic IT, Posner JB (2005) Brain metastases: Epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol* 75:5–14
 29. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Gilles Romieu C, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D (2006) Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer Abstract. URL: www.nejm.org
 30. Golden DW, Lamborn KR, McDermott MW, Kunwar S, Wara WM, Nakamura JL, Sneed PK (2018) Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site. *J Neurosurg* 109:77–86
 31. Harrison PT, Vyse S, Huang PH (2020) Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. *Semin Cancer Biol* 61:167–179
 32. Hart IR, Fidler IJ (1980) Role of organ selectivity in the determination of metastatic patterns of b16 melanoma. *Cancer Res* 40:2281–2287
 33. Huang AC, Zappasodi R (2022) A decade of checkpoint blockade immunotherapy in melanoma: understanding the molecular basis for immune sensitivity and resistance. *Nat Immunol* 23:660–670
 34. Hulsbergen AFC, Lamba N, Claes A, Kavouridis VK, Lin NU, Smith TR, Verhoeff JJC, Broekman MLD (2019) Prognostic Value of Brain Metastasis-Free Interval in Patients with Breast Cancer Brain Metastases. *World Neurosurg* 128:e157–e164
 35. I.J.Fidler (1973) Selection of Successive Tumor Lines for Metastasis. *Nat New Biol* 242:148–149
 36. Jackman DM, Johnson BE (2005) Small-cell lung cancer. *Lancet* 366:1385–1396
 37. Jeurissen B, Descoteaux M, Mori S, Leemans A (2019) Diffusion MRI fiber tractography of the brain. *NMR Biomed* 32:1–22
 38. Kaal ECA, Niël CGJH, Vecht CJ (2005) Therapeutic management of brain metastasis. *Lancet Neurol* 4:289–298
 39. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH (1948) The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1:634–656
 40. Katalinic A (2018) Krebs in Deutschland für 2017/2018. Robert Koch Inst
 41. Kim A, Cohen M s. (2018) The discovery of vemurafenib for the treatment of BRAF-mutated

- metastatic melanoma. *Physiol Behav* 176:139–148
42. Kondziolka D, Patel A, Lunsford D, Kassam A, Flickinger J (2000) Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastasis. *Cancer Radiother* 4:90–91
 43. Kotecha R, Gondi V, Ahluwalia MS, Brastianos PK, Mehta MP (2018) Recent advances in managing brain metastasis. *F1000Research* 7:
 44. Krieg SM, Lioumis P, Mäkelä JP, Wilenius J, Karhu J, Hannula H, Savolainen P, Lucas CW, Seidel K, Laakso A, Islam M, Vaalto S, Lehtinen H, Vitikainen AM, Tarapore PE, Picht T (2017) Protocol for motor and language mapping by navigated TMS in patients and healthy volunteers; workshop report. *Acta Neurochir (Wien)* 159:1187–1195
 45. Lamba N, Wen PY, Aizer AA (2021) Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease. *Neuro Oncol* 23:1447–1456
 46. Langley RR, Fidler IJ (2013) The biology of brain metastasis. *Clin Chem* 59:180–189
 47. Lauder JM (1993) Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers. *Trends Neurosci* 16:233–240
 48. Lima CMR, Chiappori A (2003) Treatment of relapsed small-cell lung cancer - A focus on the evolving role of topotecan. *Lung Cancer* 40:229–236
 49. Lin NU, Carey LA, Liu MC, Younger J, Come SE, Ewend M, Harris GJ, Bullitt E, Van Den Abbeele AD, Henson JW, Li X, Gelman R, Burstein HJ, Kasparian E, Kirsch DG, Crawford A, Hochberg F, Winer EP (2008) Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 26:1993–1999
 50. Lu B, Pang PT, Woo NH (2005) The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci* 6:603–614
 51. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA, Departments of Medicine TJJ T, General M (2004) Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. URL: www.nejm.org
 52. Massagué J, Obenauf AC (2016) Metastatic colonization by circulating tumour cells. *Nature* 529:298–306
 53. Michl M, Thurmaier J, Schubert-Fritschle G, Wiedemann M, Laubender RP, Nüssler NC, Ruppert R, Kleeff J, Schepp W, Reuter C, Löhe F, Karthaus M, Neumann J, Kirchner T, Engel J, Heinemann V (2015) Brain Metastasis in Colorectal Cancer Patients: Survival and Analysis of Prognostic Factors. *Clin Colorectal Cancer* 14:281–290
 54. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang J-J, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M (2009) Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in

- Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361:947–957
55. Morrison BM, Lee Y, Rothstein JD (2013) Oligodendroglia metabolically support axons and maintain structural integrity. *Trends Cell Biol* 23:644–651
 56. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M (2002) Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 20:289–296
 57. Nayak L, Lee EQ, Wen PY (2012) Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep* 14:48–54
 58. Neman J, de Vellis J (2012) A method for deriving homogenous population of oligodendrocytes from mouse embryonic stem cells. *Dev Neurobiol* 72:777–788
 59. Nugent JL, Bunn PA, Matthews MJ, Ihde DC, Cohen MH, Gazdar A MJ (1978) CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer* 44:1885–93
 60. Ota Y, Zanetti AT, Hallock RM (2013) The role of astrocytes in the regulation of synaptic plasticity and memory formation. *Neural Plast* 2013:
 61. Paget S (1889) Secondary Growths in Cancer of Breast. *Lancet* 7:571–573
 62. Pascual O, Casper K (2005) Astrocytic Purinergic Signaling Coordinates Synaptic Networks. *Science* (80-) 310:113–116
 63. Patil CG, Pricola K, Sarmiento JM, Garg SK, Bryant A, Black KL (2017) Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2017:
 64. Paul W Sperduto 1 , Brian De 2 , Jing Li 2 , David Carpenter 3 , John Kirkpatrick 3 , Michael Milligan 4 , Helen A Shih 4 , Tugce Kutuk 5 , Rupesh Kotecha 5 , Hajime Higaki 6 , Manami Otsuka 7 , Hidefumi Aoyama 8 , Malie Bourgoin 9 , David Roberge 9 , Sal MPM 5 (2022) 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. *Int J Radiat Oncol* 114:60–74
 65. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EE, Groen HJM, Karnicka H, Lewinski T, Van Meerbeeck J, Clerico M, Gregor A, Curran D, Salmoud T, Kirkpatrick A, Giaccone G (2000) Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: Comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy - A phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 18:3400–3408
 66. Rahbari NN, Carr PR, Jansen L, Chang-Claude J, Weitz J, Hoffmeister M, Brenner H (2019) Time of Metastasis and Outcome in Colorectal Cancer. *Ann Surg* 269:494–502
 67. Raizer J, Abrey L (1996) Brain metastases. Kluwer Academic Publishers
 68. Remon J, Steuer CE, Ramalingam SS, Felip E (2018) Osimertinib and other third-generation EGFR TKI in EGFR-mutant NSCLC patients. *Ann Oncol* 29:i20–i27
 69. Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, Nardone J, Lee K, Reeves C, Li Y, Hu

- Y, Tan Z, Stokes M, Sullivan L, Mitchell J, Wetzel R, MacNeill J, Ren JM, Yuan J, Bakalarski CE, Villen J, Kornhauser JM, Smith B, Li D, Zhou X, Gygi SP, Gu TL, Polakiewicz RD, Rush J, Comb MJ (2007) Global Survey of Phosphotyrosine Signaling Identifies Oncogenic Kinases in Lung Cancer. *Cell* 131:1190–1203
70. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, Shparyk Y, Cardona-Huerta S, Cheung KL, Philco-Salas MJ, Ruiz-Borrego M, Shao Z, Noguchi S, Rowbottom J, Stuart M, Grinsted LM, Fazal M, Ellis MJ (2016) Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 388:2997–3005
 71. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C (2009) Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *N Engl J Med* 361:958–967
 72. Roskoski R (2010) RAF protein-serine/threonine kinases: Structure and regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 399:313–317
 73. Schackert G Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie: Neurochirurgische Therapie der Hirnmetastasen. URL: <https://www.dgnc.de/gesellschaft/fuer-patienten/hirnmetastasen/>
 74. Schackert G, Fidler IJ (1988) Development of in vivo models for studies of brain metastasis. *Int J Cancer* 41:589–594
 75. Schucht P, Seidel K, Beck J, Murek M, Jilch A, Wiest R, Fung C, Raabe A (2014) Intraoperative monopolar mapping during 5-ALA-guided resections of glioblastomas adjacent to motor eloquent areas: Evaluation of resection rates and neurological outcome. *Neurosurg Focus* 37:1–8
 76. Shaffrey ME, Mut M, Asher AL, Burri SH, Chahlavi A, Chang SM, Farace E, Fiveash JB, Hentschel SJ, Lang FF, Lope MBS, Markert JM, Shiff D, Siomin V, Tatter SB, Vogelbaum MA (2004) Brain metastases. *Curr Probl Surg* 41:665–741
 77. Smedby KE, Brandt L, Bäcklund ML, Blomqvist P (2009) Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer* 101:1919–1924
 78. Smith CJ, Perfetti TA, Rumple MA, Rodgman A, Doolittle DJ (2001) “IARC Group 2B carcinogens” reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol* 39:183–205
 79. Soffietti R, Rudà R, Trevisan E (2008) Brain metastases: Current management and new developments. *Curr Opin Oncol* 20:676–684
 80. Sofroniew M V., Vinters H V. (2010) Astrocytes: Biology and pathology. *Acta Neuropathol* 119:7–35
 81. Soliman H, Das S, Larson DA, Sahgal A (2016) Stereotactic radiosurgery (SRS) in the modern management of patients with brain metastases. *Oncotarget* 7:12318–12330
 82. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W (2008) A New Prognostic Index and Comparison to Three Other Indices for Patients With Brain Metastases: An Analysis of 1,960 Patients in the RTOG Database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:510–514

83. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih H, Kirkpatrick J, Schwer A, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely J, Sperduto CM, Mehta M (2010) Diagnosis-Specific Prognostic Factors, Indexes, and Treatment Outcomes for Patients With Newly Diagnosed Brain Metastases: A Multi-Institutional Analysis of 4,259 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:655–661
84. 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 (2016) Estimating survival in patients with lung cancer and brain metastases an update of the graded prognostic assessment for lung cancer using molecular markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol* 3:827–831
85. Sperduto PW, Deegan BJ, Li J, Jethwa KR, Brown PD, Lockney N, Beal K, Rana NG, Attia A, Tseng CL, Sahgal A, Shanley R, Sperduto WA, Lou E, Zahra A, Buatti JM, Yu JB, Chiang V, Molitoris JK, Masucci L, Roberge D, Shi DD, Shih HA, Olson A, Kirkpatrick JP, Braunstein S, Sneed P, Mehta MP (2018) Estimating survival for renal cell carcinoma patients with brain metastases: An update of the Renal Graded Prognostic Assessment tool. *Neuro Oncol* 20:1652–1660
86. Sperduto PW, Deegan BJ, Li J, Jethwa KR, Brown PD, Lockney N, Beal K, Rana NG, Attia A, Tseng CL, Sahgal A, Shanley R, Sperduto WA, Lou E, Zahra A, Buatti JM, Yu JB, Chiang V, Molitoris JK, Masucci L, Roberge D, Shi DD, Shih HA, Olson A, Kirkpatrick JP, Braunstein S, Sneed P, Mehta MP (2018) Effect of Targeted Therapies on Prognostic Factors, Patterns of Care, and Survival in Patients With Renal Cell Carcinoma and Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 101:845–853
87. 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 CC, Wang TJ, Bryant J, Chuong M, An Y, Chiang V, Nakano T, Aoyama H, Mehta MP (2020) 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* 38:3773–3784
88. 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 W, Lou E, Everett A, Boggs DH, Masucci L, Roberge D, Remick J, Plichta K, Buatti JM, Jain S, Gaspar LE, Wu CC, Wang TJC, Bryant J, Chuong M, Yu J, Chiang V, Nakano T, Aoyama H, Mehta MP (2020) Beyond an Updated Graded Prognostic Assessment (Breast GPA): A Prognostic Index and Trends in Treatment and Survival in Breast Cancer Brain Metastases From 1985 to Today. Elsevier Inc.

89. 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 W, Lou E, Everett A, Boggs DH, Masucci L, Roberge D, Remick J, Plichta K, Buatti JM, Jain S, Gaspar LE, Wu CC, Wang TJC, Bryant J, Chuong M, Yu J, Chiang V, Nakano T, Aoyama H, Mehta MP (2020) Estrogen/progesterone receptor and HER2 discordance between primary tumor and brain metastases in breast cancer and its effect on treatment and survival. *Neuro Oncol* 22:1359–1367
90. Steeg PS (2006) Tumor metastasis: Mechanistic insights and clinical challenges. *Nat Med* 12:895–904
91. Sugarbaker ED (1952) The organ selectivity of experimentally induced metastases in rats. *Cancer* 5:606–612
92. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71:209–249
93. Talmadge JE, Wolman SR, Fidler IJ (1982) Evidence for the clonal origin of spontaneous metastases. *Science* (80-) 217:361–363
94. Temple S (2001) The development of neural stem cells. *Nature* 414:112–117
95. Termini J, Neman J, Jandial R (2014) Role of the neural niche in brain metastatic cancer. *Cancer Res* 74:4011–4015
96. Trepel M (2022) *Neuroanatomie : Struktur und Funktion / Martin Trepel. 8. Auflage edition. Elsevier*
97. Twelves CJ, Souhami RL, Harper PG, Ash CM, Spiro SG, Earl HM, Tobias JS, Quinn H, Geddes DM (1990) The response of cerebral metastases in small cell lung cancer to systemic chemotherapy. *Br J Cancer* 61:147–150
98. UK Cancer Research Cancer Incidence Statistics. URL: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/incidence/age%23heading-Zero.#heading-Four>
99. Valastyan S, Weinberg RA (2011) Tumor metastasis: Molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 147:275–292
100. Van Den Bent MJ (2003) The role of chemotherapy in brain metastases. *Eur J Cancer* 39:2114–2120
101. Vuong DA, Rades D, Vo SQ, Busse R (2011) Extracranial metastatic patterns on occurrence of brain metastases. *J Neurooncol* 105:83–90
102. Waters JD, Hoshida R, Jandial R (2017) Historical perspectives on the biology of brain metastasis. *Clin Exp Metastasis* 34:365–367
103. Wen P, Loeffler JS (2000) Brain metastases. *Curr Sci Inc* 1:447–458
104. Yoneda T, Williams P (2001) A bone-seeking clone exhibits different biological properties from

- the ACHN parental human renal cell carcinoma in vivo and in vitro. *Oncol Rep* 16:1486–1495
105. Yoshino M, Abhinav K, Yeh FC, Panesar S, Fernandes D, Pathak S, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC (2016) Visualization of cranial nerves using high-definition fiber tractography. *Neurosurgery* 79:146–165
 106. Zhang F, Zheng W, Ying L, Wu J, Wu S, Ma S, Su D (2016) A Nomogram to Predict Brain Metastases of Resected Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 23:3033–3039
 107. Zhang N, Bevan MJ (2011) CD8⁺ T Cells: Foot Soldiers of the Immune System. *Immunity* 35:161–168

6 Anhang

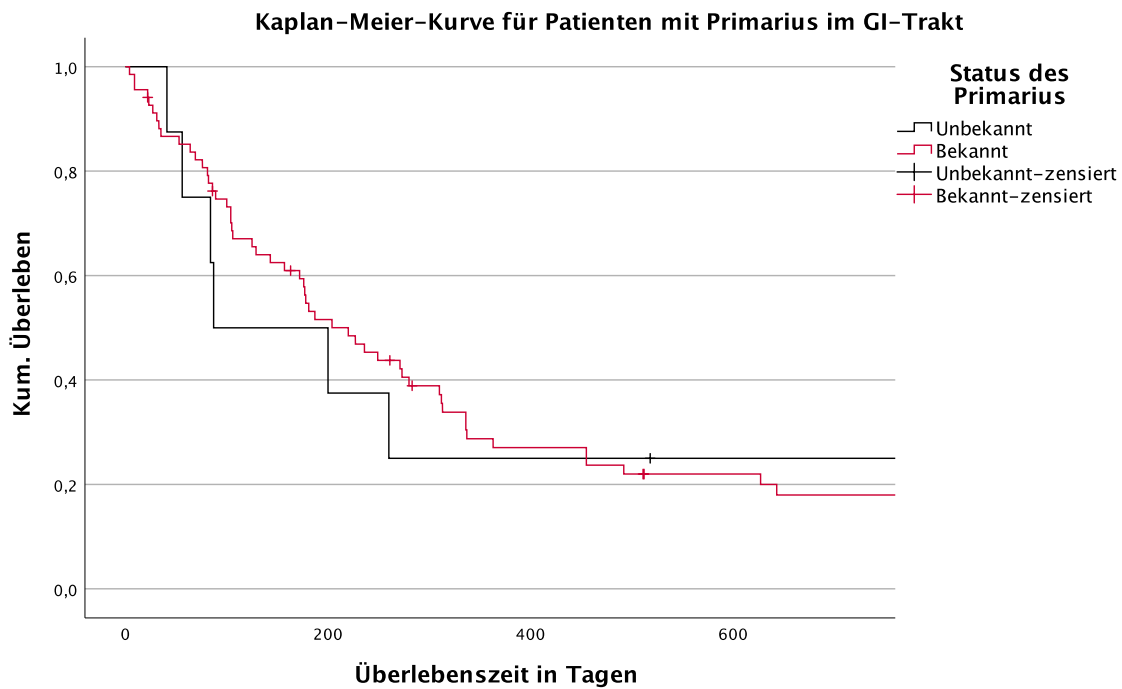


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für alle Patienten mit Primarius im GI-Trakt. 8 unbekannt vs. 68 bekannt; mediane OST 25,1 Monate (95%-CI 15,5-34,7); Primarius nicht bekannt: 15,6 Monate (95%-CI 1,0-30,3); Primarius bekannt: 24,7 Monate (95%-CI 14,7-34,7); $p=0,838$.

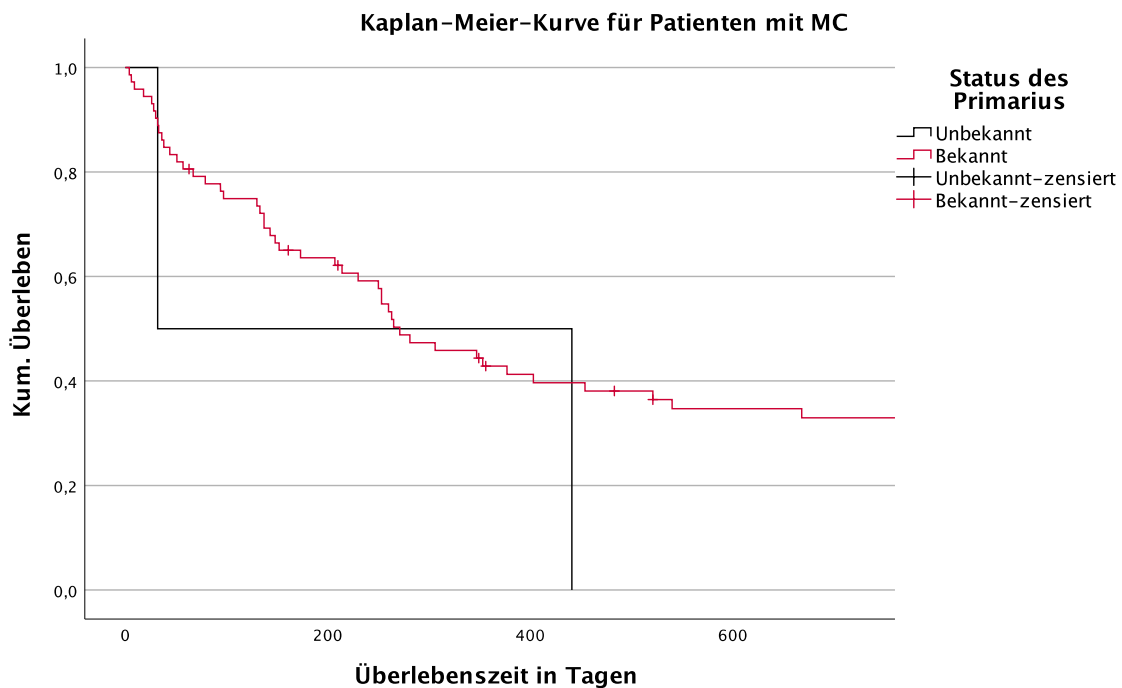


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für alle Patienten mit MC. 2 unbekannt vs. 72 bekannt; mediane OST 23,1 Monate (95%-CI 16,4-29,7); Primarius nicht bekannt: 9,5 Monate (95%-CI 0,0-26,2); Primarius bekannt: 23,5 Monate (95%-CI 16,7-30,2); $p=0,363$.

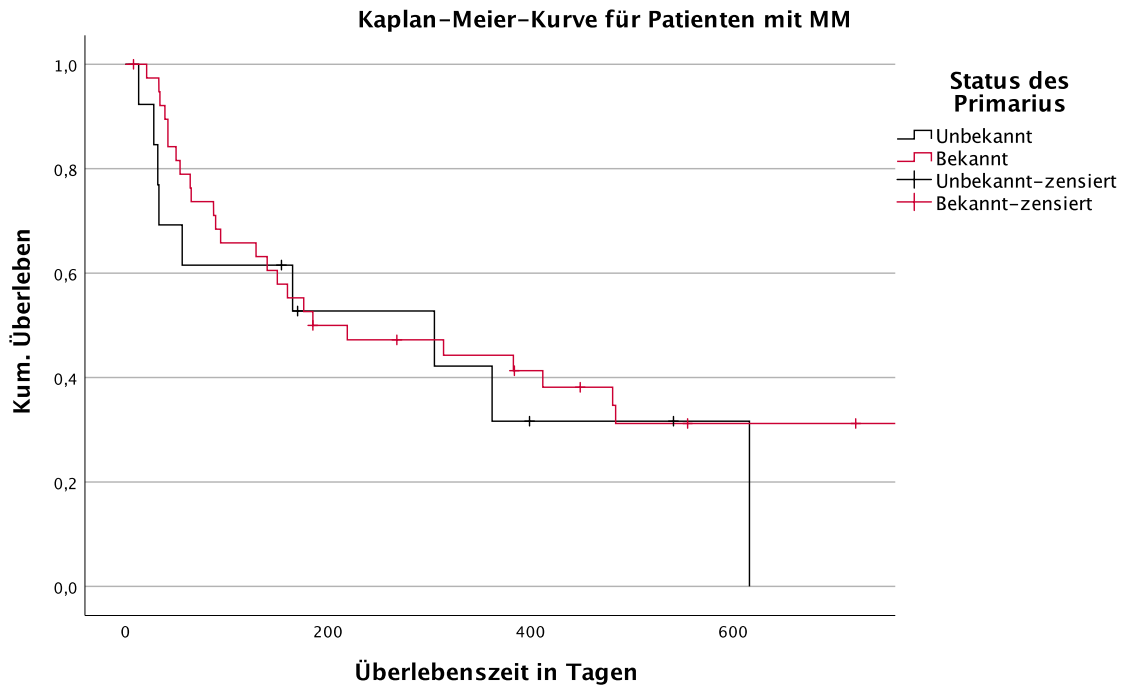


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für alle Patienten mit MM. 13 unbekannt vs. 39 bekannt; mediane OST 30,7 Monate (95%-CI 17,8-43,6); Primarius nicht bekannt: 9,5 Monate (95%-CI 4,7-14,4); Primarius bekannt: 33,7 Monate (95%-CI 18,8-48,5); $p=0,458$.

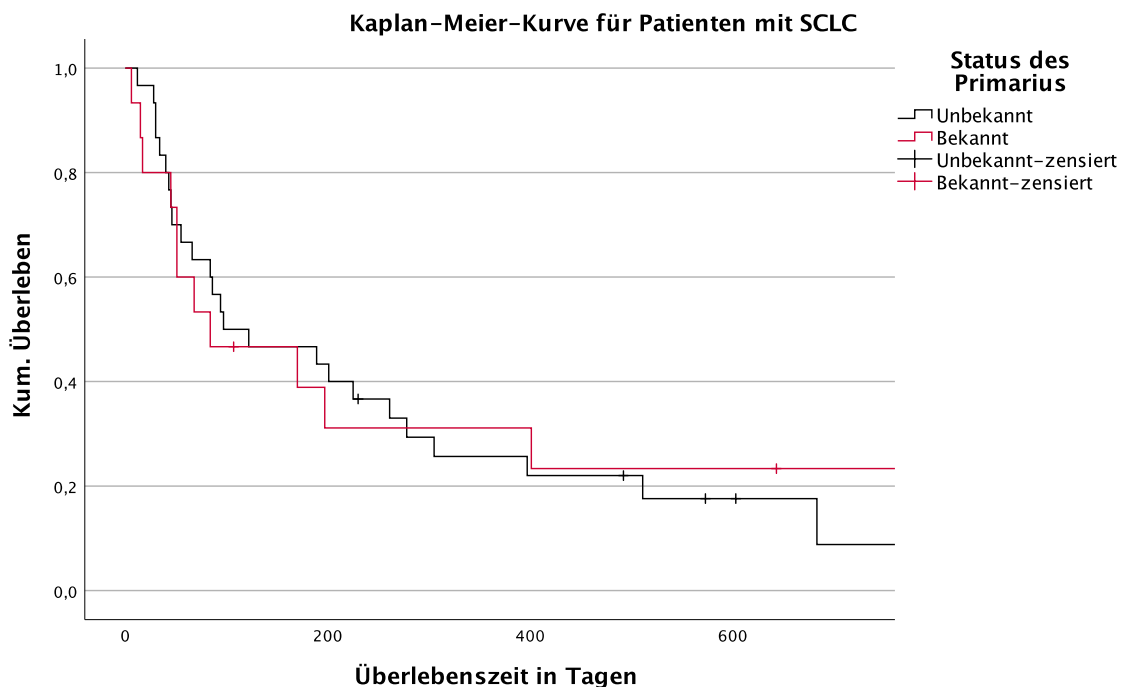


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für alle Patienten mit SCLC. 30 unbekannt vs. 15 bekannt; mediane OST 9,9 Monate (95%-CI 5,9-13,9); Primarius nicht bekannt: 8,2 Monate (95%-CI 4,7-11,7); Primarius bekannt: 10,9 Monate (95%-CI 3,7-18,2); $p=0,971$.

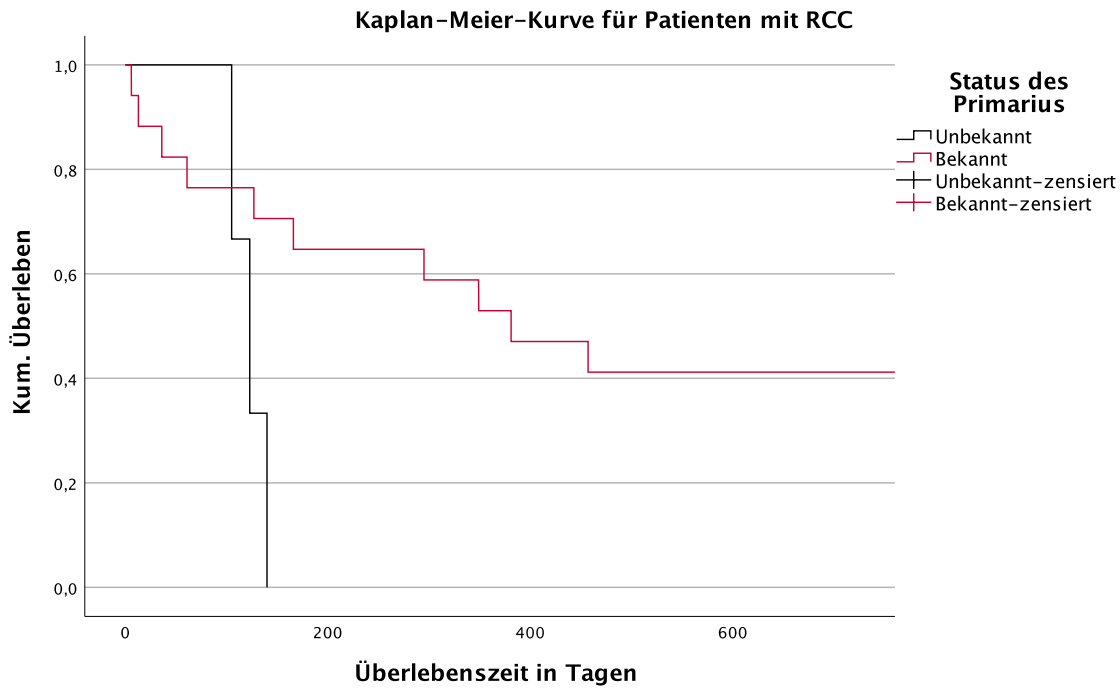


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für alle Patienten mit RCC. 3 unbekannt vs. 17 bekannt; mediane OST 28,0 Monate (95%-CI 10,3-45,7); Primarius nicht bekannt: 3,6 Monate (95%-CI 3,0-4,3); Primarius bekannt: 32,2 Monate (95%-CI 12,1-52,4); p=0,073.

Tabelle 7: DS-GPA-Score für NSCLC Adenokarzinome

DS-GPA- Score für NSCLC Adenokarzinome			
<i>Prognostischer Faktor</i>	<i>0 Punkte</i>	<i>0,5 Punkte</i>	<i>1 Punkt</i>
<i>KPS</i>	≤70	80	90-100
<i>Alter (Jahre)</i>	≥70	<70	NA
<i>Anzahl HM</i>	≥5	1-4	NA
<i>EKM</i>	Vorhanden	NA	Abwesend
<i>EGFR/ALK</i>	Beide negativ oder unbekannt	NA	EGFR oder ALK positiv

Tabelle 8: DS-GPA für Malignome aus dem GI-Trakt

DS-GPA-Score für Malignome aus dem GI-Trakt					
<i>Prognostischer Faktor</i>	<i>0 Punkte</i>	<i>0,5 Punkte</i>	<i>1 Punkt</i>	<i>1,5 Punkte</i>	<i>2 Punkte</i>
<i>KPS</i>	≤70	NA	80	NA	90-100
<i>Alter (Jahre)</i>	≥60	<60	NA	NA	NA
<i>Anzahl HM</i>	≥4	2-3	1	NA	NA
<i>EKM</i>	Vorhanden	Abwesend	NA	NA	NA

Tabelle 9: DS-GPA für Mammakarzinome

DS-GPA-Score für Mammakarzinome				
<i>Prognostischer Faktor</i>	<i>0 Punkte</i>	<i>0,5 Punkte</i>	<i>1 Punkt</i>	<i>1,5 Punkte</i>
<i>KPS</i>	≤60	70-80	90-100	NA
<i>Alter (Jahre)</i>	≥60	<60	NA	NA
<i>Anzahl HM</i>	≥2	1	NA	NA
<i>EKM</i>	Vorhanden	Abwesend	NA	NA
<i>Subtyp</i>	Basal	Luminal A	NA	HER2 oder Luminal B

Tabelle 10: DS-GPA für maligne Melanome

DS-GPA-Score für maligne Melanome			
<i>Prognostischer Faktor</i>	<i>0 Punkte</i>	<i>0,5 Punkte</i>	<i>1 Punkt</i>
<i>KPS</i>	≤70	80	90-100
<i>Alter (Jahre)</i>	≥70	<70	NA
<i>Anzahl HM</i>	≥5	2-4	1
<i>EKM</i>	Vorhanden	NA	Abwesend
<i>BRAF-Status</i>	Negativ/unbekannt	Positiv	NA

Tabelle 11: DS-GPA für SCLC

DS-GPA-Score für SCLC					
<i>Prognostischer Faktor</i>	<i>0 Punkte</i>	<i>0,5 Punkte</i>	<i>1 Punkt</i>	<i>1,5 Punkte</i>	<i>2 Punkte</i>
<i>KPS</i>	≤60	70	80	90	100
<i>Alter (Jahre)</i>	≥75	<75	NA	NA	NA
<i>Anzahl HM</i>	≥8	4-7	1-3	NA	NA
<i>EKM</i>	Ja	Nein	NA	NA	NA

Tabelle 12: DS-GPA für Nierenzellkarzinome

DS-GPA-Score für Nierenzellkarzinome					
<i>Prognostischer Faktor</i>	<i>0 Punkte</i>	<i>0,5 Punkte</i>	<i>1 Punkt</i>	<i>1,5 Punkte</i>	<i>2 Punkte</i>
<i>KPS</i>	≤ 70	NA	80	NA	90-100
<i>Anzahl HM</i>	≥ 5	1-4	NA	NA	NA
<i>EKM</i>	Vorhanden	Abwesend	NA	NA	NA
<i>Hgb (g/dl)</i>	$< 11,1$	11,1-12,5 oder unbekannt	$> 12,5$	NA	NA

7 Publikationen/Dank

Publikationen:

Kalcher D, Keiner D, Oertel J, Holleczeck B

Time of cancer diagnosis in surgically treated brain metastases and postoperative outcome – Does it matter prognostically?

Abstractvortrag am 26.07.2023 bei der 74. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, Session 8, Abstract V041, 25.-28. Juni 2023, Stuttgart

Danksagung:

Bedanken möchte ich mich zunächst einmal bei meiner Betreuerin Frau PD Dr. Keiner, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und mir auch in schweren Zeiten den Mut gegeben hat, weiterzumachen. Des Weiteren bedanke ich mich ganz herzlich bei der Klinik für Neurochirurgie, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Joachim Oertel für die Möglichkeit, meine Dissertation bei ihm zu verfassen.

Überaus dankbar bin ich auch für die freundliche Unterstützung des Saarländischen Krebsregisters und meinem Ansprechpartner, Herrn PD Dr. Bernd Holleczeck für die enge Zusammenarbeit und die Bereitstellung der Daten für meine Arbeit.

Auch dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik an der Universitätsklinik des Saarlandes möchte ich an dieser Stelle meinen Dank für die technische Unterstützung zur Auswertung der Daten aussprechen.

Daneben möchte ich mich auch bei meiner Familie und meinen Freunden für die zahllosen anregenden Diskussionen und motivierenden Gespräche bedanken, ohne deren Hilfe ich die Arbeit nicht fertig gestellt hätte. Insbesondere Chris Scheffel, Peter Trauth, Lina Gutjahr und Davide Bassano verdienen eine gesonderte Erwähnung: Vielen Dank für die aufbauenden Worte und kritischen Bewertungen meiner Ideen.

Ich danke zudem meinem Großvater für die Korrekturlesung und die anregende Beratung zur stilistischen Auslegung des Textes.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern danken, die mich von Beginn an im Studium unterstützt und motiviert haben und mich immer wieder aufgebaut haben, wenn ich mit mir selbst haderte. Diese Arbeit ist euch beiden gewidmet.

8 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

