

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

**„Das kolorektale Karzinom ist kein seltener Primärtumor bei Patienten mit
Hirnmetastasen – eine retrospektive Analyse von 55 Patienten nach
neurochirurgischer Operation“**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2023**

Vorgelegt von: Jacqueline Tanya Stürmer
geboren am: 09.04.1995 in Trier

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	1
Abstract.....	3
2. Einleitung.....	5
2.1. Hirnmetastasen.....	5
2.1.1. Epidemiologie.....	5
2.1.2. Mechanismus der Metastasierung.....	6
2.1.3. Symptomatik und Diagnostik.....	7
2.1.4. Therapie und Überleben.....	8
2.2. Kolorektales Karzinom.....	11
2.2.1. Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms.....	11
2.3. Hirnmetastasierung beim kolorektalen Karzinom.....	12
2.3.1. Epidemiologie.....	12
2.3.2. Mechanismus der Metastasierung.....	12
2.3.3. Therapie und Überleben.....	13
2.4. Ziel der Arbeit.....	15
3. Material und Methoden.....	16
3.1. Patientenkollektiv.....	16
3.2. Datenerhebung.....	16
3.2.1. Demografische Daten.....	17
3.2.2. Informationen zu Primärtumor und seiner Diagnose.....	17
3.2.3. Informationen zu Erstmanifestation und Charakteristika der Hirnmetastasen.....	18
3.2.4. Angaben zum Status der extrakraniellen Metastasierung.....	18
3.2.5. Angaben zur operativen neurochirurgischen Behandlung.....	19
3.2.6. Nicht-neurochirurgische Therapieverfahren.....	19
3.2.7. Angaben zum postoperativen Krankheitsverlauf.....	19
3.3. Auswertung der Daten.....	20
4. Ergebnisse.....	22
4.1. Gesamtergebnisse.....	22
4.1.1. Demografische Daten.....	22
4.1.2. Informationen zu Primärtumor und seiner Diagnose.....	23
4.1.3. Informationen zu Erstmanifestation und Charakteristika der Hirnmetastasen.....	25
4.1.4. Angaben zum Status der extrakraniellen Metastasierung.....	30
4.1.5. Angaben zur neurochirurgischen Behandlung.....	31
4.1.6. Nicht-neurochirurgische Therapieverfahren.....	35

4.1.7. Angaben zum postoperativen Krankheitsverlauf.....	37
4.2. Mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben nach neurochirurgischer Operation – Überlebenszeitanalyse	39
4.2.1. Einfluss demografischer Daten auf das Überleben	39
4.2.2. Informationen zu Primärtumor und seiner Diagnose.....	44
4.2.3. Informationen zu Erstmanifestation und Charakteristika der Hirnmetastasen	47
4.2.4. Angaben zum Status der extrakraniellen Metastasierung.....	53
4.2.5. Angaben zur operativen neurochirurgischen Behandlung.....	55
4.2.6. Nicht-neurochirurgische Therapieverfahren	58
4.2.7. Angaben zum postoperativen Krankheitsverlauf	61
4.3. Multivariate Analyse.....	63
4.4. Evaluation von Störfaktoren.....	63
5. Diskussion	64
5.1. Sind Hirnmetastasen kolorektaler Karzinome tatsächlich ein seltenes Ereignis?	64
5.2. Ist das Vorliegen von Hirnmetastasen beim kolorektalen Karzinom mit einer besonders schlechten Prognose verbunden?	65
5.3. Sollten Hirnmetastasen des kolorektalen Karzinoms häufiger operiert werden als bisher?. 66	
5.4. Gibt es Risikofaktoren für die Entwicklung von Hirnmetastasen beim kolorektalen Karzinom?.....	67
5.5. Existiert ein Zusammenhang zwischen Hirnmetastasen und extrazerebralen Metastasen? 69	
5.6. Gibt es Voraussetzungen und Einschränkungen für eine neurochirurgische Therapie?	70
5.7. Welche Einflussfaktoren auf das Überleben gibt es?	71
5.7.1. Einfluss demografischer Daten auf das Überleben	71
5.7.2. Informationen zu Primärtumor und seiner Diagnose.....	72
5.7.3. Informationen zu Erstmanifestation und Charakteristika der Hirnmetastasen	73
5.7.4. Extrakranielle Metastasierung.....	77
5.7.5. Angaben zur operativen neurochirurgischen Behandlung.....	78
5.7.6. Angaben zum postoperativen Krankheitsverlauf.....	79
5.7.7. Vergleich der Überlebenszeiten.....	79
5.8. Résumé	83
6. Literaturverzeichnis	85
7. Abkürzungsverzeichnis	91
8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	92
9. Anhang.....	95
10. Danksagung	99
11. Lebenslauf	100

1. Zusammenfassung

Das kolorektale Karzinom (CRC) wird in der Literatur meist als seltene Ursache für Hirnmetastasen (HM) beschrieben und aus diesem Grund liegen nur wenige Studien über die operative Behandlung von Hirnmetastasen beim kolorektalen Karzinom vor. Zudem führt das kolorektale Karzinom meist erst spät im Verlauf zu einer Hirnmetastasierung. Diese wird nach aktueller Datenlage aufgrund der schlechten Prognose häufig gar nicht mehr operativ behandelt. Diese retrospektive unizentrische Analyse befasst sich mit den Patienten, die eine neurochirurgische Behandlung von HM eines CRC erhalten hat. Entgegen der allgemeinen Auffassung stellt sich das kolorektale Karzinom in der vorliegenden Untersuchung als häufiger Primärtumor mit zerebraler Metastasierung dar und wird hinsichtlich der Indikation und des Erfolges der neurochirurgischen Therapie genauer analysiert.

In der vorliegenden retrospektiven Langzeitevaluation von insgesamt 510 Patienten mit Hirnmetastasen unterschiedlicher Primärtumorentitäten, die in einem Zeitraum von Januar 2007 bis März 2016 an der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik des Saarlandes operativ behandelt wurden, stellt das kolorektale Karzinom mit 55 Patienten mit operativ resezierten Hirnmetastasen die dritthäufigste Primärtumorart dar. Der Resektion der Läsionen folgten eine Radiotherapie und / oder eine Chemotherapie. Die patientenbezogenen Daten inklusive des klinisch-neurologischen Zustandes der Patienten sowie histopathologische, radiologische und neurochirurgische Daten wurden retrospektiv mit besonderem Schwerpunkt auf Morbidität und Mortalität aus den Patientenakten erhoben. Anders als in der gegenwärtigen Literatur häufig beschrieben gab es bei den Patienten der untersuchten Kohorte keine primären definierten Ausschlusskriterien hinsichtlich einer neurochirurgischen Therapie zerebraler Metastasen. Nach allgemeiner Datenlage werden demnach Patienten in Abhängigkeit von Alter, Allgemeinzustand, Status der extrakraniellen Metastasierung, neurologischer Symptomatik sowie Anzahl, Lokalisation und Größe der Hirnmetastasen häufig nicht mehr operativ behandelt.

Von insgesamt 510 Patienten mit operativ behandelten Hirnmetastasen wurden 55 Patienten (10,8 %) mit der Diagnose CRC erfasst. Dieser Primärtumor stellt damit nach dem Bronchialkarzinom mit 246 Patienten (48,2 %) und dem Mammakarzinom mit 58 Patienten (11,4 %) in der vorliegenden Kohorte den dritthäufigsten Tumor dar, der zu einer Hirnmetastasierung führt. 24 Patienten (43,6 %) waren weiblich und 31 Patienten (56,4 %) waren männlich. Bei 38 Patienten (69,1 %) lagen singuläre Metastasen vor, 17 Patienten (30,9 %) wiesen eine multiple Metastasierung auf. Die mediane Überlebenszeit betrug 455 Tage (15,2 Monate, Minimum-Maximum 5-670 Tage). Der Karnofsky-Index (KPS) lag zwischen 40 und 100 mit einem Median von 80. Das durchschnittliche Alter betrug 68,9 Jahre.

Bei 32 Patienten (58,2 %) waren die Hirnmetastasen supratentoriell und bei 16 Patienten (29,1 %) infratentoriell lokalisiert. Bei sieben Patienten (12,7 %) waren die Metastasen sowohl supra- als auch infratentoriell lokalisiert. Die mediane Überlebenszeit dieser Kohorte betrug 455 Tage (15,2 Monate) für Patienten mit supratentoriellen HM und 337 Tage (11,2 Monate) für Patienten mit infratentoriellen HM.

In dem untersuchten Kollektiv waren Hirnmetastasen häufig durch ein kolorektales Karzinom verursacht. Diese wurden ohne primäre Ausschlusskriterien wie fortgeschrittenes Alter oder niedriger KPS neurochirurgisch behandelt. In dieser Kohorte schien eine frühzeitige Operation einen positiven Einfluss auf das Überleben zu haben. Es zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 15,2 Monaten. Die neurochirurgische Therapie wirkte sich im untersuchten Patientenkollektiv, anders als bisher in der Literatur angenommen, bei vielen Patienten durchaus positiv auf die Lebensqualität und die Überlebenszeit aus. Die Ergebnisse zeigen, dass eine operative Resektion von Hirnmetastasen auch bei einem kolorektalen Karzinom in Betracht gezogen werden kann und die Indikation zur neurochirurgischen Behandlung bei Patienten mit HM eines CRC großzügig gestellt werden.

Abstract

Colorectal carcinoma is not a rare primary in patients suffering from brain metastases – A retrospective analysis of 55 patients treated neurosurgically

Objective: Colorectal carcinoma (CRC) is often described as a rare cause for brain metastases (BM) and only few studies focus on the neurosurgical therapy. In general, brain metastases tend to occur late in the course of CRC and thus surgical removal is performed in a minority of these patients. In this retrospective analysis, patients who were surgically treated in a single neurosurgical center for intracerebral metastases caused by CRC were followed up in terms of clinical outcome, morbidity and survival.

Patients and Methods: A retrospective analysis of 510 patients with brain metastases of different primary tumours was conducted. Data of all patients who were admitted for tumour resection at the Department of Neurosurgery, Saarland University Medical Center, between 01/2007 and 03/2016 was analyzed. In this cohort, 55 patients diagnosed with cerebral metastases of colorectal carcinoma origin were detected. Tumour resection was followed by radiotherapy and/or chemotherapy. Clinical and patient-related data as well as histopathological, radiological and neurosurgical data with special emphasis of morbidity and mortality were collected from the patients' records.

Results: Of the 510 patients, 55 patients (10.8 %) had been diagnosed with colorectal carcinoma. In the present cohort, CRC represented the third-leading cause for BM following bronchial carcinoma in 246/510 patients (48.2 %) and primary mamma carcinoma in 58/510 patients (11.4 %). Twenty-four patients (43.6 %) were female and 31 patients (56.4 %) were male. Mean age was 68.9 years. In 38 patients (69.1%), a singular metastasis was diagnosed whereas in 17 patients (30.9 %) multiple metastases occurred. Median overall survival was 455 days (15.2 months; median 126 days, range 5 - 670 days). Surgery was performed in all patients without having defined primary exclusion criteria such as advanced age, poor general condition, extracranial tumour activity, neurological symptoms or number and size of tumours. Mean Karnofsky Performance Score (KPS) ranged from 40 – 100 with a median KPS of 80. Supratentorial metastases occurred in 32 patients (58.2 %) and infratentorial metastases occurred in 16 patients (29.1 %). In seven patients (12.7 %), combined supra- and infratentorial metastases were present. Median overall survival of the present cohort was 455 days (15.2 months) for patients with supratentorial BM and 337 days (11.2 months) for patients with infratentorial BM.

Conclusion: In the presented analysis, brain metastases developing from CRC were diagnosed frequently and were treated with surgical removal without primary exclusion due to old age or lower KPS. As opposed to the common general view in the present literature, an early neurosurgical intervention seemed to have a positive impact on overall survival. Contrary to the prevailing opinion of short postoperative survival after surgery for intracranial CRC metastases in literature, in the present cohort overall survival was 15.2 months. Thus, surgical removal seems to be beneficial not solely at an early stage, but at an advanced tumour stage of CRC disease as well. In many patients, surgical tumour resection is crucial to preserve quality of life. Thus, a more generous indication should be considered in patients diagnosed with CRC brain metastases.

2. Einleitung

2.1. Hirnmetastasen

2.1.1. Epidemiologie

Hirnmetastasen stellen die häufigste intrakranielle Neoplasie im Erwachsenenalter dar. [58] Die genaue Inzidenz von Hirnmetastasen ist nicht bekannt und variiert je nach Studie und Primärtumorentität zwischen 5 % und 20 %. [8] Als häufigste Ursache wird das Bronchialkarzinom angegeben, gefolgt von Mammakarzinom, Melanom, Nierenzellkarzinom und kolorektalem Karzinom. [3] Über die genaue Reihenfolge der häufigsten Primärtumoren herrscht Uneinigkeit und scheint abhängig von verschiedenen Faktoren zu sein. Obwohl Primärtumore nach ihrer Diagnose üblicherweise in Krebsregistern dokumentiert werden, werden Hirnmetastasen, auch wenn sie symptomatisch sind, in keinem speziellen Register vermerkt. [51] Zudem werden viele asymptomatische Hirnmetastasen aufgrund fehlender Diagnostik nicht erkannt und in vielen Fällen erst bei der Obduktion des verstorbenen Patienten festgestellt. [23]

Die Inzidenz von Hirnmetastasen ist in den letzten Jahren gestiegen. Dafür sind verschiedene Faktoren verantwortlich. Einerseits erfolgt eine frühere Detektion der HM aufgrund von optimierten Möglichkeiten in der kraniellen Bildgebung. Gleichzeitig wird das Auftreten von HM durch ein mittlerweile längeres Überleben der Patienten mit malignen Tumorerkrankungen begünstigt, welches vor allem durch verbesserte Therapiemodalitäten in den letzten Jahren erreicht wird. [14] Zusätzlich werden durch die optimierten Möglichkeiten von Therapie und Diagnostik auch kleinere und vor einigen Jahren noch nicht detektierbare Hirnmetastasen diagnostiziert. Dies führt zu einer gesteigerten Prävalenz und einer höheren Anzahl von Patienten in Behandlung aufgrund von HM. [8]

Das Gehirn als Metastasierungsort verhält sich auf vielen Ebenen anders als jedes andere Organ des menschlichen Körpers. Es hat anatomische, physiologische und molekulare Besonderheiten und ist maßgeblich für die individuelle Persönlichkeit und das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten verantwortlich. [71]

Daher ist das Auftreten von HM für den Großteil der Patienten in vielfältiger Hinsicht sehr belastend und es bedarf aus diesen Gründen einer besonderen und individualisierten Patientenbetreuung.

Der Großteil der Patienten hat zum Zeitpunkt der Diagnose der Hirnmetastasen bereits weitere extrakranielle Metastasen in verschiedenen Lokalisationen [14]. Der genaue Verlauf der Metastasierung ist allerdings abhängig von der Art des Primärtumors. So weisen Patienten mit Melanom oft relativ früh im Verlauf HM auf [23], während bei Patienten mit HM vom CRC

meist erst spät eine Hirnmetastasierung auftritt. [37] Zudem weisen die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der Hirnmetastasen multiple Metastasen auf. [60] Dabei wird diskutiert, ob Mammakarzinom, Kolorektales Karzinom und Nierenzellkarzinom eher zu einer singulären Metastasierung in das Gehirn führen, während Bronchialkarzinom und Melanom eher zu multipler Hirnmetastasierung führen. [58]

2.1.2. Mechanismus der Metastasierung

Der exakte Mechanismus der Metastasierung in das Gehirn ist noch nicht vollständig erfasst und viele Faktoren spielen dabei eine Rolle. Dabei werden mehrere Schritte kaskadenartig durchlaufen. [58] Um eine Migration von Tumorzellen zu ermöglichen, erfahren bestimmte Tumorzellen des Primärtumors eine Reihe von verschiedenen Mutationen und entwickeln sich so über mehrere Schritte zu metastatischen Tumorzellen. [21] Danach folgt das Ablösen der Tumorzellen vom Primärtumor und die Invasion des umliegenden Gewebes. Die metastasierenden Tumorzellen gelangen bei der nachfolgenden Intravasation in durch tumorinduzierte Angiogenese gebildete Gefäße und damit in das Gefäßsystem und den Blutkreislauf. Über das venöse System gelangen die metastasierenden Tumorzellen in das rechte Herz. Von dort gelangen sie entweder in seltenen Fällen über einen arteriovenösen Shunt in das linke Herz, oder wie beim Großteil der Patienten über die Pulmonalarterie in die Lunge. [58] In der Lunge kommt es zur Ansammlung der metastasierenden Tumorzellen und Bildung einer Metastase oder zur Passage des pulmonalen Kapillarnetzes und anschließendem Erreichen des linken Herzvorhofes. Von dort gelangen sie in die arterielle Strombahn und in Folge auch in das Gehirn, in welchem es nun auch zur Ansammlung von Tumorzellen kommt. [58] Bei geeigneten Umständen verlassen diese bei der anschließenden Extravasation die zerebralen Gefäße und entwickeln sich zu einer Metastase. [21,58]

2.1.3. Symptomatik und Diagnostik

Metastatische zerebrale Läsionen können zu ähnlichen Symptomen führen wie andere intrakranielle Läsionen mit raumforderndem Effekt. [22] Eine genaue Identifikation der Art der jeweiligen Läsion durch die neurologische Untersuchung [22] und einer kraniellen Bildgebung ist nicht möglich. Die genaue Diagnose ist erst auf histologischer Ebene möglich und bedarf somit einer peri- und postoperativen histopathologischen Begutachtung. [15]

Zu den häufigsten Manifestationen der Symptomatik gehören Kopfschmerzen, fokale neurologische Defizite, Krampfanfälle und Persönlichkeitsveränderungen. Die verschiedenen Symptome können abrupt auftreten oder sich über längere Zeit entwickeln. [22] Oft ist die Hauptursache für die Entwicklung einer Symptomatik mehr das die HM umgebende Ödem, als die Läsion selbst. [15]

Weist ein Patient neurologische Symptome auf, die mit einer strukturellen Erkrankung des Gehirns in Verbindung stehen könnten, sollte frühzeitig ein kraniales MRT, mit und ohne Kontrastmittel, durchgeführt werden. Zeigen sich dort eine oder mehrere kontrastmittelanreichernde Läsionen, sollte differentialdiagnostisch das Vorliegen von HM in Erwägung gezogen werden. [15] Die weiteren diagnostischen und therapeutischen Schritte sind abhängig von der Größe und der Anzahl der Läsionen, sowie vom Status des Primärtumors, falls dieser bereits bekannt ist. [15] Es gibt generelle Behandlungsempfehlungen zur Therapie von HM. Diese betreffen Anzahl, Größe und Lokalisation der HM, die Art des Primärtumors, das Ausmaß und der Status der Grunderkrankung und KPS der Patienten.

Demnach soll eine neurochirurgische Operation erwogen werden wenn die Diagnose der ZNS-Läsion noch unbekannt ist, im Falle eines Vorliegens von ein bis zwei HM, vor allem mit einem begleitendem ausgedehnten zerebralen Ödem und im Falle einer großen HM in einer kritischen Lokalisation. [42]

Eine Ganzschädelradiatio (WBRT) sollte erwogen werden bei Vorliegen einer progressiven systemischen Erkrankung oder einer fortschreitenden Erkrankung im Bereich des ZNS, bei Patienten mit niedrigem KPS-Index, multiplen und großen HM (≥ 4 cm). Zudem erfolgt die Empfehlung einer WBRT zur postoperativen Therapie mit multiplen ($> 3-10$) verbliebenen HM. [42]

Die Anwendung einer Stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) wird empfohlen bei wenigen oder multiple HM, vor allem bei Gewissheit einer Strahlensensibilität der Läsion, bei postoperativen Therapie einer verbliebenen singulären HM, vor allem bei Lage in der hinteren Schädelgrube und einer Größe > 3 cm. [42]

Diese Richtlinien gelten allerdings nicht für jeden Patienten aufgrund individueller Charakteristika und so muss die optimale Therapiestrategie für jeden Patienten einzeln ermittelt werden. [22]

2.1.4. Therapie und Überleben

Patienten mit Hirnmetastasen haben auch mit frühzeitiger und aggressiver Therapie häufig eine kurze Überlebenszeit (ÜZ). [23] Die therapeutische Vorgehensweise hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie die Anzahl, Größe und Lokalisation der HM, das Stadium der Tumorerkrankung, Alter und Allgemeinzustand des Patienten und das jeweilige Ansprechen auf verschiedene Therapiemodalitäten. In vereinzelten Fällen wurde über eine Heilung von Patienten mit HM berichtet. Im Vordergrund der aktuellen Behandlung steht allerdings eine geeignete Therapie für die Verbesserung der Lebensqualität und der Verlängerung der Lebenszeit. [15]

Das Ziel der Therapie von HM ist es meist, die potentiell lebensbedrohliche Läsion zu entfernen und die mit der HM verbundene intrakranielle Drucksteigerung und der daraus resultierenden neurologischen Symptomatik zu reduzieren. [22] Da HM bei den meisten Patienten erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auftreten, sind diese Patienten mit einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität und reduzierten Lebenszeit konfrontiert. [15] HM können, wie andere Metastasen, allerdings auch schon zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors vorliegen. [15] Somit ist es das Hauptziel der Therapie der HM, die Lebensqualität der betroffenen Patienten zu verbessern. [60]

Viele therapeutische Ansätze, die eine gute Wirksamkeit bei extrakraniellen Metastasen zeigen, haben oft eine schlechte oder auch gar keine Wirksamkeit bei Hirnmetastasen. [71] Über den genauen Grund dafür herrscht noch Uneinigkeit. So wurde in der Vergangenheit davon ausgegangen, dass die Blut-Hirn-Schranke (BBB) der ausschlaggebende Faktor ist und dazu führt, dass die Tumorzellen im Gehirn vor systemischen Therapeutika abgeschirmt werden. [71] Dies ist besonders zu berücksichtigen bei der Therapie mit Chemotherapeutika. [7] Kommt es zur Entwicklung von HM, so vergrößert sich der Abstand zwischen den Tight Junctions der Endothelzellen. Somit wird den metastasierenden Tumorzellen der Eintritt in das Gehirn erleichtert. Der molekulare Aufbau der meisten gegen die Tumorzellen gerichteten Chemotherapeutika ist allerdings zu groß und komplex, um die BBB zu durchdringen und in Folge können sich Tumorzellen ungehindert ansammeln und vermehren. [37]

Studien der letzten Jahre vermuten, dass dies lediglich eine mögliche Erklärung von vielen ist und unter anderem auch hirnspezifische Nischen, in denen die Tumorzellen vor Chemotherapeutika geschützt sind, die uneingeschränkte Ansammlung und Vermehrung begünstigen. [71] Diese Nischen befinden sich den Autoren zufolge im perivaskulären Raum, welcher durch seine speziellen Charakteristika zu einer Abschirmung und damit zu einem sicheren Verbleib der Tumorzellen führt. [62]

Weitere Ursachen für das begünstigte Wachstum von HM im zentralen Nervensystem sind die Interaktionen zwischen den metastasierenden Tumorzellen und den zerebralen

mikrovaskulären Endothelzellen. Interaktionen zwischen Tumorzellen und Astrozyten können zudem dazu führen, dass Hirnmetastasen vor dem zytotoxischen Effekt der Chemotherapeutika geschützt werden. [40] Dies führt auch dazu, dass metastatische Tumorzellen im Gehirn durch die BBB geschützt sind und dort in einer Art Ruhezustand verweilen können, während Metastasen in anderen, weniger gut geschützten Organen durch die Therapie eliminiert werden. [23] Das Gehirn kann aus diesem Grund häufig der erste oder einzige Ort eines Metastasenrezidivs sein. [23]

Um Patienten mit HM optimal behandeln zu können, ist die Zusammenarbeit eines multidisziplinären Teams erforderlich, welches aus Neurochirurgen, Onkologen, Strahlentherapeuten, Neurologen, Palliativmedizinern, Neuroradiologen und spezialisierten Krankenschwestern besteht. [33] Die Therapie muss in regelmäßigen Abständen rekapituliert werden. Unter Umständen sind – je nach Primärtumor – auch weitere Ärzte aus anderen Fachdisziplinen beteiligt. Erst so kann den besonderen und individuellen Ansprüchen der Patienten mit HM gerecht werden. [15,33]

Es herrscht weiterhin keine Einigkeit hinsichtlich der optimalen Therapiestrategie von Patienten mit HM. [22] Ursache dafür ist einerseits die Heterogenität der Patienten und der Tumoren und andererseits die unvollständigen und unzureichenden Informationen, um über Analyse der Vor- und Nachteile die adäquate Therapie zu ermitteln. Möglich sind verschiedene Kombinationen aus Neurochirurgie, WBRT, SRS und Chemotherapie, oder deren Einzelanwendung. [64] Bei Vorliegen eines begleitenden Hirnödems werden Kortikosteroide angewandt. [15] Es gibt allerdings keine genauen Richtlinien bzw. kein Therapiestandard für alle Patienten. [64] Aufgrund der Menge zu berücksichtigender Variablen ist es schwierig, gute und aussagekräftige kontrollierte Studien von Patienten mit HM durchzuführen. [22] Zu diesen Variablen gehören unter anderem die Anzahl der HM, beziehungsweise Vorliegen von singulären oder multiplen HM, die Lokalisation der HM, der Allgemeinzustand der Patienten, [15,22] die Art des Primärtumors und die Schwere der Symptomatik. Erst nach genauer Analyse aller möglichen Variablen ist es möglich, eine optimale und standardisierte Therapiestrategie zu finden. [22]

In diesem Zusammenhang erwähnenswert sind die Vorteile einer neurochirurgischen Therapie.

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass es durch eine operative Resektion der HM zu einer schnelleren Rückbildung der durch die HM verursachten Symptomatik kommt, als durch die anderen Therapieoptionen. [53]

Um eine optimale Identifikation der HM, eine genaue präoperative Lokalisation, neurochirurgische Planung und Genauigkeit der Resektion zu gewährleisten, wird in der Regel die Technik der Neuronavigation eingesetzt. Die dadurch zu erreichende Präzision bei

gleichzeitiger Möglichkeit einer gezielteren Kraniotomie – also der Eröffnung des Schädels – kann zu einer geringeren Komplikationsrate und damit kürzeren Dauer des Krankenhausaufenthalts führen. [34] Moderne Resektionsverfahren wie zum Beispiel die Ultraschallaspiration (CUSA) [29] und die Wasserstrahlresektion [55] tragen zu einer Tumorresektion unter bestmöglicher Schonung des umgebenden Hirnparenchyms bei. [29,55] (Abb. 1)

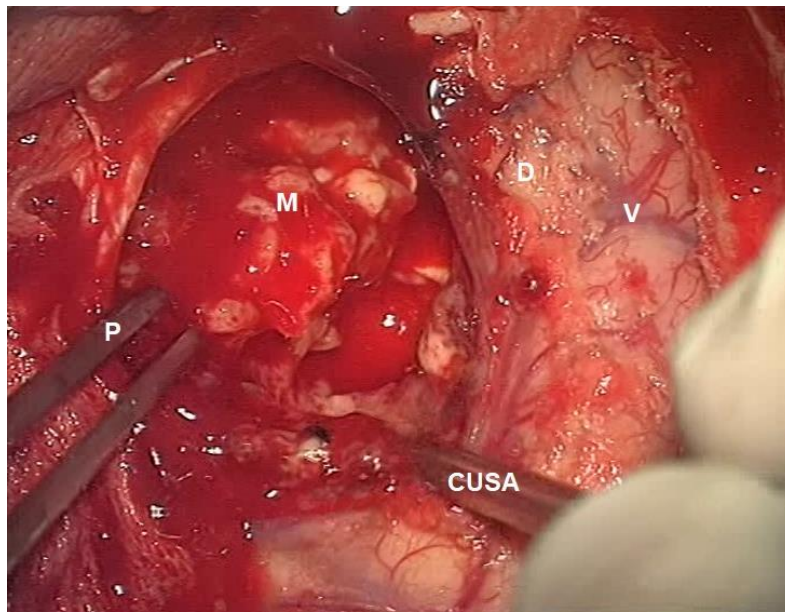


Abbildung 1: Darstellung einer ausgedehnten rechts frontalen HM eines CRC.
69 Jahre alter männlicher Patient mit einem kolorektalen Primärtumor im Bereich des Rektums. OP einer 37mm großen, frontal rechts lokalisierten HM.

Dargestellt im Bild: Zustand nach osteoplastischer Kraniotomie und Duraeröffnung.
Anschließend wurde eine komplette Resektion der Hirnmetastase erreicht.

M: Hirnmetastase; P: Pinzette; CUSA: Ultraschallaspirator; D: Dura; V: Oberflächliche Venen;

Durch Die Verwendung eines intraoperativen Neuromonitorings (IOM), bei dem elektrophysiologische Potentiale generiert werden, können eloquente Hirnareale in Relation zur Lage der Hirnmetastase lokalisiert und so während der operativen Resektion der metastatischen Läsion geschont werden. Dies verringert das Risiko der Gefahr von postoperativen funktionellen Defiziten für den Patienten. [26]

Die operative Therapie stellt die einzige Therapie dar, in der die überwiegende Anzahl der Tumorzellen einer HM aus dem Hirnparenchym entfernt wird. Dies führt sowohl zu einer deutlichen Zellreduktion, als auch zu einer deutlichen unmittelbaren Reduktion der lokalen Druckwirkung der Metastase auf das umgebende Hirngewebe. [16,53] So ist in der Literatur berichtet, dass Langzeitüberlebende nach HM hauptsächlich operativ therapiert wurden. [17,53] Demgegenüber liefert eine Radiotherapie oft keine lokale Kontrolle und stellt daher

keine Therapieoption bei akut erhöhtem intrakraniellm Druck dar. Auch wenn durch ein zu weit fortgeschrittenes Krankheitsstadium nur noch eine palliative Situation vorliegt, kann durch eine Entfernung der HM die Lebensdauer des Patienten verlängert werden und insbesondere auch die Lebensqualität bei reduzierter Symptomatik verbessert werden. [53]

Schlussendlich führt nur die operative Resektion der HM durch die histologische Analyse zu einer definitiven Diagnose des zugrundeliegenden Primärtumors. Dieser ist in etwa 30 % der Fälle zum Zeitpunkt der Diagnose der HM noch unbekannt. [53]

2.2. Kolorektales Karzinom

2.2.1. Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms

Das kolorektale Karzinom ist weltweit das dritthäufigste diagnostizierte Karzinom bei Männern, das zweithäufigste diagnostizierte Karzinom bei Frauen und die vierthäufigste tumorassoziierte Todesursache. [32,37] Dabei wurden 2008 weltweit 1,2 Millionen neue Erkrankungen und 608.700 Todesfälle verzeichnet. In der weltweiten Verteilung gibt es Unterschiede: so liegen die höchsten Inzidenzraten in Australien, Neuseeland, Europa und Nordamerika, die niedrigsten in Afrika und Süd-Zentral-Asien. [32]

Zu den Risikofaktoren für das kolorektale Karzinom zählen Nikotinabusus, körperliche Inaktivität, Übergewicht und Adipositas, der Konsum von rotem und behandeltem Fleisch und exzessiver Alkoholkonsum. [5]

Das Auftreten von lokalen Rezidiven und eine hämatogene Metastasierung sind die Hauptursachen für Therapieversager und schlechtes Überleben beim CRC, vor allem bei Befall von lebenswichtigen Organen wie Leber und Lunge. [74] Dabei wird die Leber als häufigste Lokalisation einer Metastasierung beschrieben, dabei werden in ungefähr 20 % der Fälle einer hepatischen Metastasierung synchron zum CRC diagnostiziert und 40-50 % im weiteren Verlauf der Erkrankung. [6] Das Gehirn wird in der Literatur als seltener Metastasierungsort beschrieben und HM stellen in der Regel ein erst spät im Verlauf der Tumorerkrankung auftretendes Ereignis dar. [74]

2.3. Hirnmetastasierung beim kolorektalen Karzinom

2.3.1. Epidemiologie

HM beim CRC werden in der Literatur als seltenes Ereignis beschrieben und deren Inzidenz variiert je nach Studie zwischen 1 % und 4 %. [61,65,67] Das Auftreten von HM betrifft in den meisten Fällen Langzeitüberlebende und tritt nur in den wenigsten Fällen als einzig dokumentierter Metastasierungsort auf. Ob es sich allerdings bei der Entwicklung von HM lediglich um ein spät im Krankheitsverlauf auftretendes Ereignis mit multiplen Metastasierungsherden handelt, oder ob es sich in diesen Fällen um ein sich histologisch anders darstellendes CRC handelt, ist weiterhin unklar. [49]

Über die genauen Risikofaktoren, die die Entwicklung von HM begünstigen, herrscht Uneinigkeit. Viele Studien berücksichtigen HM überhaupt nicht, während andere nur wenige Faktoren, die eine Auswirkung auf die Entstehung von HM haben könnten, untersuchen. [9,10,35,54] In diesen Studien werden vor allem eine systemische Metastasierung [35], besonders von Leber- und Lungenmetastasen [54], und eine Lokalisation des Primärtumors im distalen Kolon und Rektum [10,37] zu den größten Risikofaktoren gezählt.

2.3.2. Mechanismus der Metastasierung

Der in Abschnitt 2.1.2. erläuterte Mechanismus der Metastasierung trifft auch bei der Entwicklung von HM beim kolorektalen Karzinom zu.

Hinzu kommen allerdings noch weitere mögliche Besonderheiten, die Erklärungen für das unterschiedliche Vorliegen von extrakraniellen Metastasierungsherden liefern können. [39] So zeigt der Großteil der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der HM bereits pulmonale Metastasen. Mongan et al. berichteten in ihrer Studie, dass bei einem Anteil von 78% der Patienten eine pulmonale Metastasierung vorlag. [51] Eine mögliche Erklärung ist, dass neben vaskulären Mechanismen weitere Faktoren an einer Metastasierung beteiligt sein können. Dies könnte an besonderen Charakteristika sowohl des Tumor- als auch des Wirtsgewebes liegen. [51] Es werden zudem Wege diskutiert, auf denen die metastasierenden Tumorzellen das pulmonale System umgehen und sofort Anschluss an die zerebrale Zirkulation erhalten. [51] Weiterhin könnte auch die Lokalisation des kolorektalen Primärtumors eine zerebrale Metastasierung beeinflussen. So weisen Patienten mit einer rektalen Lokalisation des Primärtumors häufiger HM auf als bei anderen Lokalisationen. [37,39,51] Grund dafür scheint der unterschiedliche venöse Abfluss des Rektums im Gegensatz zu anderen Teilen des Kolons zu sein. [37]

Die Metastasierung im Gehirn variiert und ist häufiger supratentoriell (80-85 %) als infratentoriell lokalisiert. Bei 40-60 % der Patienten liegt zudem eine solitäre Metastase vor. [46,74]

Die meisten Erkenntnisse über HM bei CRC hat man in den letzten Jahren von postmortalen Pathologiebefunden sowie im Rahmen der neurochirurgischen Behandlung und der strahlentherapeutischen Behandlung gewonnen. [49]

2.3.3. Therapie und Überleben

Die Diagnose von Hirnmetastasen ist meist mit einer schlechten Prognose verbunden und es erfolgt häufig nur noch eine palliative Therapie. [46,48,49,54,74] Nur selten weisen einzelne Patienten ein signifikant längeres Überleben innerhalb ihrer Erkrankungsgruppe auf. [17] So beträgt die durchschnittliche mediane Überlebenszeit (MÜZ) von Patienten mit HM bei CRC ohne Therapie lediglich 1-2 Monate. [25,37,49]

Durch zunehmende Verbesserung der Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten in den letzten Jahren konnte das Überleben von Patienten mit CRC verbessert werden. Dadurch ist auch die Inzidenz der HM bei CRC gestiegen. [37,48,54,67] Eine für den Nachweis von HM unabdingbare kraniale Bildgebung erfolgt allerdings in der Regel nicht standardmäßig nach der Diagnose eines CRC, sondern erst bei gegebenem Verdacht aufgrund der Entwicklung einer neuen neurologischen Symptomatik. [48] Eine frühzeitige Diagnose der HM ist jedoch essenziell für eine erfolgreiche Therapie [54] und es wird daher diskutiert, ob kraniale Bildgebungen auch bei asymptomatischen Patienten durchgeführt werden sollten, um so eine bessere Überlebensrate (ÜR) und eine verbesserte Lebensqualität zu erreichen. [16,67]

Während die therapeutische Strategie für Leber- und Lungenmetastasen klar ist, ist das genaue Vorgehen bei Hirnmetastasen noch sehr variabel und wird in der Literatur seit vielen Jahren diskutiert. [48] In der Vergangenheit wurde durch die Anwendung von Kortikosteroiden oder WBRT eine Kontrolle der Symptomatik angestrebt [2] und die dadurch gleichzeitig entstehenden vielfältigen Nebenwirkungen in Kauf genommen. Eine schwere Nebenwirkung, die in Folge einer WBRT bei vielen Patienten auftritt, stellt eine ausgeprägte Verschlechterung der Gedächtnisfunktion dar.

Dies hat sich in den letzten Jahren verändert und durch die Entwicklung neuerer Techniken wie SRS steht vielmehr die lokale Kontrolle der Neoplasie im Vordergrund [2], während somit gleichzeitig auch der Umfang der Nebenwirkungen abnimmt.

So kann mittels SRS Strahlung mit hoher Intensität auf einen kleinen Bereich angewandt werden und das umliegende Gewebe wird geschont, im Gegensatz zur WBRT, bei der eine hohe Strahlendosis nicht nur auf das von HM befallene Hirnparenchym, sondern auch auf

gesundes Umliegendes Gewebe trifft. [66] Aktuelle Therapieoptionen für HM beim CRC beinhalten somit die neurochirurgische Therapie, die WBRT, die SRS und die Chemotherapie. Die Therapieverfahren werden entweder einzeln oder kombiniert angewandt [1], Strahlentherapie und Chemotherapie werden häufig im Anschluss an eine operative Resektion appliziert. [2]

Es gibt wenige retrospektive Studien über HM beim CRC [48] und diese suggerieren, dass eine neurochirurgische Resektion der HM nur in besonderen Fällen durchgeführt werden kann. Eine operative Resektion wird in diesem Zusammenhang bei Patienten mit singulären HM [35,54,63] in einer gut erreichbaren Lokalisation [35,63] und Patienten mit einer kontrollierten Grunderkrankung [9,63,67,68] und einem gutem Allgemeinzustand empfohlen. [9,63,68] Somit wurde in fast allen Studien bei Patienten mit multiplen HM von einer operativen Resektion abgesehen. [35,54,63] Auch Patienten mit einer unkontrollierten Grunderkrankung [9,63,67,68] und einem schlechten Allgemeinzustand bzw. niedrigem KPS [9,63,68] werden nicht regelhaft operiert.

Durch eine operative Resektion kann eine verlängerte Überlebenszeit erreicht werden. [9,27,39,48,63] Die Kombination der neurochirurgischen Therapie und der WBRT wird in der Literatur oft mit einem noch besseren therapeutischen Erfolg assoziiert als eine Resektion allein. [1,20,48]

Der Großteil der Patienten allerdings wird nach Diagnose der HM bei CRC nur noch palliativ behandelt, da zu diesem Zeitpunkt die Grunderkrankung bereits so weit fortgeschritten ist, dass deren Lebenserwartung kurz ist. [25] Die Patienten leiden in den meisten Fällen unter neurologischen, kognitiven und funktionellen Defiziten und unter dem Verlust ihrer Autonomie. [25] Für den kleinen Anteil der Patienten, der mittels neurochirurgischer Resektion behandelt wurde, hatte nach bisherigen Publikationen eine mediane Überlebenszeit von ungefähr acht Monaten. [1,25,39]

In der Vergangenheit wurde oft davon ausgegangen, dass Chemotherapeutika aufgrund der Blut-Hirn-Schranke und der Blut-Tumor-Schranke nur eine sehr begrenzte bis gar keine Wirksamkeit bei HM aufweisen, während sie eine gute Anwendung in der Primärtumorthherapie bzw. Therapie der extrakraniellen Metastasierung zeigen. In den letzten Jahren haben sich neue Chemotherapeutika als wirksam bei HM gezeigt. Dazu zählen Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab, Cetuximab und Panitumumab. Diese werden nun auch bei der Therapie von HM bei CRC angewandt. [2]

2.4. Ziel der Arbeit

Die vorliegende Dissertationsschrift befasst sich mit der Evaluation des Langzeitverlaufs nach neurochirurgischer Behandlung von Hirnmetastasen des kolorektalen Karzinoms.

Das Auftreten von Hirnmetastasen stellt besonders bei Vorliegen des Primärtumors kolorektales Karzinom eine Erkrankung mit schlechter Prognose dar. In der vorliegenden Studie wird eine im Vergleich zu den bisherigen Daten große Patientenzahl untersucht. Retrospektiv wurde hierbei die neurochirurgische Therapie dieser Patienten evaluiert und gleichzeitig eine große Anzahl an möglichen Risikofaktoren bzw. Einflussfaktoren auf das Überleben analysiert.

Grund für die geringe Anzahl an großen und insbesondere prospektiv-randomisierten Studien ist, dass HM bei kolorektalem Karzinom heutzutage immer noch als sehr seltenes Ereignis beschrieben werden und daher im Vergleich zu anderen Primärtumorentitäten wie Bronchialkarzinom und Mammakarzinom eher wenig Beachtung erhalten. [9,10,12,39,74] Die recht geringe Anzahl an Publikationen zum speziellen Thema der neurochirurgischen Therapie zeigt, dass gerade die neurochirurgische Exstirpation der HM noch zu wenig Aufmerksamkeit in der Breite der Patienten mit HM bei CRC bekommt. Obwohl sich eine neurochirurgische Resektion allgemein bei intrazerebralen Metastasen häufig als sehr gute Therapieoption mit nachfolgend verlängerter Überlebenszeit herausgestellt hat, wird bei vielen Patienten mit CRC von dieser Therapiemöglichkeit abgesehen. So werden zum Beispiel Patienten in recht gutem Allgemeinzustand, jedoch gleichzeitig vorliegender multipler Hirnmetastasierung, unkontrollierter Grunderkrankung oder höherem Alter häufig von einer Tumorresektion der HM ausgeschlossen. [48,54]

Weiterhin könnte die Selektion eines nur kleinen Anteils von Patienten mit HM und CRC für eine neurochirurgische Therapie dazu führen, dass trotz verbesserter Möglichkeiten der postoperativen systemischen Therapie Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand, fortgeschrittenem Tumorstadium und höheren Lebensalter schon primär von einer Tumorresektion ausgeschlossen werden. Dies führt zu einer deutlichen Einschränkung des Erkenntnisgewinns im Hinblick auf die Prognose unter neuen Therapiemodalitäten und nach erfolgter Operation. Unter Umständen würden auch Patienten mit präoperativ reduziertem Zustand und fortgeschrittenem Tumorleiden erheblich von einer Resektion der HM profitieren.

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es daher, günstige prognostische Faktoren auf das Überleben zu ermitteln und dabei den Stellenwert der neurochirurgischen Therapie hervorzuheben. In Folge einer individualisierteren Therapiestrategie, ohne primären Ausschluss eines bestimmten Patientenkollektivs, könnten Faktoren identifiziert werden, die zur Erkenntnis beitragen, ob mehr Patienten von einer Operation der HM profitieren.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Analyse von insgesamt 591 Patienten, welche in der hiesigen Klinik für Neurochirurgie aufgrund von Hirnmetastasen in den Jahren 01/2007 – 12/2017 operiert worden sind, litten 57 Patienten an Metastasen eines kolorektalen Karzinoms. Als Basis der Evaluation dienten die Daten aus den elektronischen Patientenakten von Patienten, sowie die entsprechenden Bilddaten, welche im Rahmen der Behandlung angefertigt wurden. Aus dieser Kohorte konnten 55 der 57 Patienten hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten analysiert und in die Evaluation eingeschlossen werden. Einschlusskriterium war das nach histopathologischen Kriterien gesicherte Vorliegen von Hirnmetastasen eines kolorektalen Karzinoms bei Volljährigkeit.

3.2. Datenerhebung

Die erhobenen Daten wurden anonymisiert in eine Excel-Datenbank eingetragen und für die anschließende statistische Analyse in SPSS entsprechend kodiert.

Alle Daten wurden in absoluten Zahlen sowie als Prozentsatz der analysierten Population dargestellt.

Die erfassten Daten wurden in verschiedene Hauptgruppen gegliedert:

1. Demografische Daten
2. Informationen zum Primärtumor und seiner Diagnose
3. Informationen zu Erstmanifestation und Charakteristika der Hirnmetastasen
4. Angaben zum Status der extrakraniellen Metastasierung
5. Angaben zur neurochirurgischen Behandlung der Hirnmetastasen
6. Nicht-neurochirurgische Therapieverfahren
7. Angaben zum postoperativen Krankheitsverlauf

3.2.1. Demografische Daten

Demografische Daten umfassten Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Operation. Für die statistische Analyse wurde das Geschlecht als Zahlvariable kodiert.

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde sowohl prä- als auch postoperativ anhand des Karnofsky Performance Status Scale Index (Karnofsky-Index, KPS) klassifiziert. (Tab.1)

Karnofsky Performance Status Scale (%)	
100 %	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90 %	Minimale Krankheitssymptome
80 %	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung
70 %	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich alleine versorgen
60 %	Gelegentliche fremde Hilfe
50 %	Krankenpflegerische und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägerig
40 %	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30 %	Schwerkrank, Krankenhauspflege notwendig
20 %	Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen notwendig
10 %	Moribund. Krankheit schreitet schnell fort
0 %	Tod

Tabelle 1: Karnofsky Performance Status Scale nach David A. Karnofsky [36]

Dokumentiert wurden außerdem das Vorliegen und die Art von Vorerkrankungen (Arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, KHK, Diabetes Mellitus, Adipositas, Hyperlipidämie, Alkoholabusus). Weiterhin dokumentiert wurden Informationen über die Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

3.2.2. Informationen zu Primärtumor und seiner Diagnose

Informationen bezüglich des Primärtumors beinhalteten

- Anteil der Patienten mit dem Primärtumor kolorektales Karzinom an der Gesamtkohorte
- Die Lokalisation des Primärtumors (Kolon, Rektum, Sigma, rektosigmoidaler Übergang, Zökum, Anus)
- den Zeitpunkt der Erstdiagnose des kolorektalen Primärtumors im Verhältnis zur Diagnose der Hirnmetastasen (synchrone bzw. metachrone Diagnose) und

- die Aussage über die Kontrolle des Primärtumors (kontrolliert bzw. nicht kontrolliert). Dabei wird eine kontrollierte Grunderkrankung als fehlender Progress des Primärtumors beschrieben.

3.2.3. Informationen zu Erstmanifestation und Charakteristika der Hirnmetastasen

Es wurden folgende Eigenschaften zu den vorliegenden Hirnmetastasen erfasst und evaluiert:

- Datum der Erstdiagnose der Hirnmetastasen und Zeitraum der Diagnose des Primärtumors bis zur Diagnose der Hirnmetastasen
- Präoperative Symptomatik bis zur Diagnosestellung der Hirnmetastasen, die in der Anamnese vom Patienten berichtet wurde wie Schwindel, Kopfschmerzen, Gangstörung, Übelkeit, Hemiparese, Aphasie, Epilepsie, Erbrechen, Sehstörung, Parese des N. facialis und weiteren Ausfällen von Hirnnerven
- Dauer der Symptomatik bis zur Diagnosestellung in Tagen in der Eigenanamnese
- Anzahl der vorliegenden Hirnmetastasen und Anzahl der operierten Hirnmetastasen.
- Lokalisation der Hirnmetastasen, sowohl Angabe zur supra-, infra-, supra- und infratentoriellen Lage als auch die exakte Lokalisation mit jeweiligem Hirnbereich und Seitenangabe (parietal links, parietal rechts, occipital links, occipital rechts, temporal links etc.)
- maximaler Durchmesser der größten operierten Hirnmetastase in Millimeter
- Angabe über Vorliegen und Art der ventrikulären Beteiligung
- Angabe über das Vorliegen eines präoperativen Hydrocephalus

3.2.4. Angaben zum Status der extrakraniellen Metastasierung

Erfasst wurde zusätzlich das Vorliegen von extrakraniellen Metastasen in folgenden Lokalisationen: Lunge, Leber, Lymphknoten, Knochen, Nebenniere, Retroperitoneum, Mediastinum, Pleura.

3.2.5. Angaben zur operativen neurochirurgischen Behandlung

- Datum der Operation der Hirnmetastasen
- Art der OP (Biopsie zur Sicherung der Diagnose, Resektion zur Symptomlinderung, Reduktion raumfordernder Effekt)
- Angabe über die Dringlichkeit des Eingriffs (notfallmäßig / zeitnah - innerhalb von 24 Stunden gegenüber elektiv)
- Ausmaß der Resektion der Hirnmetastase (Komplettresektion, Teilresektion, Biopsie), festgestellt anhand des Operationsberichtes bzw. der postoperativen Bildgebung
- Peri- und unmittelbar postoperative Komplikationen
- Durchführung und Art einer erneuten neurochirurgischen Operation
- Endgültige histopathologische Diagnose inklusive angegebener Tumormarker
- Informationen über die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) oder die Durchführung einer endoskopischen Drittventrikulostomie (ETV), im Falle eines Liquoraufstaus
- Angabe zur intraoperativen Verwendung von Neuronavigation, Mikroskop, Mikrochirurgie, Neuroendoskopie und intraoperativem Neuromonitoring (IOM)

3.2.6. Nicht-neurochirurgische Therapieverfahren

- Angabe über Indikationsstellung, Durchführung und Art einer Radiotherapie (Stereotaktische Radiochirurgie (SRS), Ganzschädelradiatio (WBRT), SRS + WBRT)
- Durchführung und Zeitpunkt der Durchführung einer Chemotherapie (vor der OP der HM, nach der OP der HM, vor und nach der OP der HM)

3.2.7. Angaben zum postoperativen Krankheitsverlauf

- Beobachtung eines intrakraniellen Progresses im zeitlichen Verlauf
- Beobachtung eines extrakraniellen Progresses im zeitlichen Verlauf
- Erfassung des Allgemeinzustandes des Patienten mittels KPS-Index
- Todesdatum und Todesursache

3.3. Auswertung der Daten

Zur statistischen Analyse wurden die Daten mittels Excel tabellarisch erfasst und grafisch dargestellt.

Zur Berechnung von Zeitspannen wurde die Differenz-Formel in Excel angewendet. Zum einen wurde die Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und der Erstdiagnose der Hirnmetastase berechnet. Weiterhin wurde die Zeitspanne zwischen der neurochirurgischen OP und dem Tod bzw. letzten Patientenkontakt, also der Überlebenszeit nach neurochirurgischer Therapie berechnet. Zudem wurde auf diese Art auch das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der OP ermittelt.

Die anschließende statistische Auswertung erfolgte nach Kodierung der zu untersuchenden Daten mittels SPSS (SPSS; Version 25, IBM Corporation, New York, United States). Alle nominalen Daten wurden numerisch kodiert, wobei das Vorliegen eines Ereignisses mit „1“ und das Nicht-Vorliegen eines Ereignisses mit „0“ kodiert wurden. Das statistische Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt. Überlebensraten (ÜR) wurden anhand des Kaplan-Meier-Verfahrens berechnet und dargestellt. Dabei stellt die x-Achse die Überlebenszeit in Tagen dar und die y-Achse die mittels Kaplan-Meier-Verfahren ermittelten Überlebenswahrscheinlichkeiten.

Die univariate Analyse wurde mittels log-rank-Test bei qualitativen Merkmalen durchgeführt und unter der Voraussetzung, dass sich die Kurven der beiden Merkmale in der Kaplan-Meier-Grafik nicht schnitten. Die univariate Analyse der quantitativen Merkmale und der qualitativen Merkmale, bei denen es Schnittpunkte in der Kaplan-Meier Grafik gab, wurde mittels Cox-Regression durchgeführt. Dabei ergaben sich ein zugehöriges Konfidenzintervall (KI) und ein Hazard Ratio (HR). Schloss das KI den Wert „1“ mit ein, so war auch der p-Wert nicht signifikant. Ein HR von < 1 ließ auf einen präventiven Effekt des jeweiligen Merkmals auf das Überleben schließen, gegenteiliges zeigte sich bei einer $HR > 1$. Ein $HR = 1$ zeigte keinen Effekt eines Unterschiedes. Diese Werte werden nachfolgend tabellarisch dargestellt und zusammen mit Überlebensraten angegeben. Diese ÜR umfassen verschiedene Zeitspannen und es werden nur die jeweils möglichen angegeben. Hatten zu einem späteren Zeitpunkt bereits alle Patienten mindestens eines der beiden Merkmale das Ereignis Tod erlitten, so konnte jeweils nur die ÜR eines früheren Zeitpunktes angegeben werden.

Die multivariate Analyse wurde mittels der Cox-Regression durchgeführt und es ergaben sich nach Vorwärts- und Rückwärtsselektion verschiedene Variablen im finalen Modell. Dabei wurden nur jene Variablen mit $n > 5$ betrachtet, um einen adäquaten Vergleich der Merkmale zu gewährleisten. Anschließend wurde der Einfluss von verschiedenen Störfaktoren wie dem Alter oder Geschlecht auf mehrere Merkmale mittels der Cox-Regression untersucht. Ergab sich dabei ein p-Wert $< 0,05$ so wurde das Merkmal als unabhängig vom jeweiligen Faktor

bezeichnet. Ergab sich hingegen ein p-Wert von $> 0,05$ so wurde das Merkmal als abhängig vom jeweiligen Faktor bezeichnet und dieser damit als Störfaktor analysiert.

Die für diese Berechnungen verwendete Überlebenszeit stellte die Überlebenszeit ab dem Operationsdatum bis zum Zeitpunkt des Todes dar. War der Patient zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben bzw. war das Ereignis des Todes oder das Todesdatum unbekannt, so wurden diese Patienten zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert.

Gab es bei der Analyse der verschiedenen Variablen und deren Einfluss auf die Überlebenszeit fehlende Werte bei einzelnen Patienten, so wurden diese von der jeweiligen Analyse ausgeschlossen. Aus diesem Grund kann es bei einzelnen Analysen bzw. Auswertungen zum Abweichen der Summe des Gesamtkollektivs ($n = 55$) kommen.

4. Ergebnisse

4.1. Gesamtergebnisse

4.1.1. Demografische Daten

55 der insgesamt 57 Patienten wurden an einer oder mehreren Hirnmetastasen eines kolorektalen Karzinoms operiert. Ein Patient entwickelte präoperativ eine akute Pankreatitis und konnte nicht operiert werden. Ein weiterer Patient verstarb kurz vor der OP. Im Folgenden wird stets das Hauptkollektiv der 55 Patienten behandelt.

24 Patienten (43,6 %) waren weiblich und 31 Patienten (56,4 %) waren männlich. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der OP lag bei 68,9 und das mediane Alter bei 70 (SD +/- 10,06) Jahren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der OP 43 Jahre und der älteste 87 Jahre alt.

Zur Klassifizierung des Allgemeinzustandes wurde der Karnofsky-Index (KPS) Index angewandt und ergab folgende Verteilung (Tab. 2):

Mittelwert	Standardabweichung (SD)	Median	Range
74,55	+/- 13,58	80	40-100

Tabelle 2: Verteilung des Karnofsky-Index

Der Großteil der Patienten (n = 33; 60%) war in einem leicht reduzierten Allgemeinzustand mit einem KPS von 70-80. Dabei hatten 44 Patienten einen KPS von 70 und besser, 30 Patienten hatten einen KPS von 80 und besser.

Die unter 2.2.1. aufgeführten Vorerkrankungen wurden bei 33 Patienten (60 %) im Rahmen der Eigenanamnese erhoben. Am häufigsten wurde eine arterielle Hypertonie (aHT) angegeben; diese wurde bei 23 Patienten (41,8 %) dokumentiert, gefolgt von Nikotinabusus bei acht Patienten (14,5 %), Koronarer Herzkrankheit (KHK) bei fünf Patienten (9,1 %) und Diabetes Mellitus (DM) bei vier Patienten (7,3 %). Bei jeweils einem Patienten (1,8 %) wurden Adipositas, Hyperlipidämie, Alkoholabusus, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Niereninsuffizienz, Hepatitis B, Herztransplantation und Immunsuppression dokumentiert. Bei 22 Patienten (40 %) lagen keine Vorerkrankungen vor bzw. wurden im Rahmen der Anamnese nicht dokumentiert. (Abb. 2)

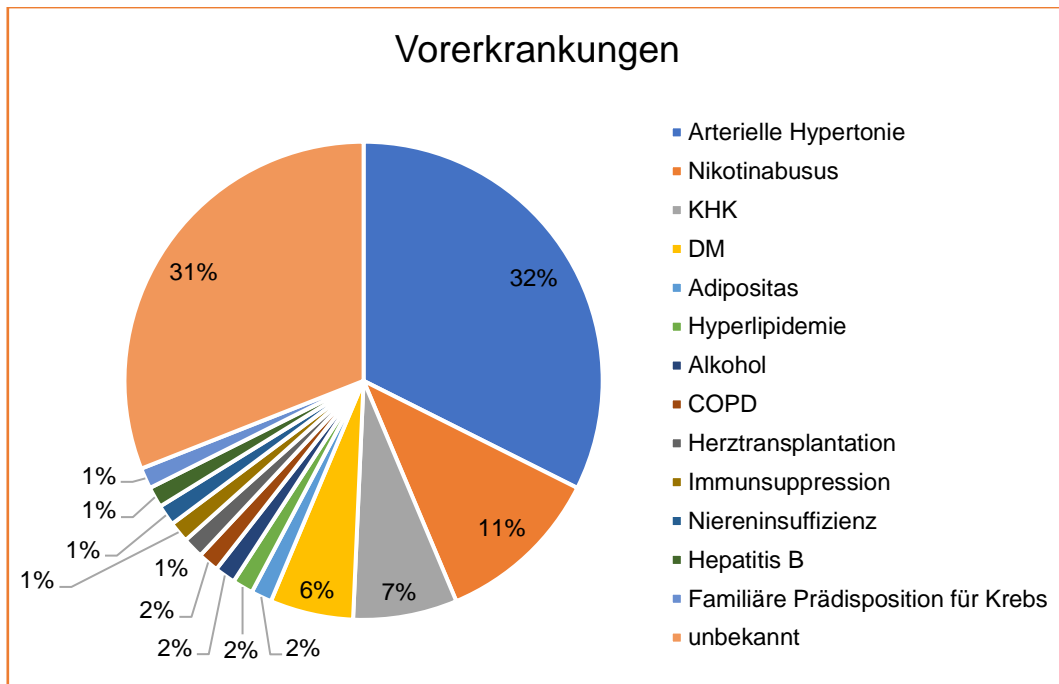


Abbildung 2: Vorerkrankungen

4.1.2. Informationen zu Primärtumor und seiner Diagnose

Insgesamt litten 55 von 510 Patienten (10,8 %), welche eine neurochirurgische Behandlung erhielten, an einer Hirnmetastasierung eines kolorektalen Karzinoms. Damit liegt das kolorektale Karzinom in der Rangfolge der häufigsten Primärtumore in der vorliegenden Gesamtkohorte auf Rang drei, direkt hinter dem Bronchialkarzinom mit 246 Patienten (48,2 %) und dem Mammakarzinom mit 58 Patienten (11,4 %). (Tab. 3)

Primärtumor	Anzahl (n)	Anzahl (%)
Bronchialkarzinom	246	48,2 %
Mammakarzinom	58	11,4 %
Kolorektales Karzinom	55	10,8 %
Melanom	41	8,0 %
Nierenzellkarzinom	22	4,3 %

Tabelle 3: Reihenfolge der häufigsten Primärtumore

In der Rangfolge der häufigsten Primärtumore bei Patienten mit singulärer Hirnmetastasierung liegt das CRC auf Rang zwei mit 38 Patienten (12,5 %), vor dem Mammakarzinom mit 35 Patienten (11,5 %) und dem Melanom mit 20 Patienten (6,6 %). (Tab. 4)

Primärtumor	Anzahl (n)	Anzahl (%)
Bronchialkarzinom	136	44,7 %
Kolorektales Karzinom	38	12,5 %
Mammakarzinom	35	11,5 %
Melanom	20	6,6 %
Nierenzellkarzinom	18	5,9 %

Tabelle 4: Reihenfolge der häufigsten Primärtumore – singuläre Hirnmetastasierung

Die in den Patientenakten dokumentierte Lokalisation des kolorektalen Primärtumors war mit 24 Patienten (43,6 %) am häufigsten im Bereich des Kolons zu verzeichnen. Bei 16 Patienten (29,1 %) war der Primärtumor im Bereich des Rektums lokalisiert, bei zehn Patienten (18,2 %) im Sigma, bei drei Patienten (5,5 %) im rektosigmoidalen Übergang und bei jeweils einem Patienten (1,8 %) in Zökum und im Anus. (Abb. 3)

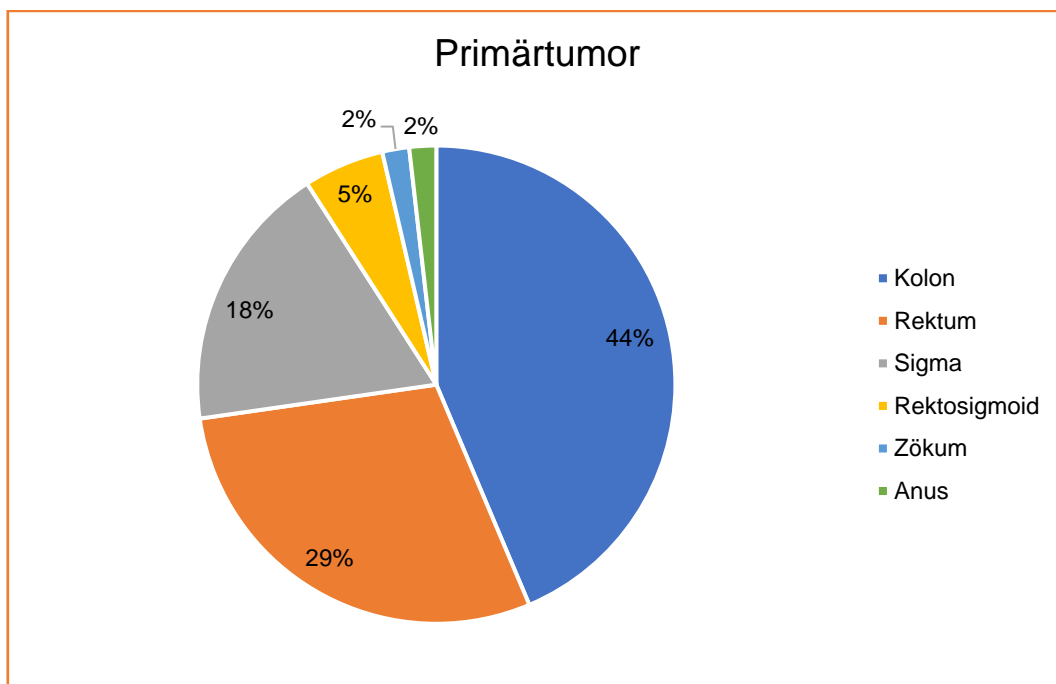


Abbildung 3: Primärtumor

Die Erstdiagnose des Primärtumors wurde bei 46 Patienten (83,6 %) vor der Manifestation der Hirnmetastase gestellt. In neun Fällen (16,4 %) wurde die Diagnose im Rahmen des Auftretens der zerebralen Metastase gestellt. Das Tumorleiden war somit in diesen Fällen noch nicht bekannt.

Zum Zeitpunkt der Diagnose der Hirnmetastase lag bei 17 Patienten (30,9 %) eine kontrollierte Tumorerkrankung vor, also ein Primärtumor ohne Progress zu diesem Zeitpunkt, während bei 38 Patienten (69,1 %) der Primärtumor nicht unter Kontrolle war.

4.1.3. Informationen zu Erstmanifestation und Charakteristika der Hirnmetastasen

Die durchschnittliche Zeit zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und der Erstdiagnose der Hirnmetastase betrug 1.474,58 Tage (49,15 Monate, SD +/- 1.530,99 Tage). Die mediane Zeit betrug 1.046 Tage (34,87 Monate), mit einer zeitlichen Varianz von einem Tag bis 5.595 Tage (186,50 Monate).

Unter spezifischen neurologischen Symptomen, welche mit den zerebralen Metastasen assoziiert wurden, litten 53 Patienten (96,4 %). Bei zwei Patienten (3,6 %) wurde eine Symptomatik verneint oder war unbekannt. Am häufigsten litten die Patienten unter Schwindel (n = 18; 32,7 %), an Kopfschmerzen (n = 16 Fällen; 29,1 %) und an einer Gangstörung (n = 11; 20,0 %). Weiterhin traten Symptome wie Übelkeit bei neun Patienten (16,4 %), eine Hemiparese bei acht Patienten (14,5 %), eine Aphasie bei acht Patienten (14,5 %), eine Epilepsie bei fünf Patienten (9,1 %), Erbrechen bei fünf Patienten (9,1 %), Sehstörungen und Sprachstörungen bei jeweils vier Patienten (7,3 %) und eine Parese des Nervus facialis bei drei Patienten (5,5 %) auf. Bei jeweils zwei Patienten (3,6 %) lagen eine Dysarthrie, ein Nystagmus, eine Ataxie und Vergesslichkeit vor. Bei jeweils einem Patienten (1,8 %) wurden Hemianopsie, Dysdiadochokinese, Sakkaden, Dysphagie, Doppelbilder, Dysmetrie, Quadrantenanopsie, Sturzereignisse, Bradydiadochokinese, Zervikalgie, Beeinträchtigung der Feinmotorik, Sedierung, Konzentrationsstörung, Gewichtsverlust, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Schläfrigkeit und eine Gehörminderung als Symptom beschrieben. (Tab. 5)

Symptom	Anzahl (n)	Anzahl (%)
Schwindel	18	32,7 %
Kopfschmerzen	16	29,1 %
Gangstörung	11	20,0 %
Übelkeit	9	16,4 %
Hemiparese	8	14,5 %
Aphasie	8	14,5 %
Epilepsie	5	9,1 %
Erbrechen	5	9,1 %
Sehstörung	4	7,3 %
Sprachstörung	4	7,3 %
N. facialis Parese	3	5,5 %
Dysarthrie	2	3,6 %
Nystagmus	2	3,6 %
Ataxie	2	3,6 %
Vergesslichkeit	2	3,6 %
Hemianopsie	1	1,8 %
Dysdiadochokinese	1	1,8 %
Sakkaden	1	1,8 %
Dysphagie	1	1,8 %
Diplopie	1	1,8 %
Dysmetrie	1	1,8 %
Quadrantenanopsie	1	1,8 %
Sturzereignis	1	1,8 %
Bradydiadochokinese	1	1,8 %
Zervikalgie	1	1,8 %
Störung der Feinmotorik	1	1,8 %
Sedierung	1	1,8 %
Konzentrationsstörung	1	1,8 %
Gewichtsverlust	1	1,8 %
AZ Verschlechterung	1	1,8 %
Schläfrigkeit	1	1,8 %
Hörminderung	1	1,8 %

Tabelle 5: Präoperative Symptomatik

Die angegebene Dauer der Symptomatik bis zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Hirnmetastase betrug durchschnittlich 13,44 Tage (SD +/- 17,89) mit einer medianen Dauer von zehn Tagen (Dauer 1-120 Tage).

In der präoperativen Bildgebung zeigte der Großteil der Patienten eine singuläre Metastase (n = 38; 69,1 %), während 17 Patienten (30,9 %) multiple zerebrale Metastasen aufwiesen. Davon lagen bei elf Patienten (20,0 %) zwei Metastasen, bei einem Patienten (1,8 %) drei Metastasen, bei vier Patienten (7,3 %) vier Metastasen und bei einem Patienten (1,8 %) mehr als vier Metastasen vor.

Bei 51 der 55 Patienten (92,7 %) wurde nur eine Hirnmetastase und bei vier Patienten (7,3 %) wurden jeweils zwei Hirnmetastasen reseziert. (Abb. 4)

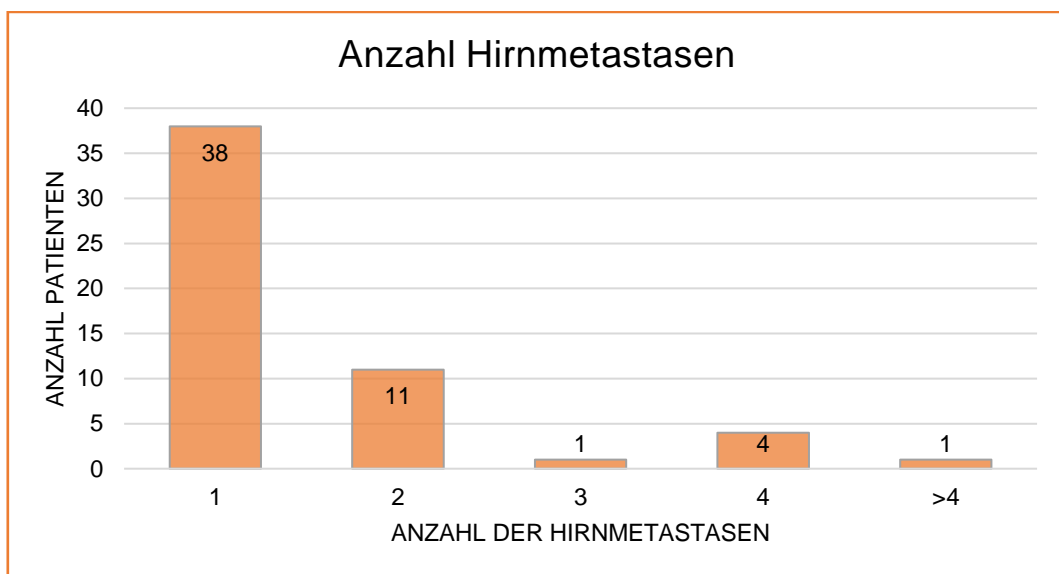


Abbildung 4: Anzahl der Hirnmetastasen

Die präoperative Bildgebung der zerebralen Metastasen zeigte bei 32 Patienten (58,2 %) eine rein supratentorielle Lokalisation, während bei 16 Patienten (29,1 %) eine rein infratentorielle Lokalisation beschrieben wurde. Bei sieben Patienten (12,7 %) lagen die in der Bildgebung beschriebenen Hirnmetastasen sowohl supra- als auch infratentoriell. (Abb. 5)

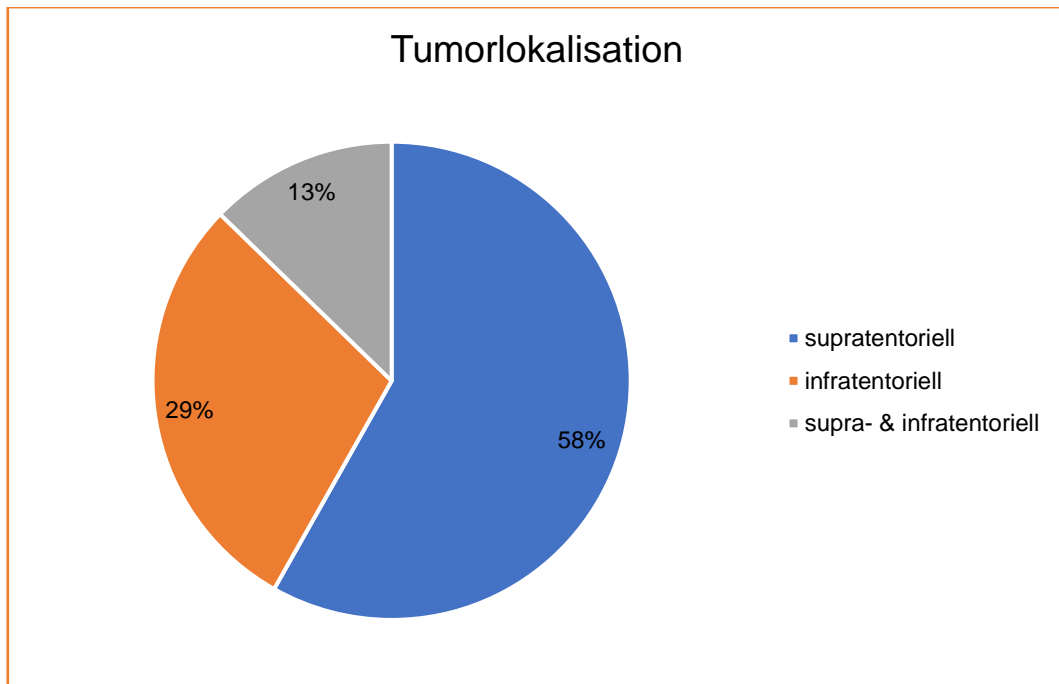


Abbildung 5: Tumorlokalisation

Bei den singulären zerebralen Metastasen waren die häufigste Lokalisation der resezierten Metastase zerebellär links (n = 7; 18,4 %), gefolgt von einer Metastase zerebellär rechts (n = 5; 13,2 %), frontal rechts und temporal links (je n = 4; 10,5 %) und frontal links sowie okzipital links (je n = 3; 7,9 %). (Abb. 6)

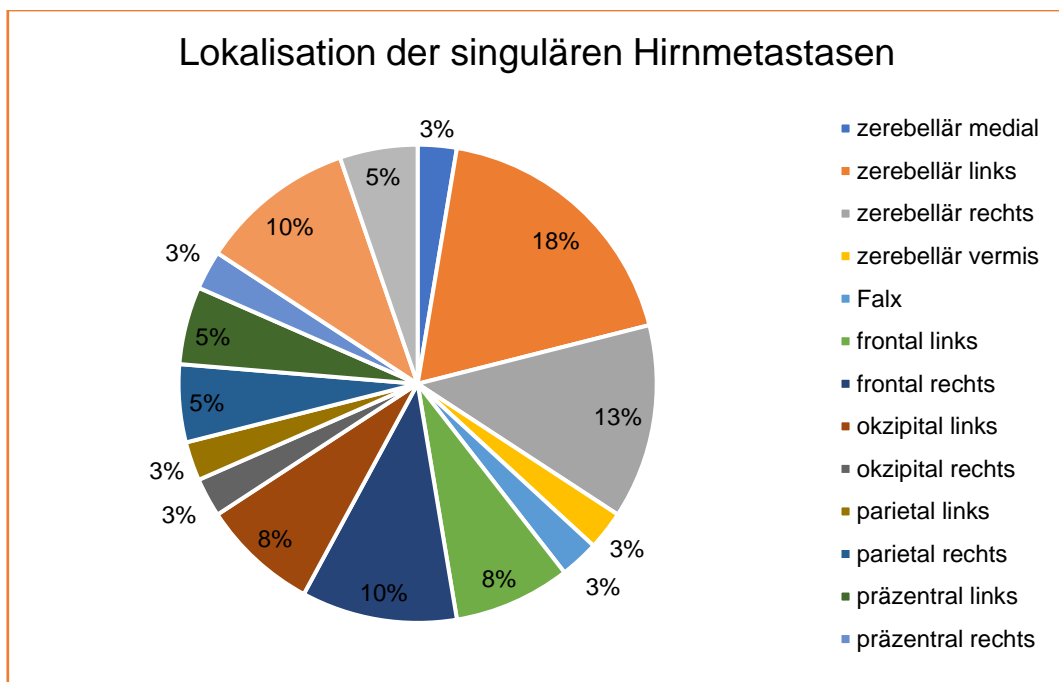


Abbildung 6: Lokalisation der singulären Hirnmetastasen (n = 38)

Bei den multiplen zerebralen Metastasen wurden bei vier Patienten (23,5%) zerebellär rechts lokalisierte Metastasen reseziert, gefolgt von zerebellär links, frontal links und frontal rechts lokalisierten Metastasen bei jeweils zwei Patienten (11,8 %). Bei jeweils einem Patienten (5,9 %) wurden temporal rechts, präzentral rechts und okzipital links lokalisierte Metastasen operiert. Bei vier Patienten (5,9 %) wurden jeweils zwei Läsionen der multipel vorliegenden Hirnmetastasen reseziert. Diese waren zweimal frontal rechts, zerebellär rechts und okzipital rechts, frontal links und präzentral links, frontal links und frontal rechts lokalisiert. (Abb. 7)

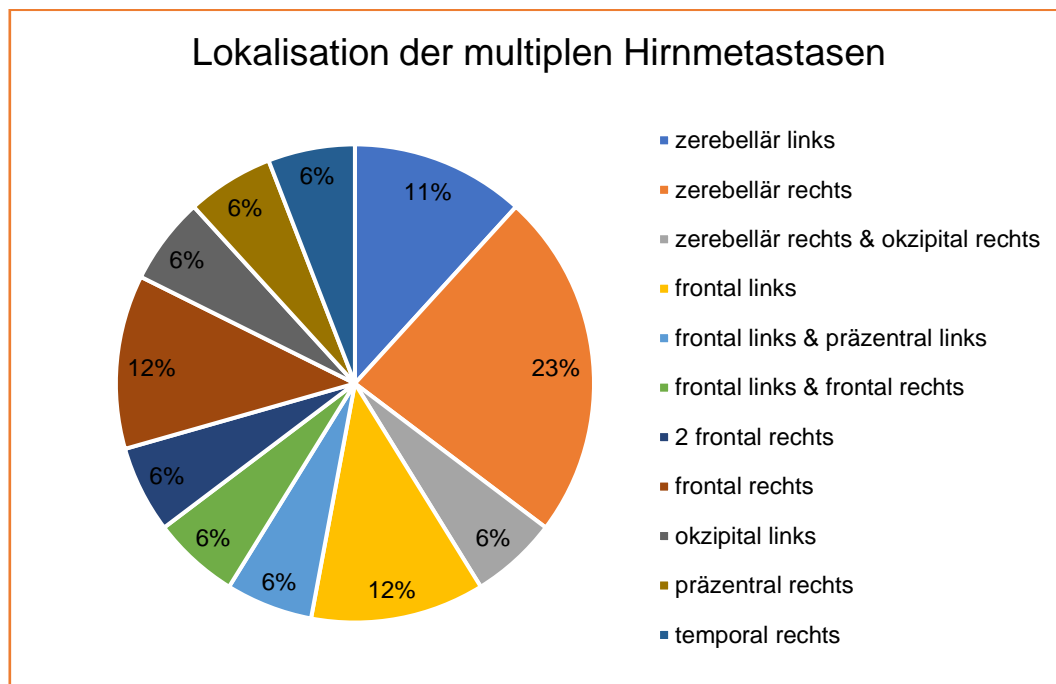


Abbildung 7: Lokalisation der multiplen Hirnmetastasen (n = 17)

Die in der präoperativen Bildgebung dargestellten Hirnmetastasen zeigten einen durchschnittlichen Durchmesser der jeweils größten Hirnmetastase von 30 mm (SD +/- 11,43). Die mediane Größe betrug 30 mm (10,0 - 63,0 mm). Dabei betrug bei 24 Patienten (43,6 %) der Durchmesser der jeweils größten Hirnmetastase mehr als 30 mm, während bei 29 Patienten (52,7 %) der Durchmesser 30 mm oder weniger betrug.

Bei 29 Patienten (52,7 %) lag eine anatomische Beziehung zum Ventrikelsystem vor. Davon war eine Kompression des 4. Ventrikels am häufigsten und war bei 16 Patienten (55,2 %) zu finden. Weitere Formen der ventrikulären Beteiligung stellten eine Kompression des rechten Seitenventrikels bei fünf Patienten (17,2 %), eine Kompression des linken Seitenventrikels bei zwei Patienten (6,9 %) und ein Einwachsen in den Ventrikel bei zwei Patienten (6,9 %) dar. Bei jeweils einem Patienten (3,4 %) wurde eine Kompression des 4. Ventrikels und des Aquädukts, eine Kompression des linken Seitenventrikels und 3. Ventrikels, eine

Vergrößerung des rechten Seitenventrikels und eine dorsale Verlagerung des Seitenventrikels dargestellt. (Abb. 8)

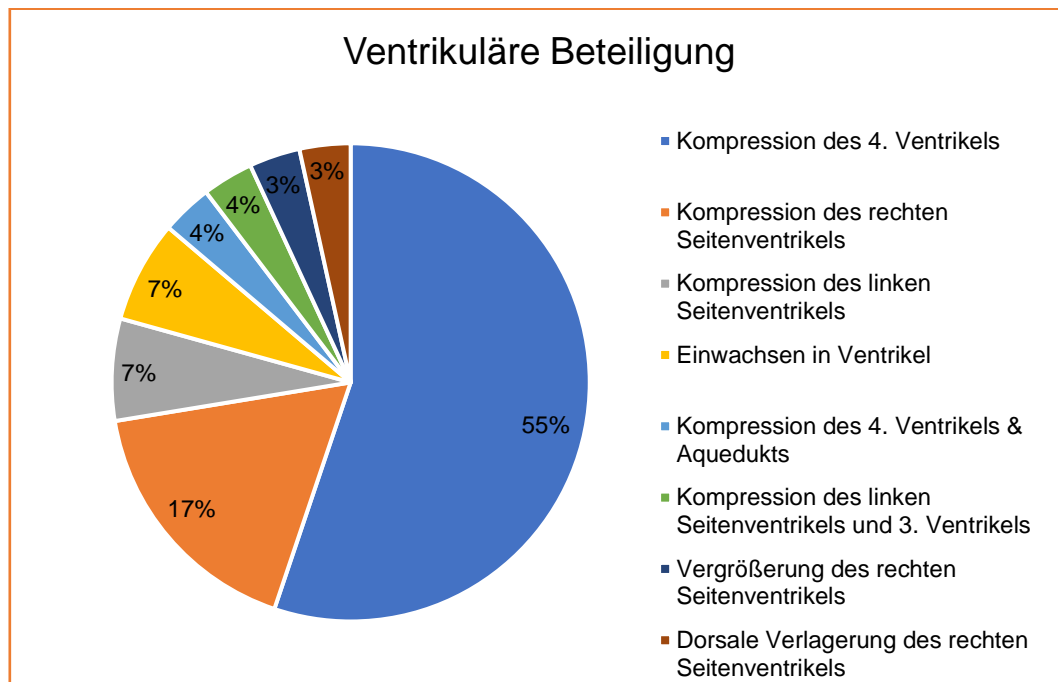


Abbildung 8: Ventrikuläre Beteiligung

Bei sechs der 55 Patienten (10,9 %) wurde präoperativ ein sog. Hydrocephalus occlusus („Verschlusshydrocephalus“) diagnostiziert.

4.1.4. Angaben zum Status der extrakraniellen Metastasierung

In den Patientenakten wurde der Status der extrakraniellen Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnose der Hirnmetastasen vermerkt. Dabei lagen bei 45 Patienten (81,8 %) Metastasen außerhalb des Gehirns vor. Bei zehn Patienten (18,2 %) war zu diesem Zeitpunkt keine weitere Metastase bekannt.

Die häufigste Lokalisation extrazerebraler Metastasen stellte die Lunge bei 38 Patienten (69,1 %) dar, gefolgt von der Leber bei 23 Patienten (41,8 %) und Lymphknotenmetastasen bei 17 Patienten (30,9 %). Weitere vorliegende extrakranielle Metastasen waren Knochenmetastasen bei sechs Patienten (10,9 %), Metastasen der Nebenniere bei vier Patienten (7,3 %), Metastasen des Retroperitoneums bei drei Patienten (5,5 %) und bei jeweils einem Patienten (1,8 %) Metastasen des Mediastinums, der Pleura, des Pankreas, der Milz und des Kolons. (Abb. 9)

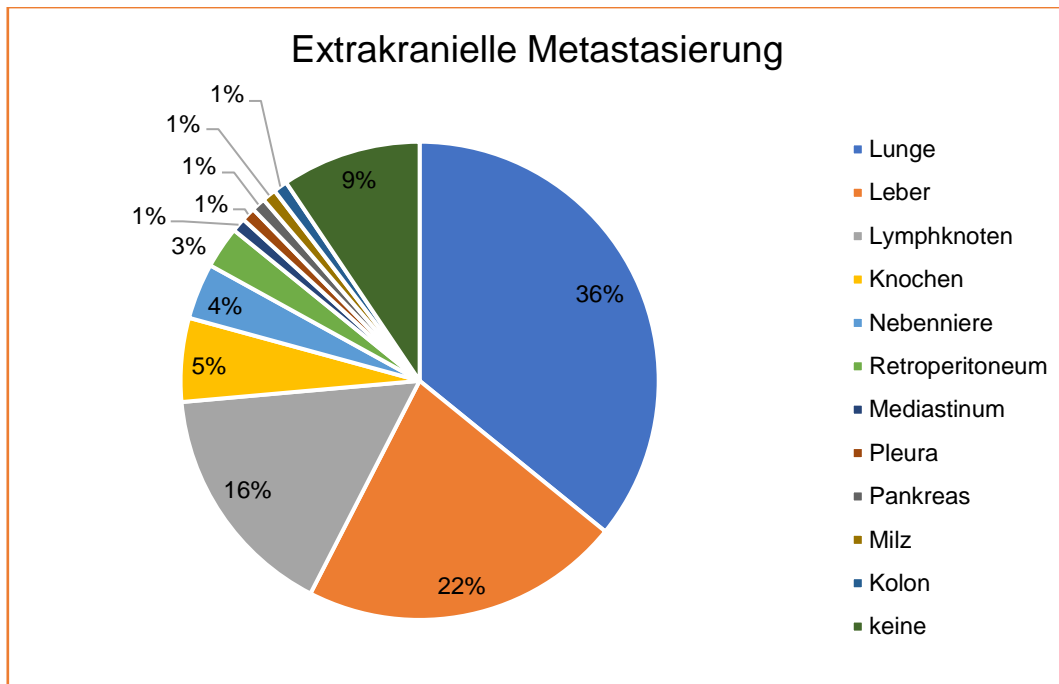


Abbildung 9: Extrakranielle Metastasierung

4.1.5. Angaben zur neurochirurgischen Behandlung

Bei 52 Patienten wurde die Indikation der neurochirurgischen Resektion aufgrund einer ausgeprägten Symptomatik, verursacht durch die HM, gestellt. Bei neun Patienten (16,4 %) diente die Operation primär der Gewinnung einer Gewebeprobe für die histopathologische Untersuchung und das Festsetzen des weiteren Therapieregimes. 20 Patienten wurden aufgrund eines unmittelbar lebensbedrohlichen Zustandes operiert. Davon führte eine deutliche raumfordernde Wirkung bei sechs Patienten (10,9 %) zu einer OP. Eine akute Liquorzirkulationsstörung mit Hydrocephalus wurde bei zwei Patienten (3,6 %) als Grund für eine OP angegeben. Bei weiteren zwei Patienten (3,6 %) wurde im Rahmen des Eingriffs eine ETV durchgeführt oder eine EVD angelegt. Bei jeweils einem Patienten (1,8 %) wurden folgende Indikationen im Operationsbericht dokumentiert: Massives perifokales Ödem, eingeblutete Metastase, Metastasenresektion mit gleichzeitiger Anlage eines ventrikuloperitonealen Shuntsystems (VP-Shunt), Bewusstlosigkeit, Verkleinerung der Tumormasse und drohende Einklemmung.

Bei 53 Patienten (96,4 %) konnte durch die Operation eine vollständige Resektion der HM erreicht werden und bei zwei Patienten (3,6 %) wurde eine Tumorteilresektion durchgeführt.

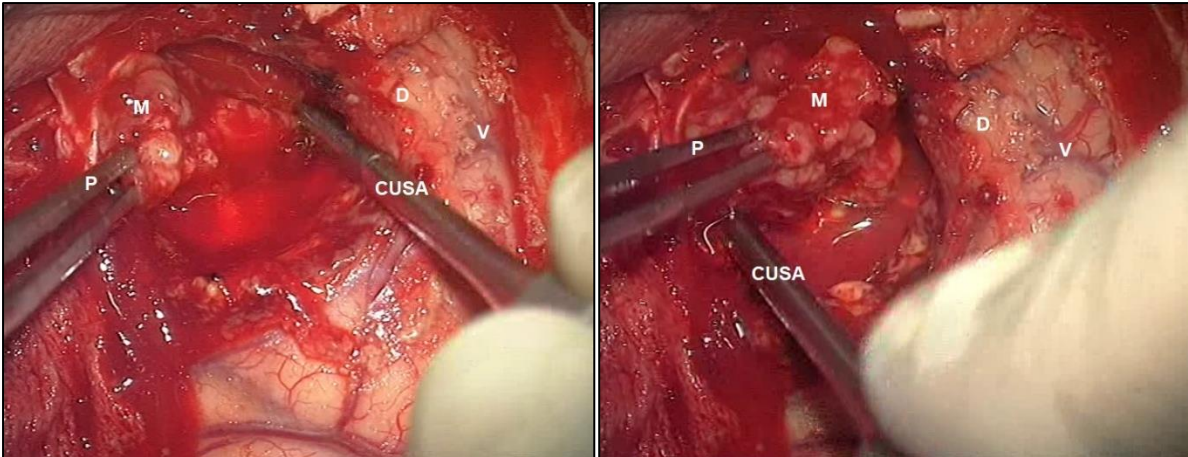


Abbildung 10 und 11: Darstellung einer Komplettresektion einer rechts frontal gelegenen HM eines CRC.

Der männliche Patient war zum Zeitpunkt der OP der Hirnmetastase 69 Jahre alt, sein kolorektaler Primärtumor befand sich im Bereich des Rektums. Die im Durchmesser etwa 37mm messende Hirnmetastase war rechts frontal lokalisiert und wies ein massives begleitendes Hirnödem auf.

Dargestellt im Bild: Zustand nach osteoplastischer Kraniotomie und Duraeröffnung.

Anschließend wurde eine komplette Resektion der Hirnmetastase erreicht.

M: Hirnmetastase; P: Pinzette; CUSA: Ultraschallaspirator; D: Dura; V: oberflächliche Vene

Eine schwere postoperative Komplikation trat bei zwei Patienten (3,6 %) auf. Es handelte sich in beiden Fällen um Blutungen. Einer dieser Patienten, welcher bereits zuvor einen schlechten Zustand mit neurologischen Defiziten aufwies, erhielt fünf Tage später eine operative Entlastung, wonach sich klinisch allerdings keine Erholungstendenz mehr zeigte. Die postoperative Blutung des zweiten Patienten wurde drei Tage später erfolgreich entlastet und der Patient zeigte keine weiteren Auffälligkeiten oder Defizite.

Eine erneute neurochirurgische Operation musste bei elf Patienten (20 %) durchgeführt werden, während sich die restlichen 44 Patienten (80 %) nur einer Operation unterziehen mussten. Von allen Patienten mussten vier (7,3 %) aufgrund eines Lokalrezidivs der Hirnmetastase erneut operiert werden und ein Patient (1,8 %) aufgrund eines Rezidivs in einer anderen Lokalisation und gleichzeitiger Anlage einer EVD und ETV. Drei Patienten (5,4 %) wurden aufgrund eines Hämatoms reoperiert, wovon zwei bereits oben unter postoperativen Komplikationen aufgeführt wurden und ein weiterer eine Blutung zeigte, die nicht unmittelbar postoperativ auftrat. Zwei Patienten (3,6 %) wurden aufgrund einer Liquorfistel und ein Patient (1,8 %) aufgrund eines Abszesses reoperiert. Dabei betrug die durchschnittliche Zeitspanne bis zur erneuten OP 117,2 Tage (3,9 Monate) mit einer medianen Zeitspanne von 30 Tagen (3-320 Tage).

Zur Identifikation von Patienten mit HM eines kolorektalen Karzinoms wurde die histopathologische Begutachtung inklusive der untersuchten Tumormarker des operativ

gewonnenen Materials des Tumors verwendet. In Folge können Effekte der Expression bestimmter Tumormarker auf das Überleben ermittelt werden. Untersuchte Tumormarker wurden bei 35 Patienten (63,6 %) dokumentiert, während bei 20 Patienten (36,4 %) keine speziellen Untersuchungen zu Tumormarkern durchgeführt wurden. Dabei werden die häufigsten nachgewiesenen Tumormarker an dieser Stelle kurz erläutert und anschließend deren Häufigkeiten in der dargestellten Kohorte aufgeführt.

CK20 wird in primären und metastatischen kolorektalen Tumorzellen exprimiert und kann zur spezifischen Detektion von zirkulierenden Tumorzellen verwendet werden. So ist dieses Zytokeratin auch in HM eines CRC exprimiert und kann zur Tumordiagnostik herangezogen werden. [50]

Auch die Expression von CDX2, welches in den Epithelzellen des Gastrointestinaltraktes vorkommt und dort für Proliferation und Differenzierung von Bedeutung ist, kann im Großteil der Tumorzellen nachgewiesen werden. [70]

TTF1 gilt als spezifischer Marker bei Neoplasien der Lunge und der Schilddrüse, kann allerdings auch bei anderen Adenokarzinomen, wie dem CRC, positiv sein. [13]

CK7 kann als Strukturprotein des Zytoskeletts in Epithelzellen des Darms nachgewiesen werden kann dabei auch in kolorektalen Tumorzellen exprimiert werden. Im Unterschied zu CK20 ist dies allerdings weniger häufig der Fall. [30] Diskutiert wird in diesem Zusammenhang von Hernandez et al., ob eine Expression von CK7 in kolorektalen Tumorzellen mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium einhergeht. [30]

CK8 ist Bestandteil der Intermediärfilamente von einfachen Epithelien und damit am Ionentransport im Kolon, bei kolorektalen Hyperplasien und an Entzündungsprozessen beteiligt. Es kann in Folge auch bei metastatischem CRC in HM exprimiert werden. [44]

Der in der aktuellen Studie am häufigsten exprimierte Tumormarker war CK20+. Dieser wurde bei 26 Patienten (47,3 %) nachgewiesen. Weitere häufig exprimierte Tumormarker waren CDX2+ bei 21 Patienten (38,2 %), TTF1- bei 17 Patienten (30,9 %), CK7- bei elf Patienten (20,0 %), CK7+ bei acht Patienten (14,5 %), TTF1+ bei vier Patienten (7,3 %) und CK8+ bei vier Patienten (7,3 %) und CDX2- bei drei Patienten (5,5 %). (Abb. 12)

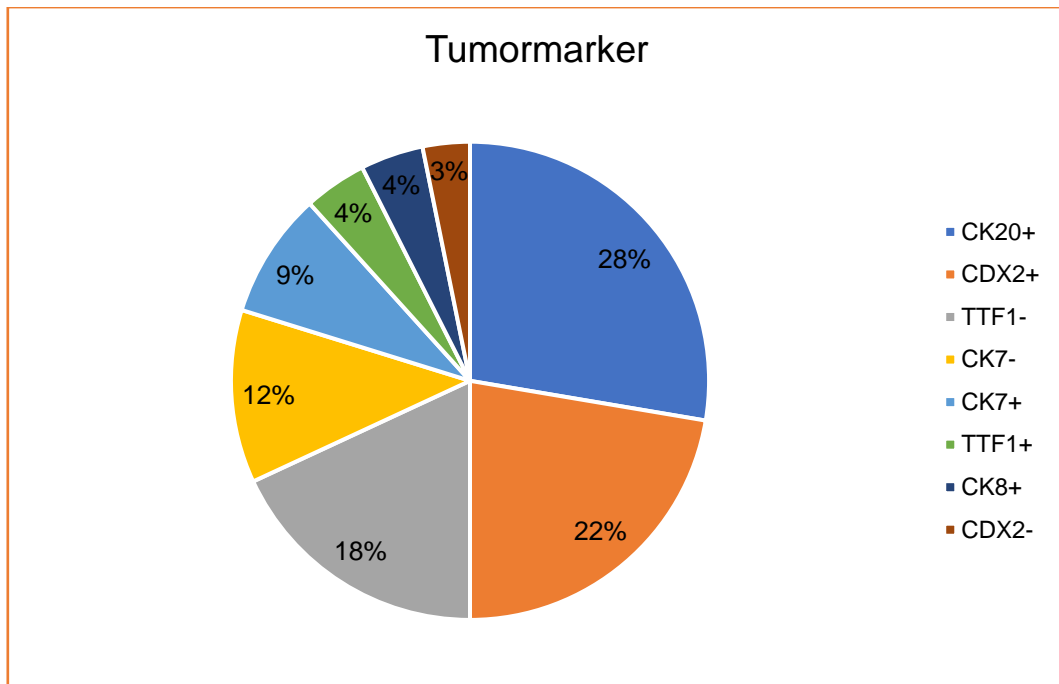


Abbildung 12: Häufigste Tumormarker

Eine Neuronavigation wurde bei 47 Operationen (85,5 %) eingesetzt. Bei 45 Operationen (81,8 %) wurde ein OP-Mikroskop verwendet.

Ein mikrochirurgischer Eingriff wurde bei 46 Patienten (83,6 %) durchgeführt, ein endoskopischer Eingriff bei drei Patienten (5,5 %), bei den verbliebenen Patienten wurden weder Endoskopie noch Mikroskop im Operationsbericht dokumentiert.

Eine intraoperative Neurophysiologie (IONM) wurde bei 29 Eingriffen (52,7 %) durchgeführt. Davon wurden bei 24 Patienten (82,8 %) somatosensibel evozierte Potentiale (SEP) aufgezeichnet. Bei zwei Patienten (6,9 %) wurden sowohl somatosensibel evozierte Potentiale als auch motorisch evozierte Potentiale (MEP), bei zwei Patienten (6,9 %) somatosensibel evozierte Potentiale, akustisch evozierte Potentiale (AEP) und elektromyografische Antworten (EMG) und bei einem Patienten (3,4 %) SEP, AEP, EMG und MEP aufgezeichnet. (Abb. 13)

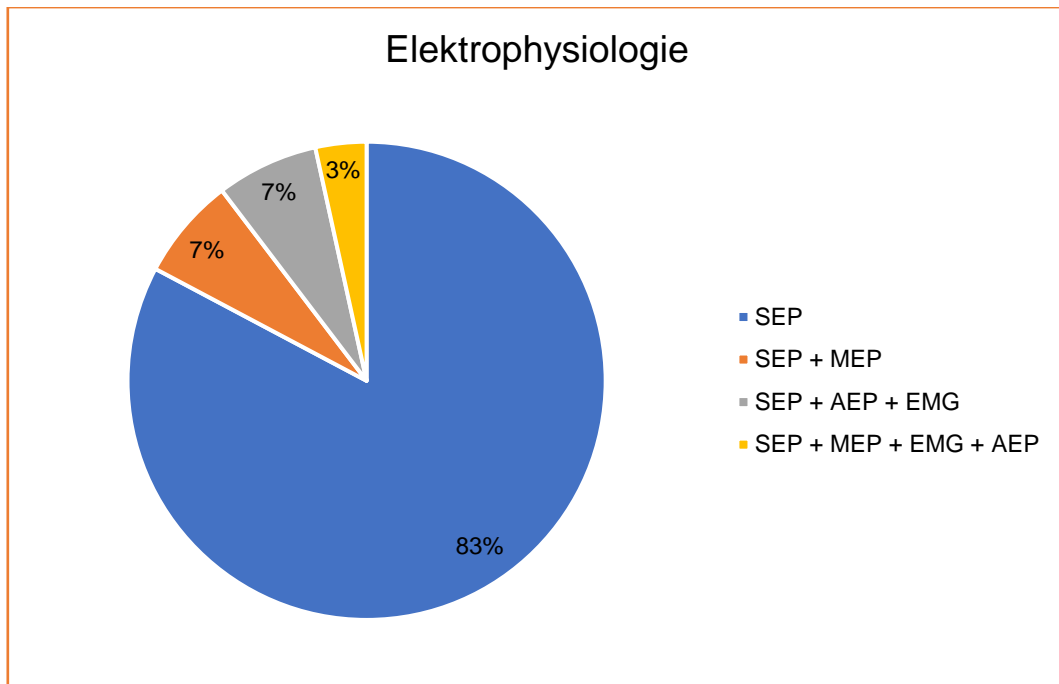


Abbildung 13: Intraoperatives Neuromonitoring

Zwei der Patienten, bei denen kein IOM durchgeführt wurde, zeigten neue postoperative Defizite. Davon wies ein Patient eine Hemianopsie und Hemiparese und ein Patient eine Ataxie und Dysarthrie auf.

Die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes in der Klinik für Neurochirurgie in Homburg betrug 12,89 Tage (Median: 12, 5–30 Tage, SD +/- 5,02).

4.1.6. Nicht-neurochirurgische Therapieverfahren

Zusätzlich zu der neurochirurgischen Resektion wurde bei 31 Patienten (56,4 %) eine Radiotherapie zur Behandlung der Hirnmetastasen durchgeführt, während bei sieben Patienten (12,7 %) keine Radiatio durchgeführt wurde. In 17 Fällen war der weitere Verlauf im Hinblick auf eine postoperative Bestrahlung unklar.

In den 31 Fällen, in denen eine Radiatio zusätzlich zu der Operation durchgeführt wurde, handelte es sich in 18 Fällen (58,0 %) um eine Ganzschädelradiatio (WBRT), in neun Fällen (29,0 %) um eine Stereotaktische Radiochirurgie (SRS), in zwei Fällen (6,5 %) um eine sowohl Stereotaktische Radiatio als auch eine Ganzschädelradiatio. In zwei Fällen (6,5 %) war die Art der Radiatio nicht genau dokumentiert, da sie in einer externen Klinik durchgeführt wurde. (Abb. 14)

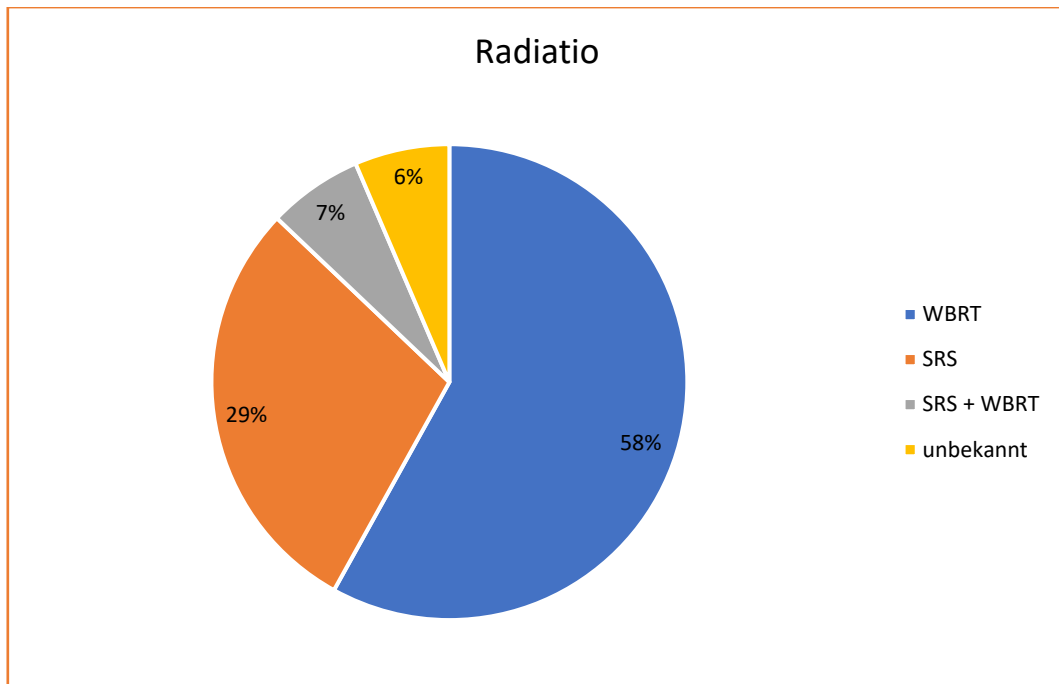


Abbildung 14: Radiatio

Bei 30 Patienten (54,6 %) wurde eine Chemotherapie durchgeführt. Dabei handelte es sich bei 14 Patienten (46,7 %) um Chemotherapie, die sowohl vor als auch nach der OP der HM durchgeführt wurde. Bei zwölf Patienten (40,0 %) wurde eine präoperative Chemotherapie durchgeführt und bei vier Patienten (13,3 %) wurde eine postoperative Chemotherapie durchgeführt. (Abb.15)

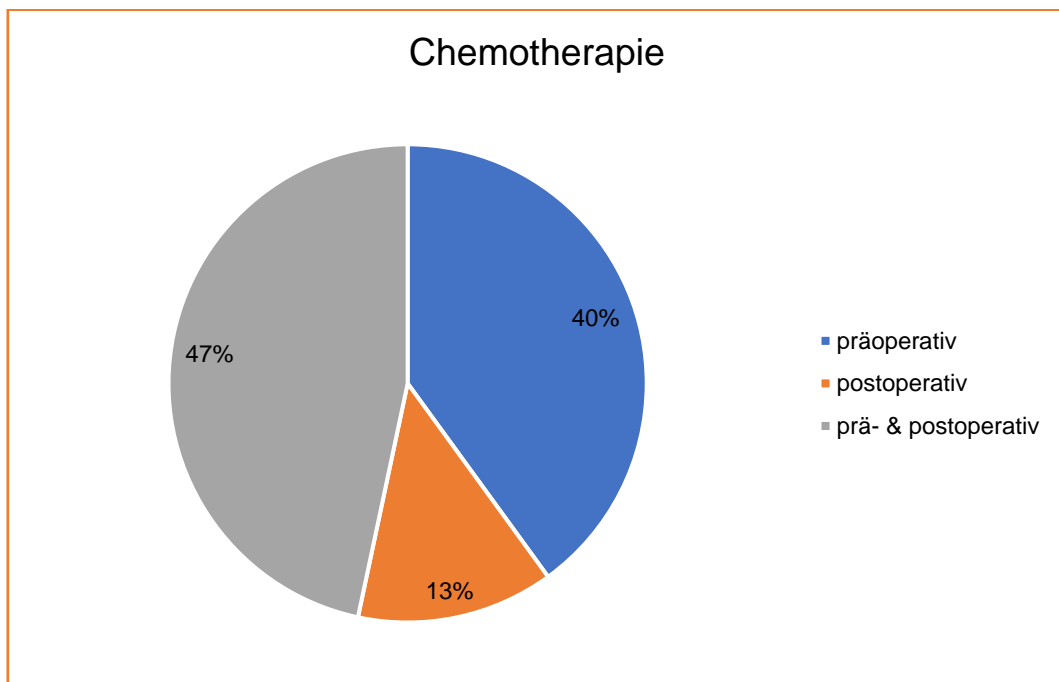


Abbildung 15: Chemotherapie

4.1.7. Angaben zum postoperativen Krankheitsverlauf

Ein intrakranieller Progress nach der OP, also ein weiteres Wachstum vorhandener HM, ein Auftreten neuer HM oder eines Lokalrezidivs, wurde bei 13 Patienten (23,6 %) dokumentiert. Bei 13 weiteren Patienten (23,6 %) wurde im weiteren Verlauf kein intrakranieller Progress festgestellt. Bei den verbliebenen 29 Patienten (52,8 %) lag bis zum Ende der Datenerhebung keine Information darüber vor, ob ein intrakranieller Progress im weiteren Verlauf aufgetreten war, da die Patienten nicht zu Nachuntersuchungen erschienen sind.

Postoperativ konnte bei 16 Patienten (29,1 %) ein extrakranieller Progress diagnostiziert werden. Sechs Patienten (10,9 %) zeigten im Verlauf keinen extrakraniellen Progress und bei 33 Patienten (60,0 %) war keine Information über einen extrakraniellen Progress im postoperativen Verlauf dokumentiert.

Um den postoperativen AZ der Patienten zu beurteilen wurde erneut der individuelle KPS-Index bestimmt. Dieser betrug durchschnittlich 74,18 (Median: 80; 40-100; SD +/- 16,85). (Tab. 6)

Mittelwert	Standardabweichung (SD)	Median	Range
74,18	+/- 16,85	80	40-100

Tabelle 6: Postoperativer KPS-Index

Davon lag der KPS Index der meisten Patienten im Bereich zwischen 70-80 mit 22 Patienten (40,0 %). Achtzehn Patienten (32,7 %) hatten einen KPS von 90-100, zehn Patienten (18,2 %) einen KPS von 50-60 und fünf Patienten (9,1 %) einen KPS von 30-40. (Abb. 16)

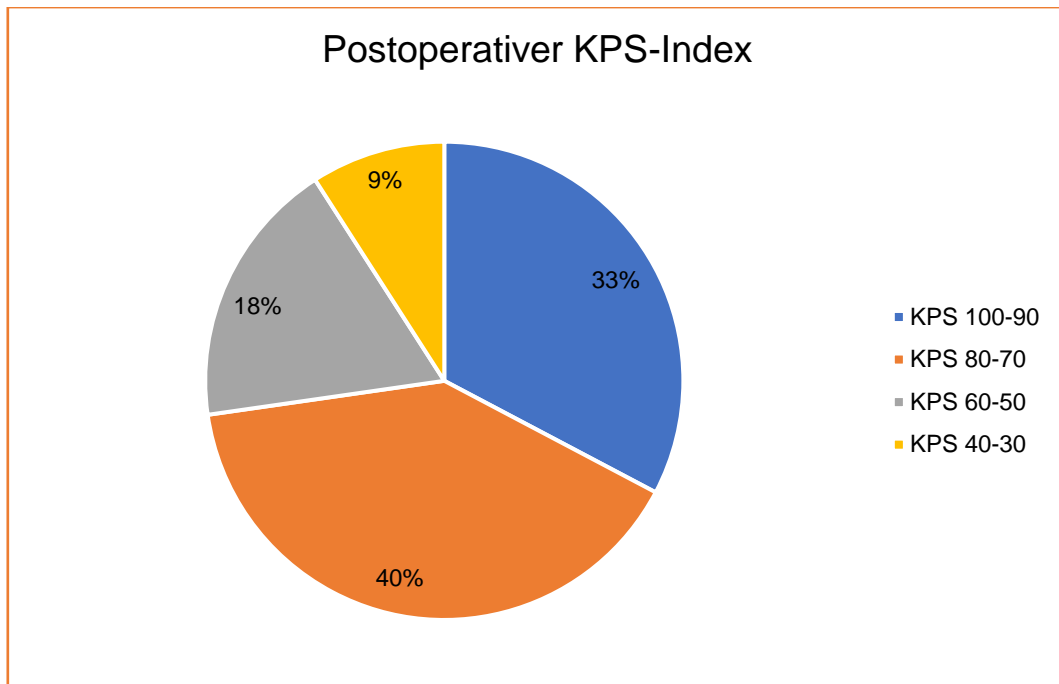


Abbildung 16: Postoperativer KPS-Index

Zum Vergleich der KPS-Werte prä- und postoperativ wurde der Wilcoxon-Test angewendet. Dieser zeigte mit einem p-Wert von 0,94 keine keinen signifikanten Unterschied.

Bis zum Ende der Datenerhebung lag bei 15 Patienten (27,3 %) eine sichere Information über Todesdatum und Todesursache vor. Von diesen 15 Patienten verstarben sieben Patienten (46,7 %) aufgrund eines Tumorprogresses, drei Patienten (20,0 %) aufgrund eines infektiös-toxischen Herzversagens und jeweils ein Patient (6,7 %) aufgrund eines tumortoxischen Multiorganversagens, einer Sepsis, eines Kreislaufstillstandes, einer schweren Infektion und einer zerebralen Dekompensation.

Die durchschnittliche follow-up Zeit der gesamten Kohorte betrug 182,42 Tage (Median: 126; 5-670 Tage; SD +/- 170,40). Diese Werte schließen auch die zensierten Fälle mit ein. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 431,83 Tage (Median: 455). Diese Ergebnisse werden in der nachfolgend angewandten Überlebenszeitanalyse noch einmal besonders behandelt.

4.2. Mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben nach neurochirurgischer Operation – Überlebenszeitanalyse

4.2.1. Einfluss demografischer Daten auf das Überleben

Vergleich der Primärtumorentitäten

Der Vergleich der häufigsten Primärtumorentitäten der Gesamtkohorte der 510 Patienten stellte sich im log-rank Test mit einem p-Wert von 0,64 als nicht signifikant hinsichtlich der Überlebenszeiten dar. (Tab. 7) Somit war die Diagnose von HM eines kolorektalen Karzinoms nicht mit einer signifikant kürzeren Überlebenszeit gegenüber den anderen häufigsten Tumorerkrankungen mit HM assoziiert.

Primärtumorentität	p-Wert (log-rank)
Kolorektales Karzinom	0,64
Bronchialkarzinom	
Mammakarzinom	
Melanom	

Tabelle 7: Analyse der Überlebenszeiten – häufigste Primärtumorentitäten

Analog dazu stellen sich auch die Graphen in der Kaplan-Meier Analyse dar und weisen einen relativ ähnlichen Verlauf auf in dem sie sich auch mehrmals schneiden (Abb. 17):

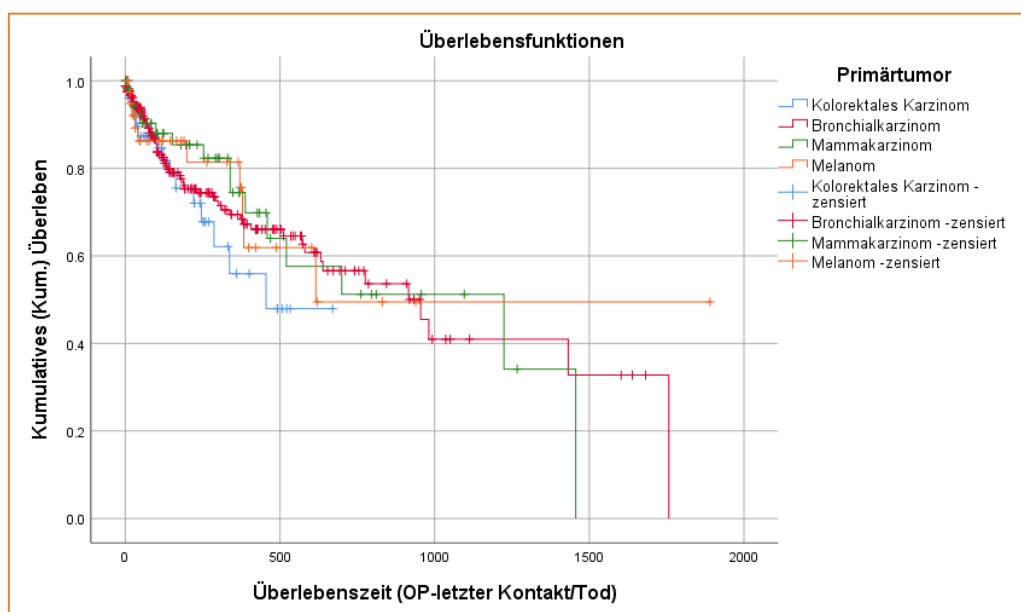


Abbildung 17: Überlebenskurven der häufigsten Primärtumore im Vergleich

(x-Achse: Darstellung der Überlebenszeit in Tagen, y-Achse: Darstellung der mit Kaplan-Meier-Verfahren berechneten Überlebenswahrscheinlichkeiten)

Auch der Vergleich der Überlebenszeiten der Patienten mit HM eines CRC mit den übrigen Patienten der Gesamtkohorte der 510 Patienten stellte sich insgesamt mit einem p-Wert von 0,152 als nicht signifikant dar.

Geschlecht

	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	12-Monats-ÜR
Weiblich:	0,23	0,7656	0,7656
Männlich:		0,7490	0,3662

Tabelle 8: Analyse der Überlebenszeiten - Geschlecht

Die Überlebenszeit in Abhängigkeit des Geschlechts wurde mittels Log-Rank Test ermittelt. Dieser ergab einen p-Wert von 0,23 und damit keinen signifikanten Unterschied. Weibliche Patienten schnitten im Langzeiterfolg etwas besser ab als männliche Patienten und zeigten eine Überlebensrate (ÜR) von 76,6 % nach sechs Monaten im Vergleich zu 74,9 % bei männlichen Patienten und eine ÜR von 76,6 % nach zwölf Monaten im Vergleich zu 36,6 % bei männlichen Patienten. Da sich dieser größer werdende Unterschied allerdings erst nach 300 Tagen zeigt und die beiden Kurven bis zu diesem Zeitpunkt relativ ähnlich verlaufen, ergibt sich insgesamt ein nicht signifikanter Unterschied. (Abb. 18)

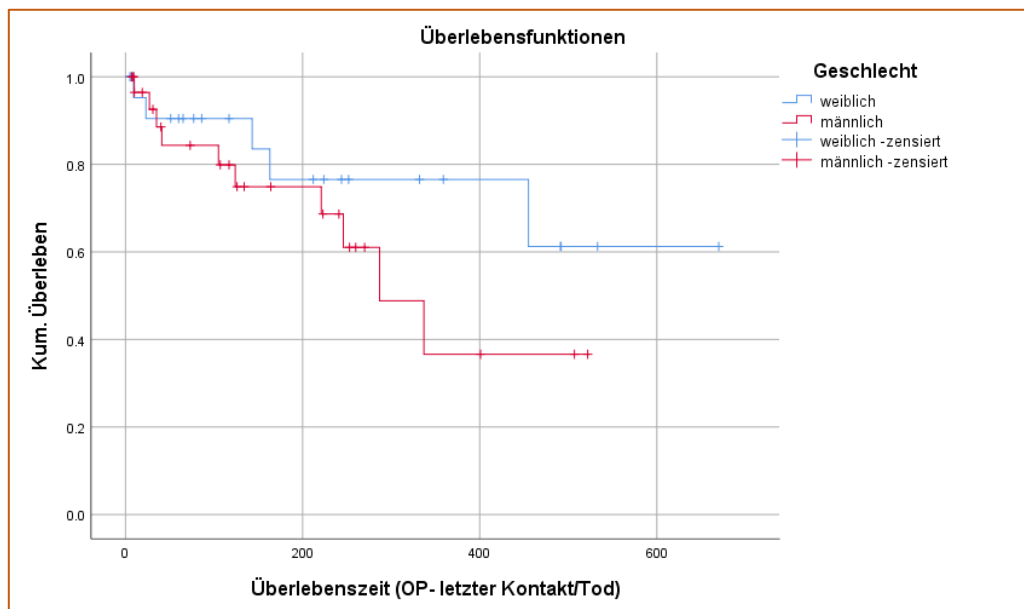


Abbildung 18: Überlebenskurven bei weiblichem vs. männlichem Geschlecht

Alter

Alter	p-Wert (Cox Regression)	HR	KI
	0,18	1,04	[0,98 – 1,09]

Tabelle 9: Analyse der Überlebenszeiten – Alter (quantitativ)

In der Cox-Regressions-Analyse des Alters zum Zeitpunkt OP der Hirnmetastase(n) ergab sich mit einem p-Wert von 0,18 und einem Konfidenzintervall (KI): [0,98 – 1,09] keine statistische Signifikanz. Die Hazard-Ratio (HR) von 1,04 zeigte mit einem Wert > 1 einen Trend hinsichtlich eines präventiven Effektes eines jüngeren Alters bei der OP auf das Todesrisiko.

Präoperativer KPS-Index

Prä-OP KPS	p-Wert (Cox Regression)	HR	KI
	0,04*	0,97	[0,93 – 1,0]

Tabelle 10: Analyse der Überlebenszeiten – Präoperativer KPS-Index (quantitativ)

Bei der Analyse des präoperativen KPS-Index zeigte sich ein der Cox-Regressions-Analyse ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0,04 mit einem KI: [0,93 – 1,0]. Das HR mit 0,97 zeigte einen Wert < 1 und damit einen bewiesenen präventiven Effekt eines höheren KPS-Index. Patienten mit einem hohen KPS-Index haben somit eine längere ÜZ als Patienten mit einem niedrigen KPS-Index.

Prä-OP KPS (> 60 vs. ≤ 60)	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	Cox Regression
> 60:	/	0,8196	p-Wert: 0,02*
≤ 60:		0,4091	HR: 0,25 KI: [0,08 – 0,81]

Tabelle 11: Analyse der Überlebenszeiten – Präoperativer KPS-Index > 60 vs. ≤ 60

Im direkten Vergleich der Patienten mit einem KPS ≤ 60 und einem KPS > 60 ergab sich in der Cox-Regression ein signifikanter p-Wert von 0,02 mit einem KI: [0,08 – 0,81]. Der sich ergebende Effekt in der HR-Annahme ist mit einem Wert von 0,25 ein präventiver Faktor für Patienten mit einem KPS-Index > 60. Somit zeigen Patienten mit einem KPS-Index > 60 eine längere ÜZ als Patienten mit einem KPS-Index < 60. Die 6-Monats-ÜR der Patienten mit einem KPS-Index ≤ 60 betrug 40,9 % und die der Patienten mit einem KPS-Index > 60 betrug 82 %. Dies stellt sich grafisch wie folgt dar. (Abb. 19)

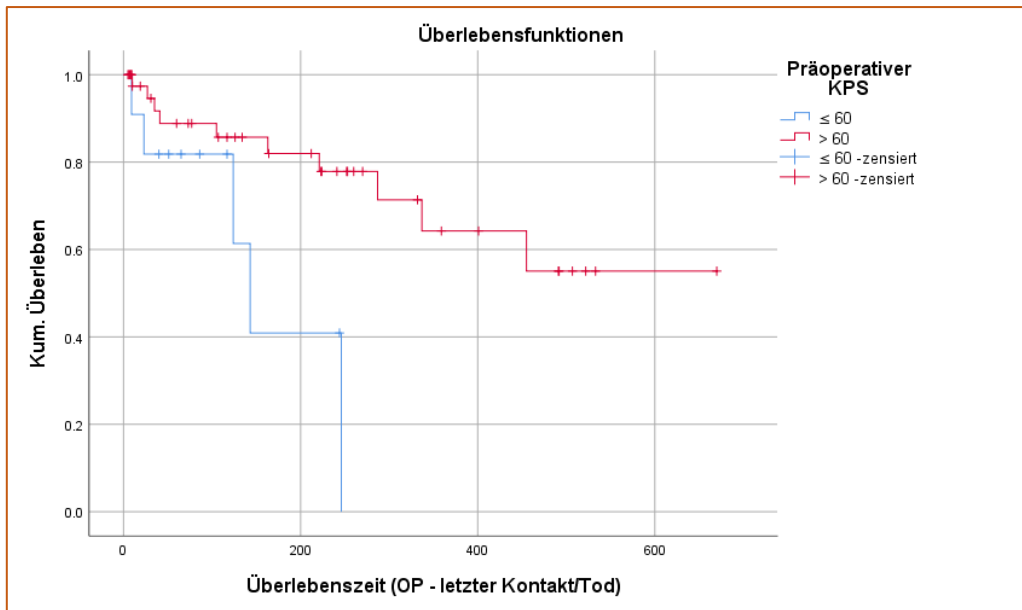


Abbildung 19: Überlebenskurven KPS ≤ 60 vs. KPS > 60

Postoperativer KPS-Index

Zur besseren thematischen Einordnung wird an dieser Stelle auch der Einfluss des postoperativen KPS-Indexes auf die Überlebenszeit aufgeführt.

Post OP KPS	p-Wert (Cox Regression)	HR	KI
	0,01*	0,96	[0,94 – 0,99]

Tabelle 12: Analyse der Überlebenszeiten – Postoperativer KPS-Index (quantitativ)

Bei der Analyse des postoperativen KPS-Index zeigte sich mit einem p-Wert von 0,01 in der Cox-Regressions-Analyse ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einem KI: [0,93 – 1,0]. Die HR von 0,96 zeigte einen Wert < 1 und damit einen bewiesenen präventiven Effekt eines höheren KPS-Index. Patienten mit einem hohen postoperativen KPS-Index haben somit, wie logischerweise zu erwarten, eine längere ÜZ als Patienten mit einem niedrigen KPS-Index.

Post OP KPS	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	12-Monats-ÜR	Cox Regression
> 60:	/	0,8296	0,6533	p-Wert: 0,039*
≤ 60:		0,5483	0,2741	HR: 0,34 KI: [0,12 – 0,95]

Tabelle 13: Analyse der Überlebenszeiten – Postoperativer KPS-Index: > 60 vs. ≤ 60

Der ermittelte statistische signifikante Unterschied zeigte sich am deutlichsten beim Vergleich von KPS > 60 vs. KPS ≤ 60 . In der Cox Regressions-Analyse zeigte sich dort ein p-Wert von 0,039. Auch bei Betrachten der ÜR nach sechs und zwölf Monaten wiesen Patienten mit KPS

> 60 mit ÜR von jeweils 83,0 % und 65,3 % verglichen mit 54,8 % und 27,4 % bei Patienten mit KPS ≤ 60 eine insgesamt längere ÜZ auf.

Vorerkrankungen

Die Analyse der häufigsten Vorerkrankungen hinsichtlich ihres Einflusses auf das Überleben ist unter Tabelle 12 aufgeführt.

Risikofaktor	p-Wert (log-rank)	6-Monats-Überlebensrate
Arterielle Hypertonie	0,52	Ja: 0,6513 nein: 0,8129
Nikotinabusus	0,18	Ja: 0,5143 Nein: 0,8043
KHK	0,55	Ja: / Nein: 0,7649
Diabetes Mellitus	0,77	Ja: 0,7541 Nein: 0,750

Tabelle 14: Analyse der Überlebenszeiten – häufigste Vorerkrankungen

Bei der Analyse der Überlebenszeiten der Patienten mit verschiedenen Vorerkrankungen wurden jeweils die häufigsten Vorerkrankungen evaluiert, dazu zählen arterielle Hypertonie (n = 23), Nikotinabusus (n = 8), Koronare Herzkrankheit (n = 5) und Diabetes Mellitus (n = 4).

Der Unterschied der Patienten mit arterieller Hypertonie im Vergleich zu Patienten ohne arterielle Hypertonie stellte sich im Log-Rank Test als nicht signifikant dar (p = 0,52). Die 6-Monats-ÜR der Patienten mit einer vorliegenden arteriellen Hypertonie lag bei 65,1 %. Im Gegensatz dazu lag die 6-Monats-ÜR der Patienten ohne arterielle Hypertonie bei 81,3 %.

Die statistische Auswertung der weiteren Vorerkrankungen wird aufgrund der hohen Dunkelziffer mit entsprechend zu erwartendem Bias in der Auswertung an dieser Stelle nicht aufgeführt und ist im Anhang zu finden.

4.2.2. Informationen zu Primärtumor und seiner Diagnose

Wie bereits in 2.3.2. erwähnt, treten HM in Abhängigkeit von der Lokalisation im Darm auf. Besonders eine rektale Lokalisation wird als häufiger Ursprung einer Hirnmetastasierung beschrieben. [37,39,51] Diese Tatsache macht auch die Analyse der Überlebenszeiten der unterschiedlichen Lokalisationen des kolorektalen Primärtumors notwendig, welche im Folgenden dargestellt wird, gefolgt von weiteren Charakteristika des Primärtumors.

Lokalisation Primärtumor

Lokalisation Primärtumor	p-Wert (log-rank)	Cox Regression
Kolon	0,83	/
Rektum	0,62	/
Sigma	/	p-Wert: 0,33 HR: 0,47 KI: [0,11 – 2,12]
Rektosigmoid	0,33	/
Zökum	0,31	/
Anus	0,000154*	/

Tabelle 15: Analyse der Überlebenszeiten – Lokalisation Primärtumor

Der Vergleich von Lokalisationen des Primärtumors im Darm bei der untersuchten Kohorte ergab im Log-Rank Test einen statistisch signifikanten p-Wert von 0,004. Dieser Unterschied konnte allerdings nur bei einer Lokalisation des Primärtumors im Anus gezeigt werden und muss aufgrund der besonders kleinen Fallzahl von einem Patienten vorsichtig interpretiert werden. Die übrigen häufigsten Lokalisationen zeigen mit einem p-Wert von 0,83 bei Lage im Kolon und 0,62 im Rektum keinen statistisch signifikanten Unterschied. Auch graphisch ist der in der Überlebenszeitanalyse festgestellte geringe Unterschied zu erkennen. Die Kurven der häufigsten und damit aussagekräftigsten Patientengruppen mit Lage des Primärtumors in Kolon, Rektum und Sigma zeigen einen ähnlichen Verlauf und schneiden sich mehrmals. Dies stellt sich graphisch anhand der Kaplan-Meier-Kurve wie folgt dar. (Abb. 20)

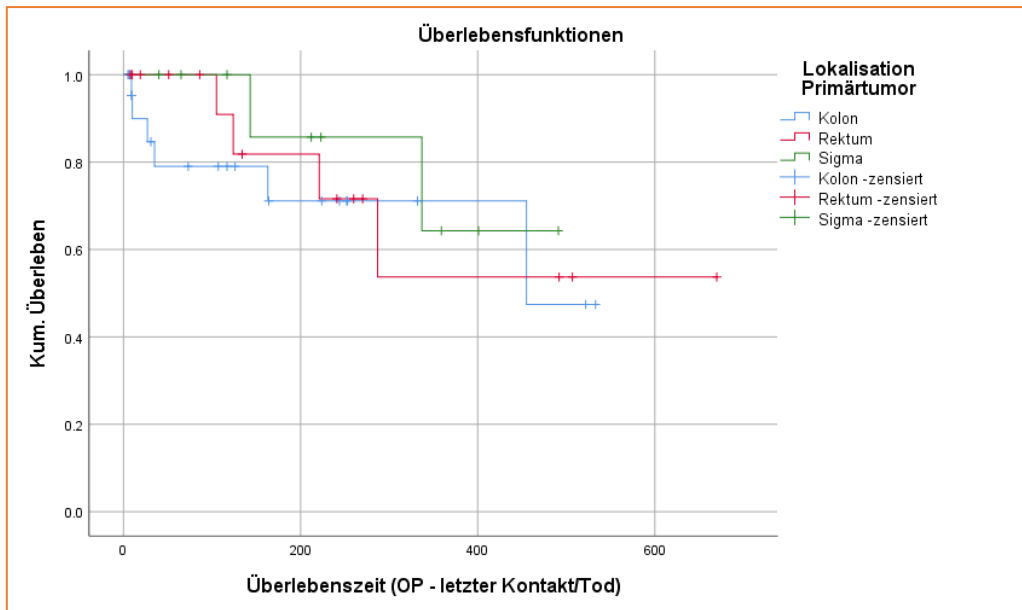


Abbildung 20: Überlebenskurven Lokalisation kolorektaler Primärtumor

Kontrolle des Primärtumors

Kontrolle des Primärtumors	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	12-Monats-ÜR	Cox Regression
Ja:	0,87	0,7273	0,7273	/
Nein:		0,7680	0,5304	

Tabelle 16: Analyse der Überlebenszeiten – Kontrolle des Primärtumors

Der Vergleich der Patienten mit kontrollierter Grunderkrankung und Patienten mit unkontrollierter Grunderkrankung ergab mit einem p-Wert von 0,87 im Hinblick auf das Überleben keinen statistisch signifikanten Unterschied. Somit zeigen Patienten, deren Primärtumor zum Zeitpunkt der Diagnose der HM nicht unter Kontrolle war, kein statistisch signifikant kürzeres Überleben als Patienten, deren Primärtumor unter Kontrolle war. Sechs Monate postoperativ lebte noch ein Anteil von 72,7 % der Patienten mit kontrollierter Grunderkrankung; bei Patienten mit nicht kontrollierter Grunderkrankung lebte nach sechs Monaten noch ein Anteil von 76,8 %. Dies änderte sich bei Betrachten der ÜR nach 12 und 18 Monaten. Die bei kontrollierter Grunderkrankung jeweils 72,7 % und 72,7 % betrug, im Vergleich zu jeweils 53 % und 42,4 % bei unkontrollierter Grunderkrankung.

Der postoperative Verlauf lässt sich entsprechend auch anhand der vergleichbaren Verläufe der Kurven in der Kaplan-Meier Analyse erkennen und zeigt sich wie folgt (Abb. 21):

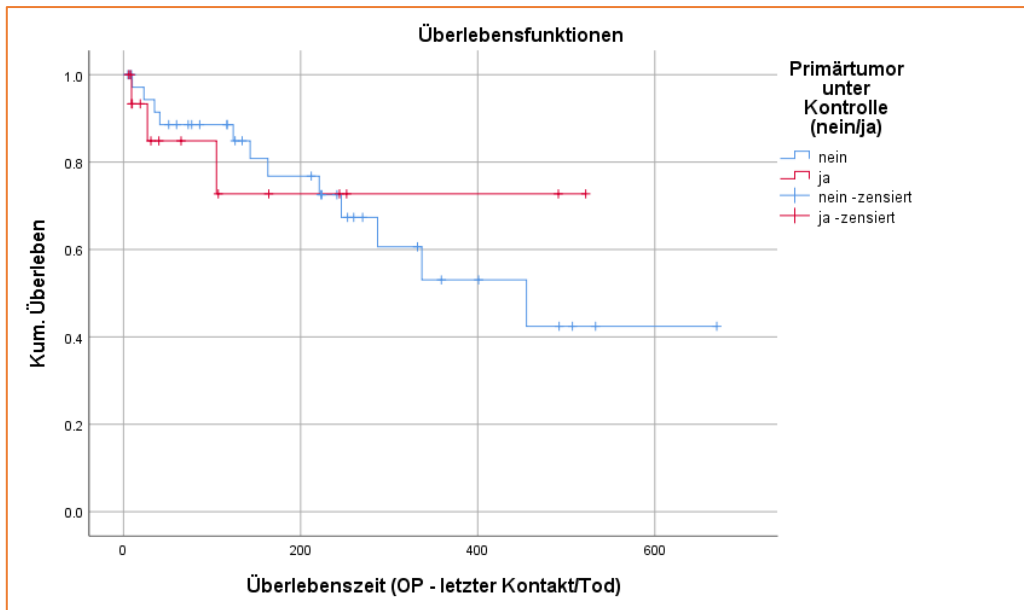


Abbildung 21: Überlebenskurven Primärtumor unter Kontrolle nein vs. ja

4.2.3. Informationen zu Erstmanifestation und Charakteristika der Hirnmetastasen

Die Heterogenität der dargestellten Patientenkohorte und die damit einhergehenden unterschiedlichen Charakteristika der Manifestation der HM wie Zeitpunkt der Erstdiagnose, Symptomatik, Lokalisation, Anzahl und Größe der HM machen eine genauere Analyse dieser Faktoren im Hinblick auf die Überlebenszeit erforderlich. Dies wird nachfolgend dargestellt.

Erstdiagnose Primärtumor: synchron / metachron

Erstdiagnose Primärtumor	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	300-Tages-ÜR	Cox Regression
Metachron:	/	0,7461	0,6041	p-Wert: 0,57
Synchron:		0,875	0,875	HR: 0,56 KI: [0,07 - 4,33]

Tabelle 17: Analyse der Überlebenszeiten – ED Primärtumor metachron vs. synchron

Der Vergleich der Patienten mit einer metachronen Diagnose von Primärtumor und HM mit den Patienten mit einer synchronen Diagnose ergab in der Cox-Regressions-Analyse einen p-Wert von 0,57 mit einem KI: [0,07 – 4,33]. Somit war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Auch der Vergleich der Überlebensraten der Patienten mit metachroner und synchroner Diagnose nach jeweils sechs Monaten (74,6 % und 87,5 %) und nach 300 Tagen (zehn Monate; 60,4 % und 87,5 %) zeigt ein besseres Abschneiden bei Patienten mit synchron diagnostizierten HM. Anzumerken ist, dass bei neun Patienten eine synchrone Diagnose und bei 46 Patienten eine metachrone Diagnose gestellt wurde.

Die in der Cox Regressions - Analyse ermittelte HR von 0,56 zeigte einen präventiven Effekt einer synchronen Diagnose. Damit weisen Patienten mit gleichzeitig gestellter Diagnose von Primärtumor und HM ab dem Zeitpunkt der operativen Therapie eine längere Überlebenszeit auf als Patienten mit metachroner Diagnose von HM und Primärtumor. Dieser Effekt lässt sich auch anhand der dargestellten Kurven in der Kaplan-Meier Analyse erkennen. Diese stellt die längere Überlebenszeit der Patienten mit einer synchron gestellten Diagnose des CRC und der Hirnmetastase dar. (Abb. 22)

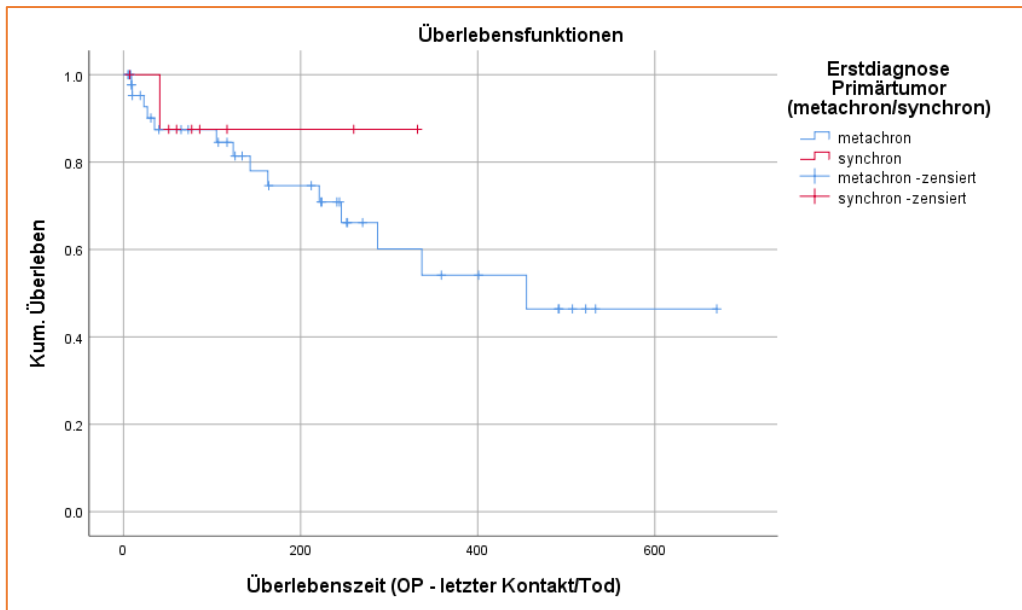


Abbildung 22: Überlebenskurven Primärtumor metachron vs. Synchron

Symptome

Symptom	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	Cox Regression
Schwindel	0,88	Ja: 0,9167 nein: 0,6809	/
Kopfschmerzen	0,55	Ja: 0,6145 Nein: 0,8145	/
Gangstörung	0,94	Ja: 0,875 Nein: 0,7262	/
Übelkeit	0,49	Ja: 0,5714 Nein: 0,7961	/
Hemiparese	/	Ja: 0,3646 Nein: 0,8035	p-Wert: 0,07 HR: 3,41 KI: [0,90 – 12,93]

Tabelle 18: Analyse der Überlebenszeiten – Symptome

Der Vergleich der Überlebenszeiten im Hinblick auf die von den Patienten präsentierten Symptome präoperativ zeigte bei keinem der Symptome einen signifikanten Unterschied. Die p-Werte der häufigsten Symptome lagen bei 0,88 (Schwindel), 0,55 (Kopfschmerzen), 0,94 (Gangstörung) und 0,49 (Übelkeit). (Tab. 18)

Der in der Cox-Regression ermittelte p-Wert einer vorliegenden Hemiparese lag bei 0,07 und stellte damit das Symptom mit einem möglichen Einfluss auf das Überleben dar.

Das Vorliegen oder Fehlen einer Hemiparese wirkte sich im direkten Vergleich auf die ÜR

aus. So betrug die ÜR mit vorliegender Hemiparese nach sechs Monaten 36,5 % verglichen mit 80,4 % bei Patienten ohne Hemiparese. Der negative Einfluss einer Hemiparese lässt sich entsprechend am Verlauf der Kaplan-Meier Kurven in Abb. 23 nachvollziehen.

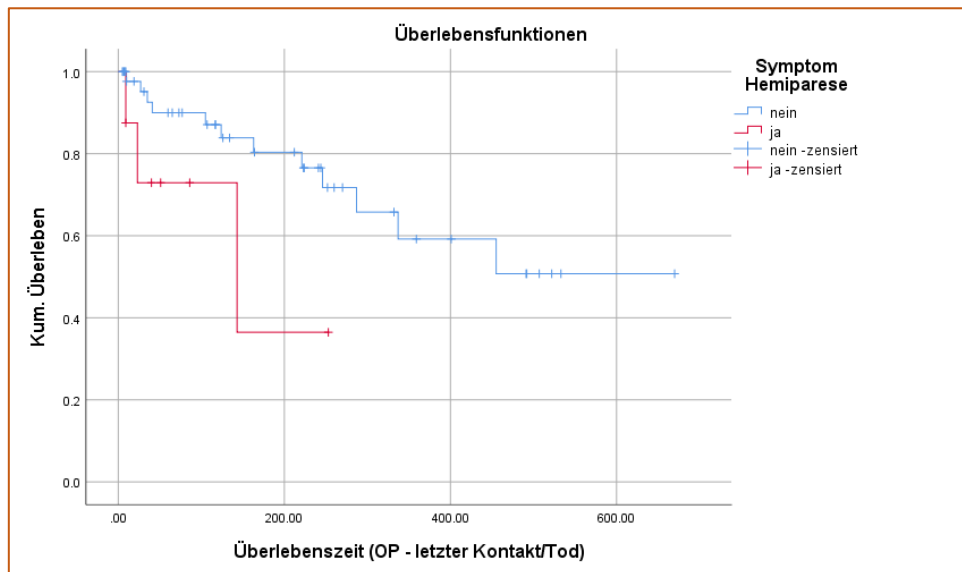


Abbildung 23: Überlebenskurven Symptom Hemiparese

Dauer der Symptomatik

Dauer der Symptomatik	p-Wert (Cox Regression)	HR	KI
	0,41	0,98	[0,93 – 1,03]

Tabelle 19: Analyse der Überlebenszeiten – Dauer der Symptomatik (quantitativ)

Die Dauer der präoperativen Symptomatik hatte keinen Einfluss auf die Überlebenszeit. So zeigte sich in der Cox-Regressions-Analyse kein signifikanter Unterschied ($p = 0,41$).

Singuläre vs. multiple Hirnmetastasen

Stellte man die ÜR der Patienten mit singulären und multiplen HM gegenüber, so zeigte sich in der log-rank Analyse ein p-Wert von 0,45 und damit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Singuläre vs. multiple HM	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	12-Monats-ÜR	500-Tages-ÜR
Singulär:	0,45	0,7308	0,5141	0,3856
Multipl:		0,8157	0,6525	0,6525

Tabelle 20: Analyse der Überlebenszeiten – singuläre vs. multiple HM

Der Vergleich der ÜR bei Patienten mit singulären HM ließ eine 6-Monats-ÜR von 73,1 % gegenüber einer ÜR von 81,6 % bei Patienten mit multiplen HM erkennen. Auch die 12-Monats-ÜR war mit 65,3 % bei Patienten mit multiplen HM höher als die ÜR der Patienten mit singulären HM, welche bei 51,4 % lag. Betrachtet man die nachfolgend dargestellte Kaplan-Meier Analyse, so lässt sich erkennen, dass sich die beiden Kurven im Verlauf schneiden und ab diesem Schnittpunkt kontinuierlich auseinanderdriften. So zeigen Patienten mit multiplen HM im Verlauf ab einem Zeitpunkt von sechs Monaten deutlich bessere Überlebensraten. Dieser Unterschied stellte sich mit einem p-Wert von 0,45 als nicht signifikant dar. (Abb. 24)

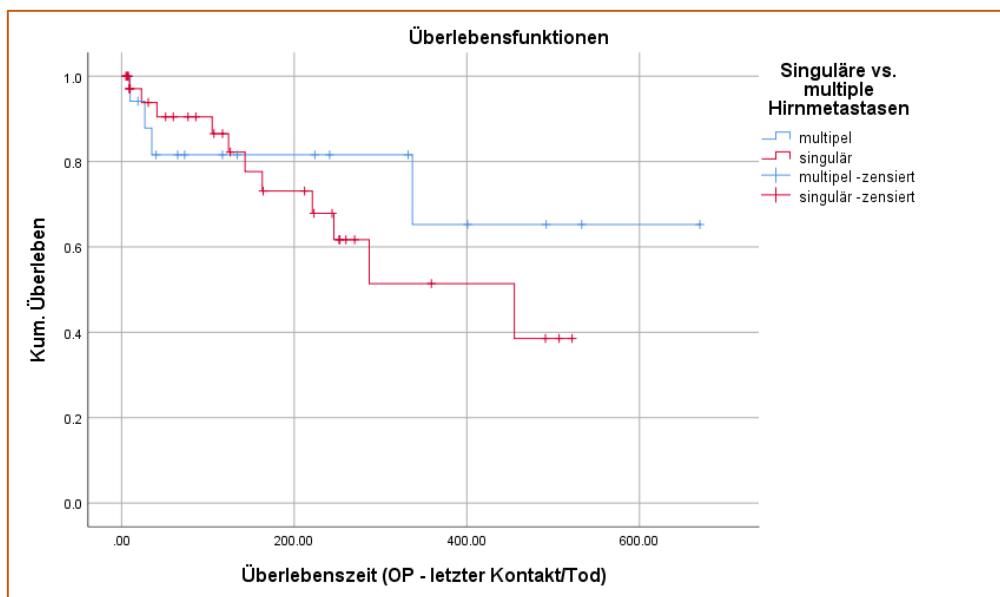


Abbildung 24: Überlebenskurven bei singulären vs. multiplen HM

Supratentorielle und infratentorielle Lokalisation der Hirnmetastasen

Supra- vs. infratentoriell	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	12-Monats-ÜR	MÜZ (Tage)
Supratentoriell:	0,57	0,7917	0,6577	455
Infratentoriell:		0,7071	0,3535	337

Tabelle 21: Analyse der Überlebenszeiten – supratentoriell vs. infratentoriell

Im Vergleich der Patientengruppen nach Einteilung in supratentorielle und infratentorielle HM ergaben sich im Log-Rank Test ein p-Wert von 0,57 und damit kein statistisch signifikanter Unterschied. Dies stellt sich anhand der Kaplan-Meier Kurve wie folgt dar (Abb. 25):

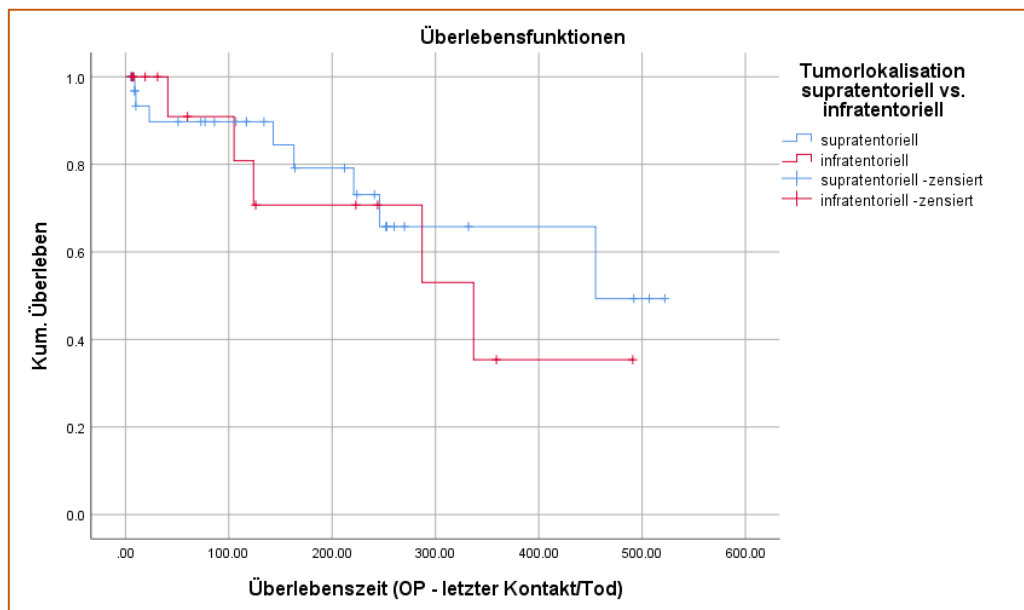


Abbildung 25: Überlebenskurven bei supratentorieller vs. infratentorieller Lokalisation

Beide Überlebenskurven zeigten einen sehr ähnlichen Verlauf und kreuzten sich mehrmals. So lagen die 6-Monats-ÜR mit 79,2 % bei supratentorieller Lage und 70,7 % bei infratentorieller Lage nah beieinander. Die 12-Monats-ÜR betragen 65,8 % bei supratentorieller Lage und 35,4 % bei infratentorieller, nach diesem Zeitpunkt näherten sich beide Überlebenskurven wieder an. Die medianen Überlebenszeiten betragen 455 Tage bei Patienten mit supratentoriellen HM im Vergleich zu 337 Tagen bei Patienten mit infratentoriellen HM. Vergleicht man die beiden Kurven nach ca. 450 Tagen, so lässt sich feststellen, dass sich die beiden Kurven wieder annähern.

Durchmesser der Hirnmetastasen

Durchmesser HM	p-Wert (Cox Regression)	HR	KI
	0,87	0,99	[0,96 – 1,04]

Tabelle 22: Analyse der Überlebenszeiten – max. Durchmesser der größten HM

Die Analyse der Größe der Hirnmetastasen hinsichtlich eines Einflusses auf die Überlebenszeit zeigte in der Cox-Regressions-Analyse keinen statistisch signifikanten Einfluss mit einem p-Wert von 0,87 und einem KI= [0,96 – 1,04]. Die HR zeigt einen präventiven Effekt eines geringeren Durchmessers, der allerdings aufgrund der geringen Differenz des Wertes von 0,99 zu 1,0 zu vernachlässigen ist. Damit zeigt die Größe der HM in der vorliegenden Kohorte keinen Einfluss auf die postoperative Überlebenszeit.

Ventrikuläre Beteiligung

Ventrikuläre Beteil.	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	12-Monats-ÜR	Cox Repr.
Ja:	0,97	Ja: 0,7528	Ja: 0,5576	/
Nein:		Nein: 0,7517	Nein: 0,5413	

Tabelle 23: Analyse der Überlebenszeiten – Assoziation mit Ventrikelsystem

Das Vorliegen einer Beziehung zum Ventrikelsystem im Sinne einer Kompression oder einer ventrikulären Beteiligung stellte sich im Log-Rank Test mit einem p-Wert von 0,97 ebenfalls als nicht signifikanter Einflussfaktor auf die ÜZ dar. Die Überlebensraten zeigen sowohl nach sechs als auch zwölf Monaten fast identische Werte. Damit war ein Kontakt der HM zum Ventrikelsystem nicht mit einem negativen Einfluss auf die ÜZ der Patienten verbunden. Dies ist auch im sehr ähnlichen Verlauf der beiden Kaplan-Meier Kurven zu erkennen (Abb. 26):

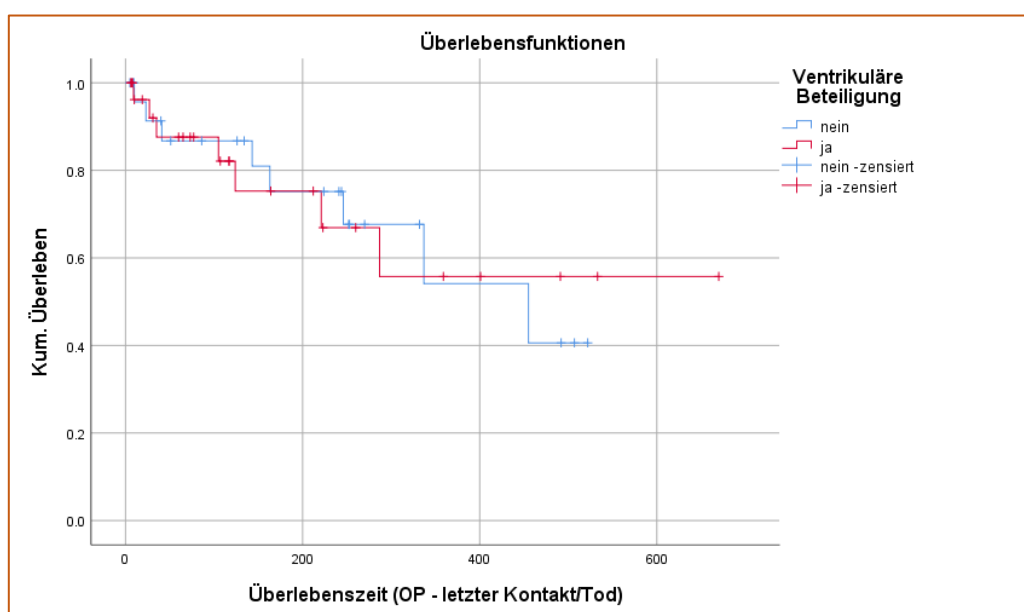


Abbildung 26: Überlebenskurven bei ventrikulärer Beteiligung ja vs. nein

4.2.4. Angaben zum Status der extrakraniellen Metastasierung

Extrakranielle Metastasierung	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	12-Monats-ÜR	Cox Regression
Ja:	0,48	Ja: 0,7417	Ja: 0,5314	/
Nein:		Nein: 0,8571	Nein: 0,8571	

Tabelle 24: Analyse der Überlebenszeiten – Extrakranielle Metastasierung

Das Vorliegen einer extrakraniellen Metastasierung zum Zeitpunkt der neurochirurgischen Behandlung hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss in der log-Rank Analyse ($p = 0,48$). So verlaufen die beiden nachfolgend dargestellten Kaplan-Meier Kurven (Abb. 27) zu Beginn relativ ähnlich und zeigen eine 6-Monats-ÜR von 74,2 % der Patienten mit dem Vorliegen einer extrakraniellen Metastasierung im Gegensatz zu 85,7 % der Patienten ohne Vorliegen einer extrakraniellen Metastasierung. Im weiteren Verlauf zeigen beide Kurven eine größer werdende Abweichung und entfernen sich immer weiter voneinander. Somit zeigt sich bei fortschreitender Überlebenszeit ein immer größer werdender Unterschied zwischen Patienten mit und ohne extrakranieller Metastasierung und deutlich schlechteren Überlebensraten der Patienten mit extrakraniellen Metastasen. Aufgrund des relativ ähnlichen Verlaufes der beiden Kurven zu Beginn der Grafik stellte sich dieser Unterschied insgesamt als nicht signifikant dar. (Abb. 27)

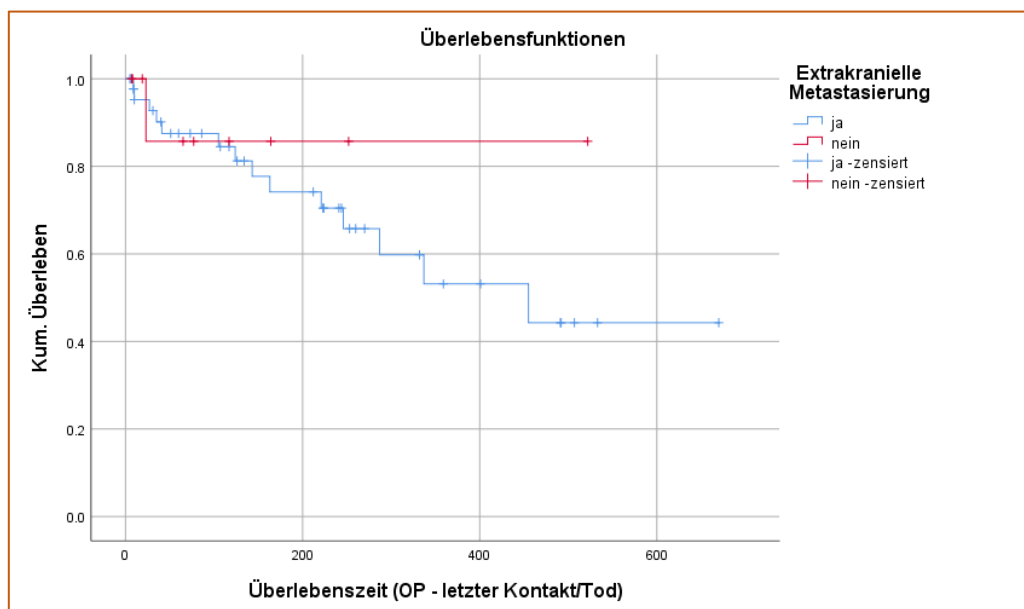


Abbildung 27: Überlebenskurven bei extrakranieller Metastasierung ja vs. Nein

Extrakranielle Metastasierung	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	12-Monats-ÜR	Cox Regression
Leber	0,29	Ja: 0,6843 Nein: 0,8499	Ja: 0,4779 Nein: 0,6374	/
Lunge	0,90	Ja: 0,7758 Nein: 0,6667	Ja: 0,5543 Nein: 0,6667	/
Lymphknoten	/	Ja: 0,8081 Nein: 0,7285	Ja: 0,8081 Nein: 0,4675	p-Wert: 0,14 HR: 0,32 KI: [0,07 – 1,42]
Knochen	0,81	Ja: 0,6667 Nein: 0,779	Ja: 0,5 Nein: 0,5949	/

Tabelle 25: Analyse der Überlebenszeiten – Art der extrakraniellen Metastasierung

Die Analyse der verschiedenen Lokalisationen einer extrakraniellen Metastasierung zeigte im Hinblick auf die Überlebenszeit ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede. Lediglich das Vorliegen von Metastasen im Lymphsystem beziehungsweise in Lymphknoten (LK) zum Zeitpunkt der Diagnose der HM schien mit einer etwas besseren Prognose und einer ÜR von 80,8 % nach sechs und 80,8 % nach zwölf Monaten im Vergleich zu 72,9 % nach sechs und 46,8 % nach zwölf Monaten bei Patienten ohne LK-Metastasen verbunden zu sein.

Die ÜR der Patienten mit extrakraniellen Metastasen in anderen Lokalisationen war mit einer schlechteren Prognose verbunden, wie der Tabelle 24 zu entnehmen ist.

4.2.5. Angaben zur operativen neurochirurgischen Behandlung

Angabe über die Dringlichkeit des Eingriffs

Elektiv vs. notfallmäßig	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	12-Monats-ÜR
Elektiv:	0,91	0,7561	0,5913
Notfallmäßig:		0,75	0,5

Tabelle 26: Analyse der Überlebenszeiten – Art des Eingriffs: elektiv vs. notfallmäßig

Im Vergleich der Überlebenszeiten nach elektiven im Gegensatz zu notfallmäßigen oder dringlichen Eingriffen ließ sich im log-rank Test mit einem p-Wert von 0,91 kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Auch die Überlebensraten nach sechs und zwölf Monaten zeigten vergleichbare Werte, wie Tabelle 25 zu entnehmen ist.

Ausmaß der Resektion

Das Ausmaß der Resektion im Hinblick auf eine vollständige Tumorsektion oder eine Tumorteilresektion zeigte in der Cox-Regressions-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied. Allerdings wurde bei nur zwei der 55 Patienten eine Tumorteilresektion durchgeführt, sodass die Aussagekraft dieses Ergebnisses vorsichtig zu interpretieren ist.

Reoperation

Reoperation	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	12-Monats-ÜR	Cox Regression
Ja:	0,74	Ja: 0,7407	Ja: 0,7407	/
Nein:		Nein: 0,7601	Nein: 0,5032	

Tabelle 27: Analyse der Überlebenszeiten – Reoperation

Im direkten Vergleich der Patienten, die nach einer erfolgten neurochirurgischen Behandlung einen weiteren operativen Eingriff erhielten und der Patienten, die nur eine einzige neurochirurgische Behandlung hatten, zeigt sich im Log-Rank Test mit einem p-Wert von 0,74 kein signifikanter Unterschied. Dies lässt sich auch an der Betrachtung der 6-Monats-ÜR verdeutlichen, die bei Patienten mit Reoperation bei 74,1 % lag, im Vergleich zu 76,0 % bei Patienten ohne Reoperation. Die Kurven in der nachfolgend angeführten Kaplan-Meier-Analyse zeigen einen sehr ähnlichen Verlauf und schneiden sich mehrmals. Obwohl sich die Überlebensraten nach zwölf Monaten unterscheiden, wie in Tabelle 27 und Abbildung 28 dargestellt, nähern sich die Kurven nach diesem Zeitpunkt wieder an und schneiden sich erneut. Dieses Ergebnis stellt sich anhand der Kaplan Meier Kurve wie folgt dar (Abb. 28):

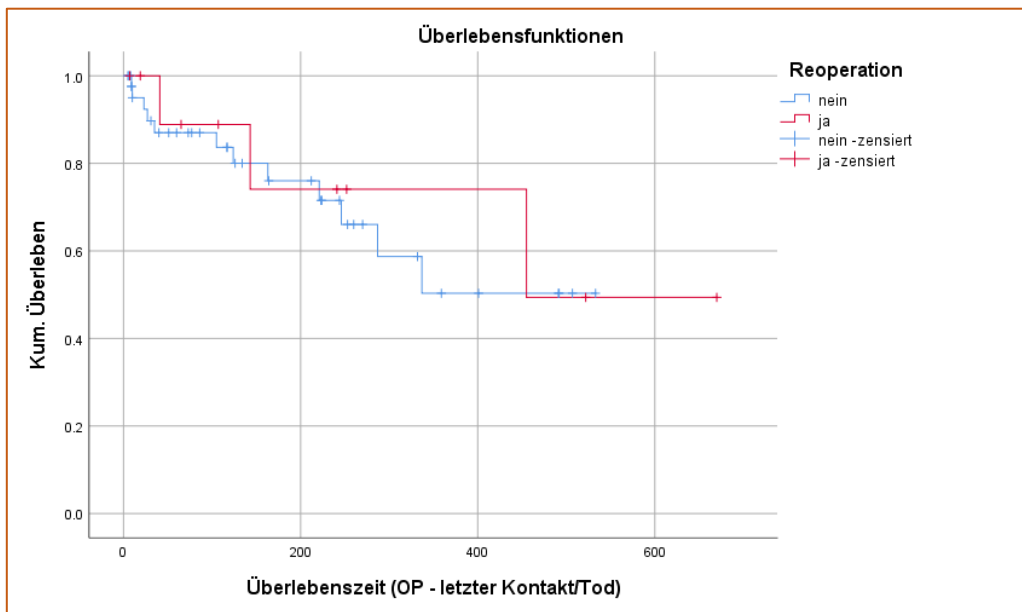


Abbildung 28: Überlebenskurven bei Reoperation ja vs. nein

Tumormarker

Tumormarker	p-Wert (log-rank)	Cox Regression
CK20+	0,19	/
CDX2+	0,03*	/
TTF1-	0,55	/
CK7-	/	p-Wert: 0,12 HR: 0,30 KI: [0,07 – 1,38]
CK7+	0,03*	/
CK8+	0,89	/
TTF1+	0,92	/

Tabelle 28: Analyse der Überlebenszeiten – Tumormarker

Die Analyse der am häufigsten exprimierten Tumormarker zeigte in der Überlebenszeitanalyse bei CDX2+ und CK7+ einen signifikanten Unterschied mit p-Werten von 0,03 und 0,03 in der log-rank-Analyse. Die übrigen Tumormarker zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. Dies könnte für zukünftige Therapieplanungen und Prognoseabschätzungen von Vorteil sein, wie in der nachfolgenden Diskussion erläutert wird.

Krankenhausaufenthaltsdauer

Krankenhausaufenthaltsdauer	p-Wert (Cox Regression)	HR	KI
	0,003*	1,17	[1,05 – 1,29]

Tabelle 29: Analyse der Überlebenszeiten – Krankenhausaufenthaltsdauer (quantitativ)

Bei der Analyse der Krankenhausaufenthaltsdauer konnte in der Cox Regression ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Dauer des Krankenhausaufenthaltes ermittelt werden. Dieser Unterschied kann als Prädiktor für eine schlechtere Prognose der Patienten mit längerer Krankenhausaufenthaltsdauer gewertet werden und konnte bei einer Dauer von mehr oder weniger als dreizehn Tagen gefunden werden. Aus diesem Grund wurde er nachfolgend auch als quantitativer Faktor analysiert:

Krankenhaus- aufenthaltsdauer	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	12-Monats- ÜR	Cox Regression
> 13 Tage:	/	0,6417	0,44	p-Wert: 0,003* HR: 1,17 KI: [1,05 – 1,29]
≤ 13 Tage:		0,8174	0,6506	

Tabelle 30: Analyse der Überlebenszeiten – Krankenhausaufenthaltsdauer (qualitativ)

Die Analyse des quantitativen Merkmals „Krankenhausaufenthaltsdauer“ ergab in der Cox-Regressions-Analyse einen p-Wert von 0,003 und damit einen statistisch signifikanten Unterschied mit einem KI: [1,05 – 1,29]. Die Hazard Ratio betrug 1,17 und zeigte damit einen präventiven Effekt einer kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer.

Die direkte Gegenüberstellung von Patienten mit einer Dauer von > 13 Tagen mit denen ≤ 13 Tagen zeigte denselben signifikanten Unterschied in der Cox Regression und stellt sich graphisch anhand der Kaplan-Meier Kurve wie folgt dar (Abb. 29):

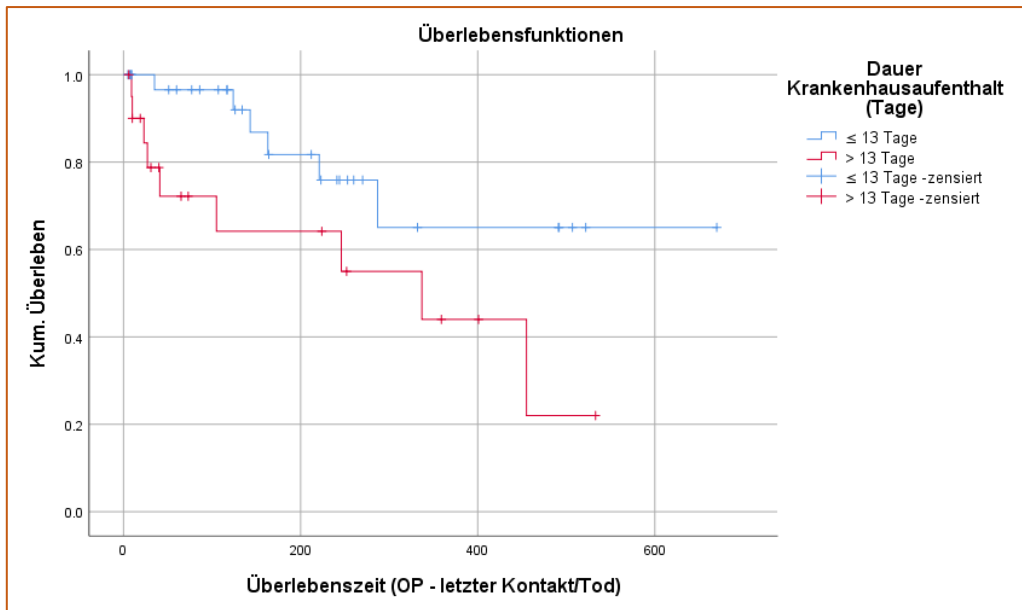


Abbildung 29: Überlebenskurven bei Krankenhausaufenthaltsdauer ≤ 13 Tagen vs. > 13 Tagen

4.2.6. Nicht-neurochirurgische Therapieverfahren

Radiatio

Radiatio	p-Wert (log-rank)	135-Tages-ÜR	MÜZ (Tage)	Cox Regression
Ja:	/	Ja: 0,9333	Ja: 455	p-Wert: 0,001* HR: 0,06 KI: [0,01 – 0,33]
Nein:		Nein: 0,5357	Nein: 143	

Tabelle 31: Analyse der Überlebenszeiten – Radiatio

Die Durchführung einer Radiatio ergab in der Cox-Regressions-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,001 und einem KI: [0,01 – 0,33]. Die HR betrug 0,06 und zeigte mit einem Wert < 1 einen präventiven Effekt einer durchgeführten Radiatio auf das Überleben. Die 135-Tages-ÜR der Patienten mit Radiatio betrug 93,3 %, im Vergleich zu 53,6 % ohne Radiatio. Die mediane ÜZ der Patienten mit Radiatio lag bei 455 Tagen, die der Patienten ohne Radiatio bei 143 Tagen. Diese Unterschiede lassen sich auch graphisch am Verlauf der Kurven der Kaplan-Meier-Analyse gut nachvollziehen. (Abb. 30)

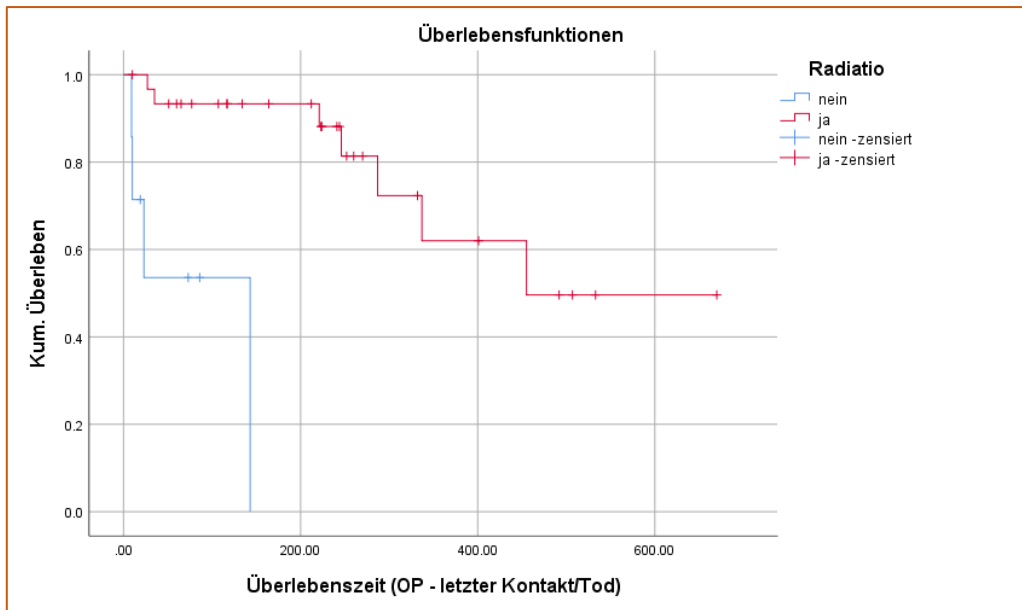


Abbildung 30: Überlebenskurven bei Radiatio ja vs. nein

Art der Radiatio	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	12-Monats- ÜR	Cox Regression
WBRT	0,86	Ja: 0,9412 Nein: 1,0	Ja: 0,7529 Nein: 0,5143	/
SRS	0,24	Ja: 1,0 Nein: 0,95	Ja: 0,3214 Nein: 0,8143	/

Tabelle 32: Analyse der Überlebenszeiten – Art der Radiatio

Die Patienten, die eine Radiotherapie erhalten hatten, wurden hinsichtlich der Art der durchgeführten Radiatio erneut untersucht. So zeigte die Analyse der verschiedenen Formen einer Radiotherapie in der log-rank-Analyse kein statistisch signifikantes Ergebnis. Der p-Wert nach durchgeführter WBRT betrug $p = 0,86$ und nach durchgeführter SRS $p = 0,24$. So zeigte sich in dieser Studie kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den verschiedenen Arten der Radiotherapie. Erst bei Betrachten der ÜR nach zwölf Monaten zeigt sich ein größer werdender Unterschied. Die Rate der Überlebenden nach zwölf Monaten nach WBRT lag bei 75,3 %, verglichen mit 51,4 % ohne WBRT. Im Gegensatz dazu lag die ÜR nach zwölf Monaten nach SRS bei 32,1 % und 81,4 % ohne SRS. Somit wiesen Patienten mit durchgeführter WBRT nach zwölf Monaten bessere Überlebensraten auf als Patienten mit SRS.

Chemotherapie

Chemo	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	12-Monats-ÜR	Cox Regression
Ja:	/	Ja: 0,8435	Ja: 0,6025	p-Wert: 0,10
Nein:		Nein: 0,7143	Nein: 0,4762	HR: 0,34 KI: [0,10 – 1,17]

Tabelle 33: Analyse der Überlebenszeiten – Chemotherapie

Die Analyse der Überlebenszeiten hinsichtlich der Durchführung einer Chemotherapie ergab in der Cox-Regressions-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,1 und einem KI: [0,10 – 1,17]. Die HR von 0,34 zeigte mit einem Wert < 1 einen präventiven Effekt der Durchführung einer Chemotherapie auf das Überleben. Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, zeigen durchweg bessere ÜR als Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben. Dies wird noch einmal besonders bei Betrachten der ÜR nach 400 Tagen deutlich. Das Ergebnis lässt sich auch graphisch nachvollziehen. (Abb. 31)

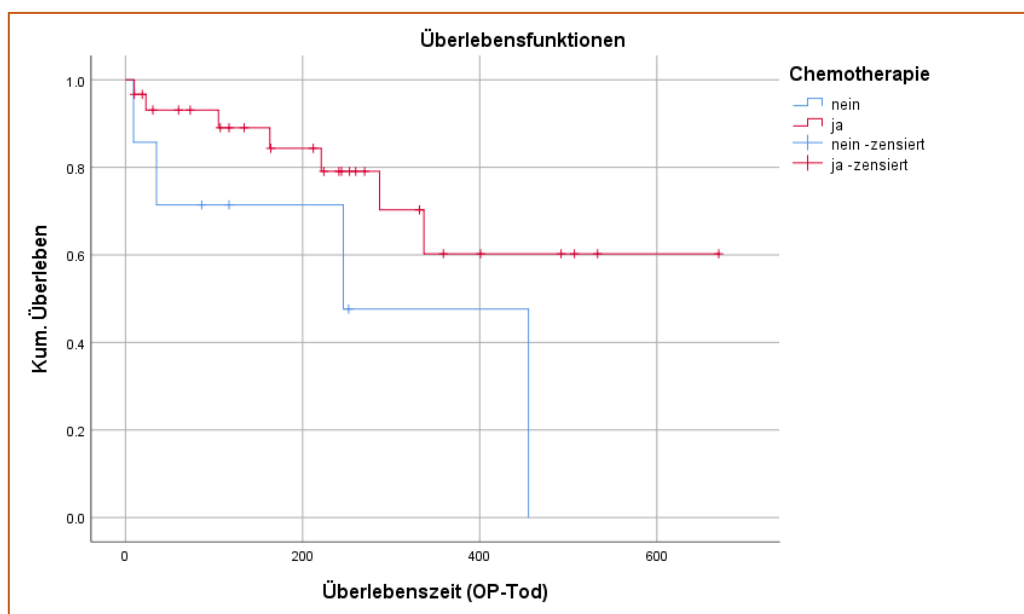


Abbildung 31: Überlebenskurven bei Chemotherapie nein vs. ja

4.2.7. Angaben zum postoperativen Krankheitsverlauf

Extrakranieller Progress

Extrakranieller Progress	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	12-Monats-ÜR	Cox Regr.
Ja:	0,96	Ja: 0,5958	Ja: 0,3830	/
Nein:		Nein: 0,8	Nein: 0,8	

Tabelle 34: Analyse der Überlebenszeiten – Extrakranieller Progress

Ein nachgewiesener extrakranieller Progress postoperativ zeigte keine statistische Signifikanz im Hinblick auf das Überleben, mit einem p-Wert von 0,96. Dabei wurde jeder im postoperativen Verlauf verzeichnete Progress der extrakraniellen Tumorerkrankung mit in die Analyse aufgenommen. Erst der Vergleich der ÜZ nach sechs und zwölf Monaten zeigte einen größer werdenden Unterschied der beiden Gruppen. So betrug die ÜR nach zwölf Monaten 38,3 % nach diagnostiziertem extrakraniellen Progress im Gegensatz zu 80,0 % ohne extrakraniellen Progress. (Abb. 32)

Dabei ist anzumerken, dass es bei einigen Patienten nur zu einer geringen Anzahl an Nachsorgeuntersuchungen kam und es aus diesem Grund eine Unterschätzung der wahren Anzahl an Patienten mit extrakraniellen Progress vorliegt. Aus diesem Grund gestaltet sich die Interpretation der Kurven mit fortschreitender Dauer als schwierig und sollte daher ab einem Jahr postoperativ mit Vorsicht interpretiert werden.

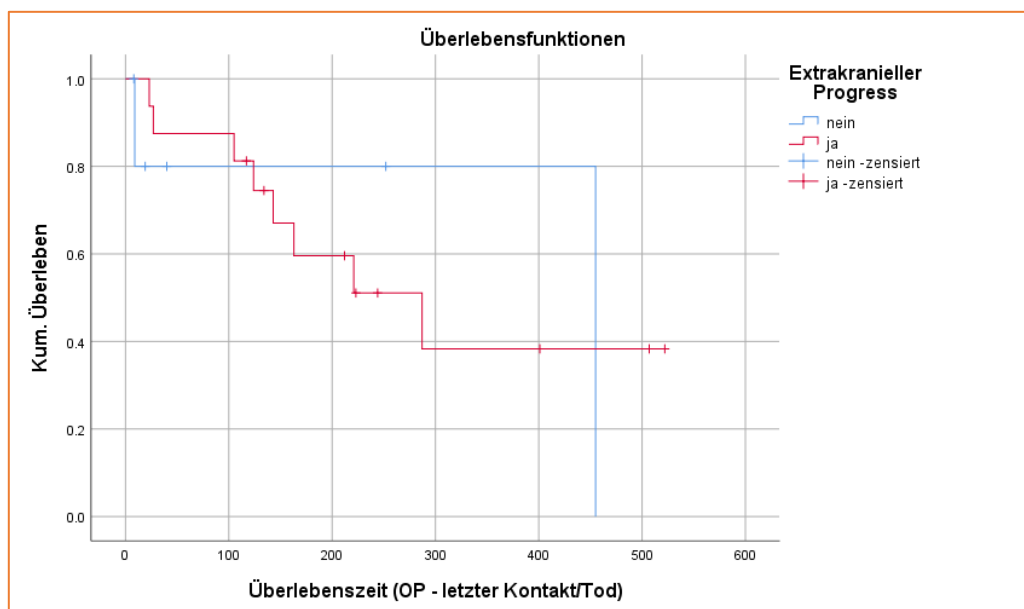


Abbildung 32: Überlebenskurven bei extrakraniellen Progress nein vs. ja

Intrakranieller Progress

Intrakranieller Progress	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	12-Monats-ÜR	Cox Regr.
Ja:	0,41	Ja: 0,6394	Ja: 0,6394	/
Nein:		Nein: 0,6790	Nein: 0,5093	

Tabelle 35: Analyse der Überlebenszeiten – Intrakranieller Progress

Die Analyse des Einflusses des Vorliegens eines intrakraniellen Progresses stellte sich in der log-rank Analyse als nicht statistisch signifikant dar mit einem p-Wert von 0,41. So betrug die 6-Monats-ÜR der Patienten mit intrakraniell Progress 63,9 % und die der Patienten ohne intrakraniell Progress 67,9 %. Die 12-Monats-ÜR analog 63,9 % und 50,9 %. Dieser geringe Unterschied lässt sich auch anhand der nachfolgend dargestellten Kurven in der Kaplan-Meier-Analyse erkennen. Diese schneiden sich mehrmals und zeigen einen ähnlichen Verlauf, was eine ähnliche Prognose der beiden Kohorten deutlich macht. (Abb. 33)

Aufgrund der hohen Anzahl an Zensierungen, die wiederum mit fortschreitender Dauer auf die fehlende Information über einige Patienten aus Nachsorgeuntersuchungen zurückzuführen ist, kommt es zu einem Abfall der Kurve der Patienten ohne intrakraniellen Progress nach 450 Tagen. Aus diesem Grund sollten die beiden dargestellten Kurven bis zu einem Jahr postoperativ interpretiert werden.

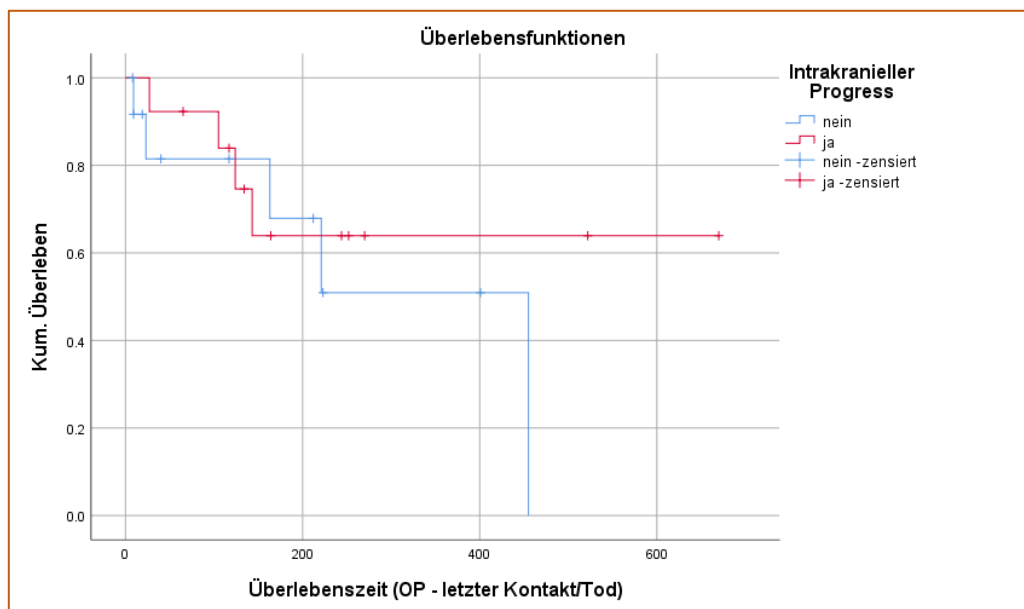


Abbildung 33: Überlebenskurven bei intrakraniell Progress nein vs. ja

4.3. Multivariate Analyse

In der mittels Cox-Regression durchgeführten multivariaten Analyse ergaben sich nach Vorwärts- und Rückwärtsselektion im finalen Modell die Variablen Radiatio und Krankenhausaufenthaltsdauer mit einem p-Wert von 0,005 und 0,050. Diese stellten sich somit als unabhängige Merkmale dar und zeigen sich damit, unbeeinflusst von anderen Faktoren, als statistisch signifikant.

Als abhängige Merkmale ergaben sich die Variablen Präoperativer KPS ($p = 0,49$), die Tumormarker CDX2+ ($p = 0,24$) und CK7+ ($p = 0,40$), Neuronavigation ($p = 0,10$) und postoperativer KPS ($p = 0,39$). Dies zeigt, dass sich diese Faktoren gegenseitig beeinflussen und in Folge eine statistische Signifikanz aufweisen.

Da in der Literatur nicht in jeder Studie eine multivariate Analyse durchgeführt wurde, werden zum besseren Vergleich der Ergebnisse in der nachfolgenden Diskussion die Ergebnisse der univariaten Analyse herangezogen.

4.4. Evaluation von Störfaktoren

Im Folgenden wird der Einfluss des Alters auf verschiedene Merkmale analysiert und hinsichtlich einer Bezeichnung als Störfaktor untersucht.

Bei Analyse des Einflusses des Alters auf den präoperativen KPS-Index ergab sich ein p-Wert von 0,07 und zeigte damit, dass die Durchführung der Überlebenszeitanalyse der Patienten hinsichtlich ihres KPS-Indexes abhängig vom Alter ist und das Alter somit als Störfaktor für dieses Merkmal gilt.

Die Analyse des Einflusses des Faktors Geschlecht auf den präoperativen KPS-Index ergab einen p-Wert von 0,02 und zeigt damit, dass dieser Faktor keinen Einfluss darauf hat. Das Merkmal präoperativer KPS-Index stellte sich somit als unabhängig dar.

Die Analyse des Einflusses des Faktors Alter auf die Durchführung einer Radiatio ergab einen p-Wert von 0,01 und stellte damit das Merkmal Durchführung einer Radiatio als unabhängig vom Alter dar.

5. Diskussion

5.1. Sind Hirnmetastasen kolorektaler Karzinome tatsächlich ein seltenes Ereignis?

In der vorliegenden Studie litten 55 der 510 zwischen 2007 und 2017 neurochirurgisch therapierten Patienten (10,8 %) mit soliden Tumoren an einer Hirnmetastasierung eines kolorektalen Karzinoms. Damit stellt das CRC in diesem Patientenkollektiv den dritthäufigsten Primärtumor dar. Bei Analyse der Patienten mit rein singulärer Hirnmetastasierung liegt das CRC sogar an zweithäufigster Stelle mit 38 Patienten (12,5 %). Somit ist der Anteil mit einem Auftreten von 10,8 % in der Gesamtkohorte der vorliegenden Arbeit höher als in der Literatur beschrieben. Hier wird der Anteil von Patienten mit HM des CRC von 2 % [9] bis 4-6 % [74] angegeben.

In einer Studie von Berghoff et al. aus dem Jahr 2016 stellt das CRC den vierthäufigsten Primärtumor mit Hirnmetastasierung dar und liegt damit hinter dem Bronchialkarzinom, dem Melanom und dem Mammakarzinom. [3] Cascino et al. demonstrieren in ihrer Studie aus dem Jahr 1983 mit einem Anteil von 5 von insgesamt 239 Fällen (2 %) einen weitaus geringeren Prozentsatz als in der vorliegenden Arbeit und beschreiben die Hirnmetastasierung beim CRC ausdrücklich als seltenes Ereignis. [9] Auch Zang et al. geben 2012 einen geringen Prozentsatz von 4 – 6 % der Patienten mit CRC und HM an und postulieren, dass das CRC im Vergleich zu Primärtumoren wie Bronchialkarzinom, Mammakarzinom und Melanom selten zu einer Entwicklung von zerebralen Metastasen führt. [74] Zu dieser Aussage passt auch die von Ramandeep et al. im Jahr 2018 veröffentlichte Studie, in der das CRC sogar als ungewöhnlicher Primärtumor für HM bezeichnet wird und dabei zusammen mit Primärtumoren wie dem Hodenkarzinom, Ovariakarzinom, Zungenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Endometriumkarzinom und Osteosarkom aufgeführt wird. [59] Weiterhin nehmen 2011 Go et al. die Seltenheit von gastrointestinalen Tumoren mit konsekutiven HM sogar als eine ihrer Hauptaussagen und bezeichnen dies als sehr rares und zusätzlich bedrohliches Ereignis. [24]

Insgesamt zeigen die Ergebnisse in der Literatur, dass das CRC kein häufiges Ereignis darstellt, welches zur Entwicklung von zerebralen Filiae führt. So befindet sich das CRC im Großteil der Studien nicht unter den drei häufigsten Primären mit HM [3,10,11,24,43,74,75] und wird oftmals ausdrücklich als seltenes Ereignis beschrieben, welches zu HM führt. [9,12,24,39,59,74] Grund dafür könnte die in vielen Fällen mehrere Jahre zurückliegende Durchführung und Verfassung der Studien sein, da seitdem die Überlebenszeit von Patienten mit CRC gestiegen ist und es so auch häufiger zu einer Hirnmetastasierung bei diesen Patienten kommt. Daher könnte eine sorgfältige Analyse von Patientenkohorten der letzten

Jahre neue Erkenntnisse im Hinblick auf den Stellenwert der neurochirurgischen Therapie erbringen.

5.2. Ist das Vorliegen von Hirnmetastasen beim kolorektalen Karzinom mit einer besonders schlechten Prognose verbunden?

Der Vergleich der Überlebenszeiten von Patienten mit HM der häufigsten Primärtumoren zeigte statistisch keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,64$). Allerdings stellte sich die mediane Überlebenszeit der Patienten mit HM eines kolorektalen Karzinoms mit 455 Tagen geringer dar, als bei den übrigen häufig diagnostizierten Primärtumoren mit 616 Tagen beim Melanom, 955 Tagen beim Bronchialkarzinom und 1224 Tagen beim Mammakarzinom. Auch im Vergleich mit der Gesamtkohorte zeigt sich mit einem p-Wert von 0,152 kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der Überlebenszeiten von Patienten mit HM eines CRC im Gegensatz zu Patienten mit HM der übrigen Primärtumorentitäten. Die medianen Überlebenszeiten stellen sich im Vergleich mit denen der häufigsten Primärtumorentitäten zwar geringer dar, insgesamt gibt es dabei aber keine statistische Signifikanz. Auch die unter 3.2.1. dargestellten Kurven der häufigsten Primärtumorarten in der Kaplan-Meier-Analyse lassen durch den ähnlichen Verlauf keinen großen Unterschied im Vergleich der Überlebenszeiten erkennen.

Mögliche Ursache der kürzeren ÜZ der dargestellten Patientenkohorte könnte die erst spät im Verlauf der Erkrankung auftretende zerebrale Metastasierung bei Patienten mit CRC sein, verglichen mit anderen Primärtumoren und die damit zu diesem Zeitpunkt schon weit fortgeschrittene Grunderkrankung. Zudem gibt es eine hohe Rate an zensierten Fällen, die den Vergleich der Überlebenszeiten der Primärtumorentitäten untereinander möglicherweise verfälschen kann, vor allem bei unterschiedlichen Tumornachsorge-Schemata der verschiedenen Fachgebiete und mangelnder Compliance vieler Patienten im Hinblick auf Tumornachsorge.

Die hier gezeigten Ergebnisse machen deutlich, wie wichtig das angeführte Thema von HM bei CRC ist und dass Patienten mit HM eines CRC neu betrachtet werden sollten und die Studienlage diesbezüglich optimiert werden sollte. Weiterhin zeigen die Überlebenszeiten, dass auch die hier dargestellte Kohorte der Patienten mit dem Primärtumor CRC sehr wohl von einer Resektion der HM profitiert und nicht signifikant schlechter abschneidet. Vor allem sollte der Aspekt einer Operation auch in späteren Stadien in Betracht gezogen werden, um auch zu diesem Zeitpunkt durch eine Verkleinerung der Tumormasse eine Entlastung der Symptomatik und damit Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten.

Die bei dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit gezeigte mediane ÜZ von 455 Tagen zeigt, dass eine Reevaluation der Patienten im Hinblick auf eine weitere Therapieoptimierung bzw. Überlebenszeitverlängerung durch eine Operation sinnvoll sein könnte.

Die Erkenntnisse aus den letzten Jahren mit verbesserter systemischer Therapie und langer ÜZ zeigen, dass eine frühzeitigere Bildgebung im Rahmen des Stagings sinnvoll sein könnten. Da in dieser Patientenkohorte regelmäßig die Diagnose einer HM des CRC gestellt wurde, könnten demnach auch frühzeitige Vorsorgeuntersuchungen des Schädels im Rahmen des Stagings / Re-Stagings, auch ohne vorliegende Symptomatik, von Nutzen sein.

5.3. Sollten Hirnmetastasen des kolorektalen Karzinoms häufiger operiert werden als bisher?

Die aktuelle Studie befasst sich mit 55 Patienten, die eine neurochirurgische Behandlung von Hirnmetastasen aufgrund eines kolorektalen Karzinoms erhalten haben. Damit zeigt diese Studie eine der bislang größten Kohorten von Patienten mit neurochirurgischer Resektion von Hirnmetastasen dieses Primärtumors.

Cascino et al. werteten im Jahr 1983 insgesamt 40 Patienten mit HM bei CRS aus. Von diesen Patienten wurden jedoch nur neun Patienten operativ therapiert. [9] Hammoud et al. werteten in ihrer Studie aus dem Jahr 1996 insgesamt 100 Patienten mit HM bei CRC aus. Davon erhielten allerdings nur 36 Patienten eine neurochirurgische Resektion. [27] Michl et al. beschäftigen sich in ihrer Studie von 2009 zwar mit dem Thema des Überlebens der Patienten, erwähnten allerdings nicht, welchen Einfluss die verschiedenen Therapieoptionen auf die Überlebenszeit hatten. [49] Jung et al. schlossen 126 Patienten in ihre Studie von 2011 ein, davon wurden bei 20 Patienten Hirnmetastasen operativ reseziert. [35] Und in der Studie von Kye et al. aus dem Jahr 2012 wurden nur sechs der insgesamt 39 Patienten neurochirurgisch behandelt. [39] Magni et al. führten 2013 eine Studie von Patienten mit HM beim CRC durch, welche insgesamt 41 Patienten umfasste. Aus diesem Kollektiv wurden jedoch nur zwölf Patienten neurochirurgisch operiert [46] und bei der von Kim et al. durchgeführten unizentrischen Studie von 2018 wurden nur neun der insgesamt 19 Patienten neurochirurgisch therapiert. [37] Dieser Vergleich verschiedener Studien wird nachfolgend erneut tabellarisch dargestellt:

Autor und Jahr der Studie	Anzahl Patienten mit HM bei CRC in Studie	Anzahl Patienten mit Resektion der HM
Cascino et al. (1983) [9]	40	9
Hammoud et al. (1996) [27]	100	36
Jung et al. (2011) [35]	126	20
Kye et al. (2012) [39]	39	6
Magni et al. (2013) [46]	41	12
Kim et al. (2018) [37]	19	9

Tabelle 36: Vergleich der Anzahl von Patienten mit HM eines CRC in verschiedenen Studien
Dargestellt sind Name des Autors und Jahr der Veröffentlichung der Studie; Anzahl der insgesamt analysierten Patienten mit HM eines CRC; sowie die Anzahl der Patienten mit Resektion der HM. Dabei zeigt sich ein durchweg geringer Anteil an Patienten mit operativer Therapie der HM.

Zwar scheinen die Autoren der bisherigen Veröffentlichungen zu diesem Thema auf den ersten Blick über ausreichend große Patientenkohorten zu sprechen, allerdings fällt bei genauerer Analyse der Zahlen auf, dass immer jeweils nur ein geringer Teil davon eine neurochirurgische mittels Tumorresektion behandelt wurde. Zu beachten ist allerdings, dass die geringe Anzahl operativ behandelter Patienten im Vergleich zur größeren Anzahl nicht-chirurgisch behandelter Patienten das Risiko eines Bias birgt. Folglich sollten die entsprechenden Ergebnisse und Schlussfolgerungen kritisch betrachtet werden. Um verifizierbare Aussagen über den Erfolg der neurochirurgischen Therapie treffen zu können, sollten idealerweise größere Patientengruppen untersucht werden.

5.4. Gibt es Risikofaktoren für die Entwicklung von Hirnmetastasen beim kolorektalen Karzinom?

In der Literatur werden in wenigen Studien Risikofaktoren genannt, die beim CRC bevorzugt zu einer Hirnmetastasierung führen könnten. Dabei wird vor allem die Lokalisation des kolorektalen Primärtumors als entscheidend für das Risiko einer Entwicklung von HM angegeben. [10,37,39,51]

Bei der Analyse der Verteilung des Primärtumors in der aktuellen Studie ergab sich mit einer Häufigkeit von 43,6 % der größte Anteil der Patienten mit einem Primärtumor im Bereich des Kolons, gefolgt von 29,1 % der Patienten in rektaler Lokalisation.

Dies stimmt auch mit der in der Literatur beschriebenen Aussage über die Häufung von HM distaler Kolonkarzinome überein. [2,27,35] So zeigen auch Michl et al. in ihrer Analyse von 228 Patienten mit einem Anteil von 42 % der Patienten (n = 95) mit einem Primärtumor im Bereich des Rektums und 16 % (n = 39) im Sigma gegenüber 21 % (n = 49) im Bereich des rechtsseitigen Kolons einen deutlichen Überschuss an distalen Lokalisationen, die zu einer

Hirnmetastasierung führen. [49] Jung et al. beschreiben gleichermaßen mit 62,7 % der Patienten mit einem Primärtumor im Bereich des Rektums und 12,7 % im Bereich des Sigmas einen deutlich größeren Anteil als bei 24,6 % der Patienten im Bereich des übrigen Kolons. [35] Als eine mögliche Ursache für das gehäufte Auftreten von HM bei Primärtumoren im Bereich des Rektums wird von Kim et al. die unterschiedliche venöse Drainage des Rektums im Vergleich zu den übrigen Abschnitten des Darms genannt. [37]

Aufgrund dieser Feststellungen und der Bestätigung des Sachverhaltes in der eigenen Studie, liegt die Vermutung nahe, dass die Lokalisation des kolorektalen Primärtumors von großer Bedeutung für die Entwicklung von HM ist. Diese Aussage könnte sich auch zukünftig von Vorteil erweisen, wenn es um die frühzeitige Detektion der HM geht, wie im späteren Verlauf erläutert.

Zum Zeitpunkt der Diagnose der HM lag in dieser Studie bereits bei 81,82 % der Patienten eine extrakranielle Metastasierung vor. Dies lässt darauf schließen, dass die Wahrscheinlichkeit von HM bei Vorliegen einer extrakranieller Metastasierung steigt.

Dies korreliert wiederum mit der Aussage, dass HM eines CRC erst relativ spät im Verlauf der Primärerkrankung auftreten. [37] Cascino et al. postulierten zum Beispiel, dass eine extensive systemische Metastasierung als Risikofaktor für die Entwicklung von HM gewertet werden kann. [9]

Der in der Studie von Christensen et al. aus dem Jahr 2016 angeführte Risikofaktor eines junges Patientenalters [10] konnte in der eigenen Datenanalyse mit einem Anteil von 80 % der Patienten über 60 nicht nachgewiesen werden.

Jung et al. weisen sogar darauf hin, dass in ihrer Studie keine Risikofaktoren evaluiert wurden [35] und Mongan et al. plädieren für die Wichtigkeit der Kenntnis von Risikofaktoren, vor allem aufgrund der steigenden Inzidenz von HM eines CRC. [51]

Diese Ergebnisse machen insgesamt deutlich, dass bislang keine eindeutigen Risikofaktoren für die Entwicklung von HM beim CRC identifiziert wurden. Der Mangel an bisher evaluierten und verifizierten Risikofaktoren macht die Suche nach weiteren Faktoren erforderlich, da die Kenntnis dieser auch für eine frühzeitige Diagnostik von HM von großer Wichtigkeit ist. So könnten auch bisher nicht untersuchte und unter Umständen nicht offensichtliche Risikofaktoren eine Rolle spielen, möglicherweise auch auf molekularer Ebene.

So wurde in dieser Studie auch die Häufigkeit der verschiedenen in HM exprimierten Tumormarker evaluiert, die in der histopathologischen Analyse nach neurochirurgischer Resektion untersucht wurden.

Der in der vorliegenden Dissertationsschrift nachgewiesene große Anteil der positiven Tumormarker CK20 (47,3 %) und CDX2 (38,2 %) sowie negativem TTF1 (30,9 %) stimmt mit den für das kolorektale Karzinom typischen Tumormarkern überein. Die angegebenen

Häufigkeiten weisen auf einen Zusammenhang mit intrakraniellen Metastasen hin und könnten für eine frühzeitige Diagnostik von HM relevant sein. So könnte der Nachweis der Expression verschiedener Tumormarker des kolorektalen Primärtumors auf das Stadium und das Risiko einer möglichen Hirnmetastasierung hindeuten. In diesem Zusammenhang vermuten beispielsweise Hernandez et al., dass eine Expression von CK7 in kolorektalen Tumorzellen mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium einhergeht. [30] Weitere Zusammenhänge diesbezüglich könnten in zukünftigen Studien weiter beleuchtet werden.

5.5. Existiert ein Zusammenhang zwischen Hirnmetastasen und extrazerebralen Metastasen?

In der vorliegenden Dissertationsschrift waren HM meist mit dem Vorliegen von extrazerebralen Metastasen assoziiert. So lagen bei 69,1 % bereits Lungenmetastasen und bei 41,8 % Lebermetastasen vor. Vor allem die Häufigkeit der pulmonalen Metastasen passt zu dem in 1.1.2. beschriebenen Metastasierungsweg und stimmt mit der in der Literatur oft beschriebenen Assoziation zwischen HM und Lungenmetastasen überein. [10,68] Zusätzlich berichteten nach aktueller Datenlage verschiedene Autoren von einer umgekehrten Verbindung zwischen HM und Lebermetastasen. So zeigen Mongan et al. eine Häufigkeit von nur 18 % der Patienten mit Lebermetastasen bei HM eines CRC und erwähnen in dem Zusammenhang auch die umgekehrte Relation. [51] Auch Christensen et al. sprechen von einem inversen Verhältnis von HM und Lebermetastasen. [10] Den Studien zufolge könnten diese Ergebnisse einen Aufschluss über den Metastasierungsweg und die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von HM bei Patienten mit CRC geben. [10]

Die Auswertung der eigenen Daten ergab jedoch keine umgekehrte Relation des Auftretens von HM und Lebermetastasen. So darf bei einem Vorliegen von Lebermetastasen nicht unbedingt von einer geringen Wahrscheinlichkeit von HM ausgegangen werden. Aufgrund der geringen Fallzahlen könnte ein Bias entstanden sein, der kritisch betrachtet werden und bei zukünftigen diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen nicht mit einbezogen werden sollte.

5.6. Gibt es Voraussetzungen und Einschränkungen für eine neurochirurgische Therapie?

Die in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten litten unter verschiedenen Stadien der Tumorerkrankung und stellen damit einen guten Querschnitt der Patienten mit HM eines CRC dar.

Anders als in publizierten Patientenserien der letzten Jahre wurden die Patienten nicht bereits generell aufgrund eines schlechteren KPS oder eines fortgeschrittenen Stadiums der Krebserkrankung von einer operativen Therapie ausgeschlossen.

Dies stellt einen Gegensatz zu den bisher in der Literatur veröffentlichten Patientengruppen dar. Obwohl der Stellenwert der neurochirurgischen Behandlung in den Studien als sehr groß beschrieben wurde, wurde generell nur ein – häufig recht geringer – Anteil der Patienten chirurgische behandelt. Die aufgeführten Ursachen, welche zu einem Ausschluss von Patienten geführt haben, waren vielfältig. So wurden meist nur Patienten in besonders gutem Allgemeinzustand neurochirurgisch mittels Tumorsektion behandelt. Bei Cascino et al. erhielten generell nur Patienten in guter Allgemeinverfassung mit kontrollierter und stabiler systemischer Tumorerkrankung eine Resektion. Zusätzlich lag bei allen bis auf einen Patienten lediglich eine zerebrale Metastase vor. [9] Diese Kriterien verwendeten auch Silva et al. und wählten nur Patienten mit singulären und erreichbaren zerebralen Läsionen, kontrollierter systemischer Erkrankung und guter Allgemeinverfassung für eine neurochirurgische Resektion aus. [63] Bei Nozawa et al. führte grundsätzlich das Vorliegen von multipler Hirnmetastasierung, also das Vorliegen von mehr als einer HM, zu einem Ausschluss von der neurochirurgischen Therapie durch eine Tumorsektion. [54] Tan et al. hielten Patienten mit einer disseminierten Metastasierung für ungeeignet für eine operative Resektion der HM. [67]

Diese Einschlusskriterien hatten zur Folge, dass nur ein geringer Teil der Patienten mit HM eines CRC mit einer Tumorsektion behandelt wurden, während ein Großteil der Patienten von einer Resektion ausgeschlossen wurde. In der vorliegenden Studie stellte der Anteil der Patienten mit multiplen HM mit 30,9 % einen relativ großen Anteil dar. Im Vergleich der Überlebenszeiten der Patienten mit singulärer und multipler Metastasierung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,45. Dies macht deutlich, dass auch die Kohorte der Patienten mit multiplen HM von einer neurochirurgischen Resektion profitieren. Auch die Patienten mit vier HM wiesen postoperativen einen guten Verlauf auf und zeigten eine Verbesserung ihrer Symptomatik ohne Komplikationen oder neue Defizite.

Durch die Literatur angewandten strengen Ausschlusskriterien wird vielen Patienten die Chance auf eine Resektion ihrer HM mit der Chance der Verbesserung von Lebensqualität

und Überlebenszeit genommen. Die strenge Auswahl und der Ausschluss von bestimmten Patientengruppen können so zu Verzerrungen der Ergebnisse führen und damit eine Formulierung von falschen Schlussfolgerungen zufolge haben.

Hinzu kommt, dass sich die Behandlungsoptionen seit der Veröffentlichung vieler Studien zu diesem Thema verbessert haben. Dementsprechend ist es möglich, dass sich auch die allgemeine Prognose bei vorliegenden HM und unter moderner systemischer Therapie nach einer neurochirurgischen Therapie im Hinblick auf die Lebensqualität verbessert. Im Rahmen der Therapieentscheidung, vor allem hinsichtlich einer neurochirurgischen Therapie, bedarf es einer genaueren Analyse der individuellen Charakteristika der jeweiligen Patienten, die möglicherweise bei grober Begutachtung der Fakten für eine OP ungeeignet erscheinen. Diese dürfen nicht pauschal von einer Operation ausgeschlossen werden, da sie unter Umständen auch von dieser profitieren könnten.

5.7. Welche Einflussfaktoren auf das Überleben gibt es?

5.7.1. Einfluss demografischer Daten auf das Überleben

Bei Analyse des Geschlechtes zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit. Allerdings ließ sich bei genauerer Betrachtung ein Unterschied in der 12-Monats-ÜR feststellen, welcher ein deutlich besseres Überleben der weiblichen Patienten mit einer ÜR von 76,6 % im Gegensatz zu den männlichen Patienten mit einer ÜR von 36,6 % zeigte.

In der Studie von Michl et al. konnte zwar keine statistische Signifikanz erreicht werden, allerdings sprachen die Autoren von einer längeren Überlebenszeit von männlichen Patienten im Vergleich der Überlebenszeiten [49] und auch weitere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse mit dem Trend eines positiven Einflusses des männlichen Geschlechtes, allerdings ohne statistische Signifikanz. [12,72]

Hinsichtlich des Alters zeigte sich in der durchgeführten Studie kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Überleben und zeigt somit, dass nicht nur junge Patienten von einer neurochirurgischen Therapie der HM profitieren könnten.

Die Ergebnisse dazu stellen sich in der Literatur als sehr unterschiedlich dar. Während manche Studien ähnliche Ergebnisse wie hier angeführt zeigen und keinen Unterschied bei der Überlebenszeit finden konnten [12,46], konnten andere wiederum einen Einfluss des Alters auf das Überleben feststellen [39,49,74] und bemerkten zudem, dass jüngere Patienten eher eine neurochirurgische Therapie erhielten, als ältere. [51]

Die Analyse des präoperativen KPS-Indexes zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ($p = 0,044$). Dabei war der Unterschied schon ab einem Karnofsky Index von 60 zu erkennen ($p = 0,021$). Dies ist etwas niedriger als nach aktuellem Wissensstand (KPS 70) angenommen. [37] Die aktuellen Ergebnisse sprechen dafür, dass auch Patienten mit einem geringeren KPS-Index als bisher angenommen von einer operativen Resektion profitieren.

Der Einfluss des KPS-Indexes auf das Überleben der eigenen Daten stimmt insgesamt jedoch gut mit den in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen überein. [35,52,57]

Die Analyse der vorliegenden Vorerkrankungen wie aHT, Nikotinabusus, KHK und Diabetes Mellitus war in der untersuchten Kohorte ohne Einfluss auf die Überlebenszeit. Die sehr niedrige Zahl der Nebendiagnosen ist jedoch kritisch zu betrachten und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass verschiedene Nebendiagnosen nicht erfasst wurden. Dies zeigt sich beispielsweise an der geringen Fallzahl der Patienten mit Nikotinabusus (14,5 %) oder KHK (9,1 %). Faktoren wie Alkoholabusus und Adipositas und ihren Einfluss auf die ÜZ wurden aufgrund der geringen Anzahl von jeweils nur einem Patienten und der fehlenden Aussagekraft nicht angegeben. Hier muss jedoch auf die mögliche Unvollständigkeit durch fehlende Information in der Anamnese dieser Patienten hingewiesen werden. Das Risiko eines Bias wird im Hinblick auf die Vorerkrankungen von der Autorin als hoch eingeschätzt.

5.7.2. Informationen zu Primärtumor und seiner Diagnose

Bei der Evaluation der Lokalisation des kolorektalen Primärtumors zeigte keine der häufigen Lokalisationen einen statistisch signifikanten Einfluss. Somit hatte in dieser Studie die genaue Position des Primärtumors keinen Einfluss auf die Überlebenszeit.

Mögliche Ursache dafür könnte, neben der verbesserten Therapie der HM, auch die heutzutage erfolgreichere Therapie des kolorektalen Primärtumors sein, besonders in Lokalisationen, die ursprünglich mit einer schlechten Prognose assoziiert waren. So zeigten Phipps et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 2013, mit Verwendung von Daten aus den Jahren 1997-2002, dass Patienten mit proximalem Kolonkarzinom eine signifikant höhere Sterblichkeitsrate aufwiesen als Patienten mit distalem Kolonkarzinom. [56] So könnte die Lokalisation des Primärtumors durch längere Überlebenszeit dieser Patienten zum jetzigen Zeitpunkt auch dazu führen, dass sich dies in einem Fehlen des signifikanten Unterschiedes im Vergleich der jeweiligen Kohorten im Hinblick auf HM in der durchgeführten Studie zeigt.

Im Vergleich dazu zeigten Michl et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 2015, mit Daten aus den Jahren 1998 - 2011, dass die Lokalisation des Primärtumors einen prognostischen Faktor darstellte. So ermittelten sie eine mediane Überlebenszeit nach Diagnose der HM von 1,7

Monaten bei Patienten mit Kolonkarzinom und 2,3 Monaten bei Patienten mit Rektumkarzinom [49]

Auch das Vorliegen einer kontrollierten Grunderkrankung zeigte keinen signifikanten Unterschied in den Überlebenszeiten, verglichen mit Patienten, die unter einer unkontrollierten Grunderkrankung litten. Dies zeigt, dass auch Patienten mit fortschreitender Grunderkrankung von einer OP profitieren können. Auch wenn der Primärtumor zum Zeitpunkt der Diagnose der HM therapeutisch nicht unter Kontrolle gebracht wurde, sollten Patienten nicht von einer Resektion der HM ausgeschlossen werden.

Dies steht konträr zur Aussage von Louis et al. aus dem Jahr 1997, die den Status der extrakraniellen Erkrankung als validierten Einflussfaktor auf das Überleben beschreiben, [45] dies wird auch von Kye et al. 2012 bestätigt. [39] Vecht et al. gehen in einer Studie aus dem Jahr 1993 sogar davon aus, dass Patienten mit HM, die unter einer unkontrollierten Tumorerkrankung leiden, nicht in genügendem Ausmaß von einer Resektion profitieren. Sie zeigten mediane Überlebenszeiten von fünf Monaten, verglichen mit zwölf Monaten bei Patienten mit kontrollierter Grunderkrankung. [69]

Auch diese Unterschiede im Vergleich der Ergebnisse könnte auf die heutzutage besseren Therapieoptionen zurückzuführen sein, die es nun möglich machen, dass auch Patienten mit einer unkontrollierten Grunderkrankung von einer neurochirurgischen Therapie profitieren und generell bessere Überlebenschancen haben.

5.7.3. Informationen zu Erstmanifestation und Charakteristika der Hirnmetastasen

In der vorliegenden Studie lag die durchschnittliche Zeit der Diagnose der HM nach Diagnose des kolorektalen Primärtumors bei 49,17 Monaten. Damit lässt sich die in der Literatur oft formulierte Aussage bestätigen, dass HM erst spät im Verlauf der Grunderkrankung eines kolorektalen Karzinoms auftreten. [38,54,61,74]

Betrachtet man den Einfluss des Zeitpunktes der Diagnose der HM im Vergleich zur Diagnose des Primärtumors, so lässt sich erkennen, dass das Vorliegen einer synchronen oder metachronen Diagnose keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Überlebenszeit nach der operativen Resektion einer HM zeigt. In der eigenen Patientenkohorte war die ÜZ von Patienten nach Operation der HM auch in späteren Stadien der Grunderkrankung gut und nicht – wie im Rahmen der Diskussion vieler Autoren befürchtet – mit einem für den Patienten nachteiligen Verlauf im Sinne von Komplikationen und nur kurzer Überlebenszeit verbunden. Die 300-Tages-ÜR bei einer metachronen Diagnose betrug in der dargestellten Kohorte 60,4 %, während noch 87,5 % der Patienten mit einer synchronen Diagnose zu diesem Zeitpunkt am Leben waren.

Synchrone und metachrone Diagnose hatten im Hinblick auf die ÜZ keine signifikanten Unterschiede, so dass man per se bei gleichzeitigem Vorliegen von intra- und extrakraniellen Metastasen nicht automatisch von einem schlechterem Verlauf nach OP der HM ausgehen kann als ohne OP.

Bei einer vorherigen Diagnose des Primärtumors im Vergleich zur Diagnose der Hirnmetastasierung könnte die Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose der HM schon sehr weit fortgeschritten sein und aufgrund dessen mit einer kürzeren Überlebenszeit einhergehen. Damit ist die kürzere Überlebenszeit der Patienten mit metachroner Diagnose und in diesen Fällen erst spät im Verlauf der Erkrankung auftretenden Hirnmetastasierung im untersuchten Patientenkollektiv wahrscheinlich auf eine fortgeschrittene Grunderkrankung dieser Patienten zurückzuführen. In den Fällen einer synchronen Diagnose, die mit einer besseren Überlebenszeit verbunden waren, könnte sowohl ein frühzeitiges Auftreten der Hirnmetastasierung, als auch eine frühzeitige Diagnose für die bessere Überlebenszeit dieser Patienten verantwortlich sein.

Magni et al. [46] bestätigen dies in ihrer Studie und zeigen, dass sich eine gleichzeitige Diagnose mit statistischer Signifikanz vorteilhaft auf die Überlebenszeit auswirkt, während eine vorherige Diagnose des kolorektalen Primärtumors mit einer schlechteren Überlebenszeit einhergeht. Auch Jung et al. demonstrieren, dass eine gleichzeitige Diagnose von zerebralen Filiae und kolorektalem Karzinom zu einem längeren Überleben führt. [35] Begründet wurde dies mit dem Vorliegen einer weit fortgeschrittenen Grunderkrankung bei spätem Auftreten von HM im Verlauf der Erkrankung. [35]

Dies zeigt nochmals, dass eine frühe Diagnose der zerebralen Metastasierung von Relevanz für die Dauer des Überlebens ist. Ein besonderes Augenmerk auf eine frühzeitige Diagnose von Hirnmetastasen könnte dementsprechend mit einer besseren Prognose verbunden sein.

Von verschiedenen Arbeitsgruppen wird argumentiert, dass es aufgrund der geringen Inzidenz weder kosteneffektiv noch durchführbar sei, Patienten mit CRC routinemäßig auf Hirnmetastasen zu untersuchen. [67] Mongan et al. führen an, dass es keinen ausreichenden Nutzen einer vorsorglichen Untersuchung hinsichtlich der Erkennung von HM von asymptomatischen Patienten gibt, da in ihrer Studie alle Patienten mit HM eine Symptomatik aufweisen. [51] Am häufigsten wird die mangelnde Kosteneffektivität angeführt, so auch bei Damiens et al., die eine routinemäßige CT- oder MRT-Untersuchung kritisch betrachten und dabei ebenso die geringe Inzidenz anführen. Zudem beeinflusse eine frühere Detektion das Überleben nicht. [12] Hauptaugenmerk wird einheitlich auf die Symptomatik gelegt, die auch von Hassan et al. als Faktor gesehen wird, der eine Untersuchung hinsichtlich des Vorliegens von HM notwendig macht. [28]

Im Gegensatz dazu halten Bernardi et al. eine Bildgebung des Kopfes bei Langzeitüberlebenden eines CRC für sinnvoll, um zerebrale Filiae in bereits asymptomatischen Stadien detektieren zu können und diese folglich effektiver therapieren zu können. [4] Auch bei Tan et al. erscheint der Vorschlag einer vorsorglichen Untersuchung von asymptomatischen Patienten, um dadurch das Überleben zu verbessern. [67]

Die verschiedenen Symptome, die im Rahmen der zerebralen Metastasierung auftreten können, zeigten in dieser Studie keinen Einfluss auf das Überleben. Auch das Vorliegen von präoperativen neurologischen Defiziten beeinflusste die Überlebenszeit nicht. Gleiches galt für die Dauer der Symptomatik bis zur Diagnosestellung der HM. Somit sollten diese Faktoren auch nicht dazu führen, dass bei diesen Patienten von einer OP abgesehen wird, da sie in der durchgeführten Studie gleichermaßen von einer neurochirurgischen Therapie profitierten.

Widersprüchliches ist dazu in der Literatur zu finden. So beschrieben Esmailzadeh et al. und Farnell et al. einen direkten Zusammenhang zwischen vorliegenden neurologischen Defiziten und der Überlebensrate. Sie begründen die kürzere Überlebenszeit der Patienten mit neurologischer Symptomatik mit einer wahrscheinlich höheren metastatischen Last. [16,17] Generell wird in der Literatur sehr selten auf die variablen Arten einer sich präsentierenden Symptomatik eingegangen und bedarf einer weiteren Evaluation. [28]

Interessanterweise ergab die Evaluation der Anzahl der HM in dieser Studie mit einem p-Wert von 0,45 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Vorliegen einer singulären im Vergleich zu einer multiplen Hirnmetastasierung. So waren nach zwölf Monaten noch 65,3 % der Patienten mit multiplen HM und 51,4 % der Patienten mit singulären HM am Leben. Somit hatte, wie von einigen Autoren in der Literatur angenommen, eine multiple Hirnmetastasierung keine kürzere Überlebenszeit zur Folge. Dies unterscheidet sich maßgeblich von vielen bisher in der Literatur veröffentlichten Angaben diesbezüglich.

So sprechen Kye et al. von einem positiven Effekt einer singulären ZNS-Metastase auf das Überleben und belegen dies mit einem p-Wert von 0,026 [39] und auch Nieder et al. geben eine begrenzte Anzahl von HM als einer der Haupteinflussfaktoren für ein längeres Überleben an mit einem p-Wert von 0,002. So betrug das mediane OS in ihrer Studie 5,7 Monate bei Patienten mit singulären HM, wohingegen Patienten mit zwei oder drei HM ein medianes OS von 3 Monaten zeigten. [52] Gleichermäßen zeigen Kim et al., dass multiple HM mit einer schlechteren Prognose assoziiert waren und errechneten dafür einen p-Wert von 0,027 [37] und auch Rades et al. sprechen von einem Einfluss der Anzahl auf das Überleben. In ihrer Studie wiesen Patienten mit singulären HM eine Überlebensrate von 55 % nach sechs Monaten und 27 % nach zwölf Monaten auf, Patienten mit zwei HM hatten eine ÜR von 38 % nach sechs Monaten und 13 % nach zwölf Monaten. [57] Lediglich Damiens et al. konnten in

ihrer Kohorte keinen Einfluss der Anzahl der HM auf die Überlebenszeit feststellen, gaben dafür allerdings keine genauen Daten an. [12] Diese Ergebnisse hinsichtlich eines Effektes der Anzahl der HM stimmen mit der häufig formulierten Hypothese überein, dass nur Patienten mit einer begrenzten Anzahl an HM von einer Tumorresektion profitieren.

In der vorliegenden Arbeit profitierten auch Patienten mit mehr als einer HM im Hinblick auf das Überleben. Aus diesem Grund sollten dies in weiteren Kohortenanalysen bzw. randomisierten kontrollierten Studien zu untersuchen.

Betrachtet man den Einfluss einer supratentoriellen verglichen mit einer infratentoriellen Lokalisation der HM, so ließ sich in dieser Studie mit einem p-Wert von 0,566 kein Unterschied in den Überlebenszeiten der jeweiligen Gruppen feststellen.

Dies unterscheidet sich von den Ergebnissen anderer Autoren, welche die Lokalisation der HM und einen möglichen Einfluss auf die ÜZ untersucht haben und formulieren, dass HM in der Regel unabhängig vom Primärtumor in infratentorieller Lage mit einer schlechteren Prognose einhergehen. [31,73] Dies wird auch von Wronski et al. im Jahr 1999 im Hinblick auf den kolorektalen Primärtumor bestätigt, die eine infratentorielle Lokalisation als negativen prognostischen Faktor beschreiben. Sie zeigten ein medianes OS von 9,1 Monaten bei Patienten mit supratentoriellen HM und 5,1 Monaten bei Patienten mit infratentoriellen HM und ermittelten eine statistische Signifikanz mit einem p-Wert von 0,002. [72] Auch Vecht et al. formulierten in ihrer Studie aus dem Jahr 1993 ein höheres Todesrisiko für Patienten mit infratentoriellen HM und ermittelten dafür einen p-Wert von 0,08. [69]

Grund für das Ergebnis einer schlechteren Prognose von Patienten mit infratentorieller Hirnmetastasierung der genannten Autoren könnte auch wieder die schon mehrere Jahre zurückliegende Durchführung dieser Studien sein. Seitdem haben sich die Therapieoptionen verbessert und so zeigen die Patienten in der hier durchgeführten Studie keine kürzere ÜZ.

Die Größe der HM zeigte in dieser Studie mit einem p-Wert von 0,741 keinen Einfluss auf das Überleben. Dieser Faktor wurde bisher nur selten in der Literatur im Hinblick auf das Überleben untersucht, konnte aber auch dort nicht als prognostischer Faktor identifiziert werden. [39]

Eine vorliegende anatomische Beziehung der HM zum Ventrikelsystem stellte in der aktuellen Studie mit einem p-Wert von 0,969 keinen statistisch signifikanten Einflussfaktor dar und beeinträchtigte damit die Überlebenszeit nicht negativ. Dieser Faktor wurde bislang noch in keiner veröffentlichten Studie zu HM beim CRC evaluiert.

Diese Tatsache ist insofern überraschend, als dass ein Anschluss an das Ventrikelsystem häufig mit einer ZNS-Ausbreitung assoziiert ist. Zudem kann es durch die anatomische Beziehung

zum Ventrikelsystem zu einem Hydrocephalus occlusus kommen. In der durchgeführten Studie konnte allerdings kein negativer Einfluss auf die Überlebenszeit festgestellt werden.

5.7.4. Extrakranielle Metastasierung

Die Studienergebnisse von Kye et al. zeigten mit einem p-Wert von 0,019 einen statistisch signifikanten Einfluss einer unkontrollierten extrakraniellen Metastasierung in ihrer Kohorte auf das Überleben der Patienten. [39] Gleichmaßen postulierten Nieder et al., dass die Abwesenheit von extrakraniellen Metastasen einen maßgeblichen Einfluss auf eine verlängerte Überlebenszeit hat. [52] Eine andere Studie hebt die Abwesenheit von Knochenmetastasen als positiven prognostischen Faktor hervor. [17] Und auch Jung et al. fanden einen signifikanten Einfluss einer extrakraniellen Metastasierung. [35] Die häufig von Autoren angegebene schlechte Prognose von Patienten mit HM eines CRC, besonders im Vergleich mit anderen Primärtumorentitäten wird bei Kruser et al. und Fokas et al. mit dem sehr häufigen gleichzeitigen Vorliegen von extrakraniellen Metastasen beschrieben. [18,38]

Der Status der extrakraniellen Metastasierung wirkte sich in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant auf die Überlebenszeit nach Resektion von HM aus ($p = 0,48$). Auch bei Analyse der einzelnen extrakraniellen Lokalisation einer Metastasierung, Leber, Lunge, Lymphknoten und Knochen, konnte keine Signifikanz festgestellt werden. Im vorliegenden Patientenkollektiv stellte eine extrakranielle Metastasierung kein Ausschlussfaktor für eine neurochirurgische OP dar. Es konnte gezeigt werden, dass auch Patienten mit einer oder mehrerer bereits vorliegender Metastasen in extrakranieller Lokalisation von einer Resektion profitiert haben und sich sowohl ein reduzierter Allgemeinzustand, als auch die Lokalisation supra- oder infratentoriell nicht negativ auf das Outcome ausgewirkt haben. Dies spricht wiederum dafür, die Indikation für die Resektion von HM eines CRC großzügiger zu stellen, als bisher von verschiedenen Arbeitsgruppen empfohlen.

5.7.5. Angaben zur operativen neurochirurgischen Behandlung

Perioperative Komplikationen bedürfen einer hohen Kenntnis und Erfahrung der jeweiligen Operateure. Aus diesem Grund sollte besonderes Augenmerk auf diverse Vorerkrankungen und besondere Bedürfnisse der Patienten gelegt werden, um mögliche Risikopatienten schon präoperativ zu identifizieren und Vorkehrungen zu treffen. Bei allen der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten wurde eine neurochirurgische Operation durchgeführt. Dabei stellte sich die Verwendung eines intraoperativen Neuromonitorings als vorteilhaft in der untersuchten Kohorte dar. So zeigte keiner der Patienten, bei denen ein IOM durchgeführt wurde ein neues postoperatives Defizit. Demgegenüber wiesen zwei der Patienten, bei denen kein IOM durchgeführt wurde, neue postoperative Defizite auf.

Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass die Durchführung einer IOM das Auftreten von postoperativen Defiziten verringern kann, indem funktionelle Hirnareale geschont werden. Eine postoperative Komplikation wurde in dieser Studie bei lediglich zwei Patienten beobachtet und stellte in beiden Fällen eine Blutung dar.

Eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer war mit einer kürzeren ÜZ assoziiert. So zeigten Patienten mit einem längeren Aufenthalt ein kürzeres Überleben, was wahrscheinlich auf die Schwere der Erkrankung dieser Patienten zurückzuführen ist. Mögliche Konsequenz dessen könnte sein, dass bei besonders langen Aufenthaltszeiten bestimmter Patienten diese in kürzeren Abständen zu Nachuntersuchungen erscheinen könnten, um mögliche Ursachen für das schlechtere Abschneiden zu identifizieren und frühzeitig zu therapieren.

Im Falle einer erneuten neurochirurgischen Operation nach Resektion der HM kam es in dieser Studie nicht zu einer signifikanten Verkürzung der Überlebenszeit. Dies veranschaulicht, dass auch bereits nach erfolgter neurochirurgischer Therapie die Patienten von weiteren Eingriffen profitieren können.

Voroperierte Patienten zeigten in der Analyse der Überlebenszeiten interessanterweise sogar eine 12-Monats-ÜR von 74,1 %, während zu diesem Zeitpunkt nur noch 50,3 % der Patienten am Leben waren, die nur einmal operiert wurden. Das Ergebnis dieses Vergleiches ist allerdings vorsichtig zu formulieren, aufgrund der Heterogenität der Daten dieses Kollektivs.

5.7.6. Angaben zum postoperativen Krankheitsverlauf

Die in der Literatur bisher behandelten möglichen Einflussfaktoren auf das Überleben von Patienten mit CRC und HM hatten ihren Fokus auf verschiedenen Therapieverfahren.

In der vorliegenden Arbeit wurden für den weiteren Verlauf und die ÜZ möglicherweise relevante Faktoren untersucht. Der folgende Abschnitt beschäftigt sich mit den durch die Resektion entstandenen Folgen bzw. mit dem weiteren postoperativen Verlauf und schließt die Diagnose eines intra- und extrakraniellen Progresses ein

Auch ein postoperativer intrakranieller Progress war im direkten Vergleich mit Patienten innerhalb dieser Gruppe ohne intrakraniellen Progress nicht mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert. Auch die Überlebensraten nach sechs und zwölf Monaten ließen keinen signifikanten Unterschied erkennen. Diese Patienten können somit von einer erneuten Resektion der Läsionen profitieren.

Bei der Analyse eines extrakraniellen Progresses betrug die ÜR dieser Patienten nach zwölf Monaten 38,3 %, während Patienten ohne extrakraniellen Progress zu diesem Zeitpunkt noch eine Rate von 80 % aufwiesen.

5.7.7. Vergleich der Überlebenszeiten

Insgesamt konnte in der hiesigen Studie eine mediane Überlebenszeit von 455 Tagen (15,17 Monate) bei Patienten mit HM eines CRC gezeigt werden.

Zwar fokussiert sich die vorliegende Arbeit auf den Stellenwert der neurochirurgischen Therapie bei Patienten mit HM eines CRC, allerdings sind dabei auch die zusätzlich durchgeführten nicht-neurochirurgischen Therapiemodalitäten von Bedeutung und müssen beim Vergleich der ÜZ berücksichtigt werden. Sie können das gesamte Outcome der Patienten beeinflussen und deren Einfluss und Anwendung werden bisher in der Literatur sehr kontrovers diskutiert.

Im Falle einer zusätzlich durchgeführten Radiatio konnte in dieser Studie eine signifikante Verlängerung der ÜZ gezeigt werden. Die medianen ÜZ betragen 455 Tage (15,17 Monate) nach zusätzlicher Radiotherapie und 143 Tage (4,77 Monate) ohne Radiotherapie. Im Vergleich der Arten der Radiatio zeigte sich keine Signifikanz in der Verwendung einer WBRT gegenüber einer SRS. Der Vergleich der ÜR nach zwölf Monaten zeigte allerdings, dass Patienten, die eine WBRT erhielten, besser abschnitten. Die Ergebnisse stimmen mit den Daten der Literatur überein und bestätigen nochmals für das CRC, dass eine postoperative Bestrahlung von Vorteil ist und dies sowohl im Hinblick auf die Erwägung einer neurochirurgischen Therapie, als auch auf die Entscheidung der Art der Radiatio zutreffen

kann. Von einigen Autoren wird angeführt, dass aufgrund der besonderen Auswahl der für eine neurochirurgische Therapie geeigneten Patienten eine Verzerrung entstanden sein könnte. [12]

Bei den Patienten der eigenen Analyse wurde, im Gegensatz dazu, keine Selektion durchgeführt, allerdings war das Outcome nach durchgeführter Radiatio trotzdem gut.

Vergleicht man die Ergebnisse der medianen ÜZ der eigenen Daten, welche sich auf die Zeit nach der OP der HM bezieht, mit denen in der Literatur, so zeigt diese Studie insgesamt eine längere Überlebenszeit. Zur besseren Übersicht des Vergleichs der ÜZ der Gruppen untereinander sind nachfolgend die Ergebnisse der verschiedenen Studien tabellarisch dargestellt:

Studie /Autor	Jahr	Patienten mit OP (n)	Therapie	Medianes OS	Art der Studie
Damiens et al. [12]	2012	18	- insgesamt - OP - WBRT - OP + WBRT	- 4 Monate - 3 Monate - 4 Monate - 13 Monate	retrospektiv
Cascino et al. [9]	1983	7	- OP + WBRT - WBRT - keine	- 8,5 Monate - 2,1 Monate - 0,6 Monate	retrospektiv
Kim et al. [37]	2018	9	- insgesamt - OP + SRS - SRS - WBRT	- 3 Monate - 5 Monate - 2,5 Monate - 3 Monate	retrospektiv
Hammoud et al. [27]	1996	36	- insgesamt - RT - OP - OP + RT	- 5 Monate - 3 Monate - 9 Monate - 9 Monate	retrospektiv
Baek et al. [2]	2011	30	- OP - OP + RT	- 4,7 Monate - 7,6 Monate	retrospektiv
Kye et al. [39]	2012	6	- OP - WBRT	- 15,2 Monate - 4,4 Monate	retrospektiv
Gonzalo et al. [25]	2017	31	- OP + WBRT - WBRT	- 8,5 Monate - 2,2 Monate	retrospektiv
Fowler et al. [20]	2008	32	- OP	- 7,6 Monate	retrospektiv

Wronski et al. [72]	1999	73	- OP + neoadjuvante RT + adjuvante RT	- 8,3 Monate - 7 Monate - 9 Monate	retrospektiv
Mege et al. [47]	2013	28	- OP - OP + WBRT	- 12 Monate - „kein signifikanter Unterschied“	retrospektiv
Fokas et al. [18]	2011	19	- OP - SRS - WBRT	- 14 Monate - 7 Monate - 9 Monate	retrospektiv
Aprile et al. [1]	2009	30	- insgesamt - OP - OP + RT	- 5,6 Monate - 4,8 Monate - 7,6 Monate	retrospektiv
Kruser et al. [38]	2008	15	- OP - SRS - WBRT	- 5,2 Monate - 5,1 Monate - 5,3 Monate	retrospektiv

Tabelle 37: Vergleich der Überlebenszeiten verschiedener Studien nach Therapie der HM

Dargestellt sind jeweils Name des Autors und Jahr der Veröffentlichung der Studie; Anzahl der Patienten der Kohorte der Studie mit operativer Resektion der HM; die verschiedenen in der Studie untersuchten Arten der Therapie; die Überlebenszeiten der jeweils durchgeführten Therapie und die Art der Studie, die in allen Fällen retrospektiv war.

Der Vergleich dieser Gruppen mit den eigenen Daten gestaltet sich jedoch aufgrund der heterogenen Angaben und bei fehlenden prospektiv randomisierten Daten als schwierig, da fast keine der veröffentlichten Studien eine so hohe Anzahl an neurochirurgisch therapierten Patienten umfasst. Eine Studie aus dem Jahr 1999 von Wronski et al. [72] umfasste mit 73 neurochirurgisch therapierten Patienten eine höhere Patientenzahl. Auch dort gestaltet sich der Vergleich als schwierig, da es seitdem hinsichtlich der Therapieoptionen einige Optimierungen gegeben hat. Dadurch wird auch der Vergleich von zusätzlich durchgeführten Therapiemodalitäten schwieriger.

Die Schwierigkeiten des Vergleiches von zusätzlichen Therapieoptionen bestätigen auch Silva et al., die einen möglichen Effekt einer zusätzlichen Radiotherapie nicht ausschließen, diesen aber aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht definitiv bestätigen können. [63]

In der Literatur wird eine zusätzlich zur Resektion der HM durchgeführte Radiatio mit einem positiven Einfluss auf die ÜZ beschrieben. Mege et al. konnten dabei eine signifikante Verbesserung der ÜZ feststellen. [48] Bei Farnell et al. wurde ein positiver Effekt einer zusätzlichen Radiatio verzeichnet, allerdings stellte sich dieser als nicht signifikant dar. [17]

Zusammenfassend lässt sich jedoch ein vorteilhafter Effekt einer postoperativ durchgeführten Bestrahlung, am ehesten einer WBRT, verzeichnen. Eine neurochirurgische Resektion wird fast einstimmig mit einem verlängerten Überleben im Vergleich zu den anderen Therapiemodalitäten verzeichnet. Zu beachten ist dabei jedoch weiterhin, dass die Autoren stets von relativ strengen Auswahlkriterien sprechen und es unter diesen Umständen zu einer Selektionsverzerrung kommen kann. Die in der aktuellen Arbeit ausgewerteten Patienten wurden ohne spezielle Selektionskriterien operiert. Dennoch übertrifft die Dauer der in der aktuellen Studie nachgewiesenen medianen ÜZ die Dauer des Großteils der zitierten Studien um viele Wochen. Die eigenen Ergebnisse müssten idealerweise durch eine prospektive Herangehensweise und Untersuchung eines größeren operierten Kollektivs bestätigt werden.

Die Untersuchung des Effektes einer Chemotherapie auf HM eines CRC zeigte keine statistische Signifikanz. Dies passt zu der bereits formulierten Aussage, dass das Vorliegen einer kontrollierten verglichen mit einer unkontrollierten Grunderkrankung keinen signifikanten Einfluss auf die ÜZ hat. Wie bereits in Kapitel 1.1.4. und 1.3.3. beschrieben, zeigt der Großteil der Chemotherapeutika aufgrund des Abschirmens durch die BBB keinen ausreichenden Effekt auf intrazerebrale Filiae. [37] Dies und die Tatsache, dass sich eine Chemotherapie hauptsächlich auf die Grunderkrankung auswirkt, macht eine Interpretation der Ergebnisse und in Folge eine Aussage hinsichtlich des Effektes einer Chemotherapie auf die ÜZ von Patienten mit HM eines CRC nahezu unmöglich.

Der Einfluss von Chemotherapeutika auf eine intrakranielle Metastasierung ist weiterhin umstritten. Einige Untersucher gehen davon aus, dass eine Chemotherapie von großem Vorteil in der Therapie von HM sein könnte, vor allem aufgrund der besseren Kontrolle der Primärerkrankung. [35] Andere Autoren konnten sogar eine statistische Signifikanz im Hinblick auf die ÜZ bei Therapie einer Hirnmetastasierung nachweisen. [2] Einige wiederum konnten keine Aussage darüber treffen, meist aufgrund zu kleiner Fallzahlen. [17,48]

Die vorliegenden Ergebnisse suggerieren, dass Chemotherapeutika in der aktuellen Therapie von HM eine untergeordnete Rolle spielen. Eine präoperative oder postoperative chemotherapeutische Behandlung kann die Prognose der Patienten durch effektive Therapie der Grunderkrankung zwar verbessern, allerdings wird der Effekt im Hinblick auf HM bisher als gering beschrieben. [23,40] Wie bereits in 1.1.3. beschrieben, gibt es in den letzten Jahren neue chemotherapeutische Therapieansätze, die auch eine Wirksamkeit bei HM eines CRC zeigen. So sollte zukünftig auch weiterhin nach chemotherapeutischen Agenzien gesucht werden, die auch in der Behandlung von HM ausreichende Effektivität zeigen und mit denen in Kombination mit einer potentiell kurativen neurochirurgischen Resektion gute Erfolge erzielt werden können.

5.8. Résumé

In der Literatur wird kontrovers diskutiert, welche Therapie mit der besten Prognose für Patienten mit HM eines kolorektalen Karzinoms verbunden ist. Aufgrund der Tatsache, dass bisher veröffentlichte Studien über die Prognose nach neurochirurgischer Resektion durchweg geringe Fallzahlen behandelten, konnte bislang keine endgültige Aussage über die Effektivität einer Resektion getroffen werden. Die Ergebnisse wurden zudem unter dem Gedanken formuliert, dass HM eines CRC selten sind und sollten aus diesem Grund mit Vorsicht interpretiert werden. [66]

Die Fortschritte in der Behandlung dieser Patienten haben zur Folge, dass die Inzidenz von HM bei CRC in den letzten Jahren gestiegen ist und häufig noch unterschätzt wird. Dies macht eine intensivere Beschäftigung mit diesem speziellen Thema notwendig und könnte Grund für die relativ geringe Anzahl an Veröffentlichungen zu diesem Thema sein.

Eine weitere Tatsache stellt den Ausschluss von Patienten mit HM von klinischen Studien dar. Dabei wird aufgrund der geringen Lebenserwartung und der Gefahr einer intrakraniellen Blutung oftmals von der Testung neuerer Therapieoptionen abgesehen. Auch dies stellt einen weiteren Grund für die mangelnde Fülle an Informationen über diese Patienten im Gegensatz zu Patienten mit anderen Erkrankungen dar. [19]

Die vorliegende Dissertationsschrift beschäftigt sich mit einer Kohorte von 55 Patienten, welche eine neurochirurgische Therapie von HM eines CRC erhalten haben. Der gute Erfolg dieser Therapie, der in dieser Studie gezeigt werden konnte, wurde von einigen Studien in der Literatur bestätigt. Viele Autoren kamen jedoch zu einem gegensätzlichen Ergebnis und führten die verbesserte Prognose nach Resektion der Läsionen auf eine Selektionsverzerrung zurück. [12,17,19,41]

Anhand der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass eine Tumorsektion trotz der Heterogenität der dargestellten Patientenkohorte und des Fehlens von besonderen Ausschlusskriterien zu einer verlängerten Überlebenszeit führt und dass eine Indikation zur Tumorsektion großzügig zu stellen ist. Der postoperative Krankheitsverlauf stellte sich insgesamt als sehr gut dar. Auch bei einem intrakraniellen Progress führte eine erneute Resektion zu einem guten Verlauf und wirkte sich nicht nachteilig auf die Überlebenszeit aus. Die Komplikationsrate war, trotz der hohen Anzahl an Tumorsektionen, gering und lässt darauf schließen, dass selbst Patienten mit einer eingeschränkten Prognose durch eine weit fortgeschrittene Grunderkrankung von einer Resektion profitieren, da neu aufgetretene neurologische Defizite durch die Tumorsektion verbessert werden und drohende Defizite verhindert werden.

Die vorliegende hohe Inzidenz von HM eines CRC und die überlebenszeitverlängernde therapeutische Option einer neurochirurgischen Resektion macht eine frühere Detektion von

HM zu einem Faktor, der das Überleben der betroffenen Patienten sowohl im Hinblick auf die Überlebenszeit als auch auf die Lebensqualität optimieren kann. Durch eine frühere Diagnose, ermöglicht durch rechtzeitige Vorsorgeuntersuchungen, könnte die Rate an Langzeitüberlebenden durch frühzeitige therapeutische Maßnahmen gesteigert werden. Bisher erfolgt die bildgebende Diagnostik nur bei Patienten, welche sich mit auf HM hinweisenden Symptomen präsentieren.

In Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Analyse erscheint es lohnenswert, den Ansatz einer Tumorresektion von Hirnmetastasen des kolorektalen Karzinoms in weiteren Untersuchungen eines größeren Patientenkollektivs genauer zu beleuchten.

Ein Nachteil der vorliegenden Studie ist sicherlich der retrospektive Charakter. Hinzu kommt eine große Zahl zensierter Fälle, die das Risiko eines Bias bergen. Nichtsdestotrotz bieten die aktuellen Ergebnisse die Möglichkeit, einige der nach aktueller Datenlage vorherrschenden Behandlungsstrategien neu zu bewerten und auch die Tumorresektion zukünftig stärker zu berücksichtigen.

6. Literaturverzeichnis

1. Aprile G, Zanon E, Tuniz F, Iaiza E, De Pauli F, Pella N, Pizzolitto S, Buffoli A, Piga A, Skrap M, Fasola G (2009) Neurosurgical management and postoperative whole-brain radiotherapy for colorectal cancer patients with symptomatic brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 135:451–457
2. Baek JY, Kang MH, Hong YS, Kim TW, Kim DY, Oh JH, Lee SH, Park JH, Kim JH, Kim SY (2011) Characteristics and prognosis of patients with colorectal cancer-associated brain metastases in the era of modern systemic chemotherapy. *J Neurooncol* 104:745–753
3. Berghoff AS, Schur S, Füreder LM, Gatterbauer B, Dieckmann K, Widhalm G, Hainfellner J, Zielinski CC, Birner P, Bartsch R, Preusser M (2016) Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers. *ESMO Open* 1:e000024
4. Bernardi D, Tomassi O, Stefani M, Di Giacobbe A, D’Anna S (2013) Brain metastases in colorectal cancer patients: less rare than before. *Neurol Sci* 34:2035–2036
5. Boyle P, Levin B, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Herausgeber (2008) *World cancer report 2008*. International Agency for Research on Cancer ; Distributed by WHO Press, Lyon : Geneva
6. Byrne BE, Geddes T, Welsh FKS, John TG, Chandrakumaran K, Rees M (2012) The incidence and outcome of brain metastases after liver resection for colorectal cancer metastases: The incidence and outcome of brain metastases. *Colorectal Disease* 14:721–726
7. Caffo M, Barresi V, Caruso G, Cutugno M, La Fata G, Venza M, Alafaci C, Tomasello F (2013) Innovative Therapeutic Strategies in the Treatment of Brain Metastases. *International Journal of Molecular Sciences* 14:2135–2174
8. Caissie A, Nguyen J, Chen E, Zhang L, Sahgal A, Clemons M, Kerba M, Arnalot PF, Danjoux C, Tsao M, Barnes E, Holden L, Danielson B, Chow E (2012) Quality of Life in Patients With Brain Metastases Using the EORTC QLQ-BN20+2 and QLQ-C15-PAL. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 83:1238–1245
9. Cascino TL, Leavengood JM, Kemeny N, Posner JB (1983) Brain metastases from colon cancer. *J Neuro-Oncol* 1:203–209
10. Christensen TD, Spindler K-LG, Palshof JA, Nielsen DL (2016) Systematic review: brain metastases from colorectal cancer—Incidence and patient characteristics. *BMC Cancer* 16:260
11. Chukwueke U, Batchelor T, Brastianos P (2016) Management of Brain Metastases in Patients With Melanoma. *Journal of Oncology Practice* 12:536–542
12. Damiens K, Ayoub JPM, Lemieux B, Aubin F, Saliba W, Campeau M, Tehfe M (2012) Clinical features and course of brain metastases in colorectal cancer: an experience from a single institution. *Curr Oncol* 19:254–258
13. Dettmer M, Kim TE, Jung CK, Jung ES, Lee KY, Kang CS (2011) Thyroid transcription factor-1 expression in colorectal adenocarcinomas. *Pathology - Research and Practice* 207:686–690
14. Eichler AF, Chung E, Kodack DP, Loeffler JS, Fukumura D, Jain RK (2011) The biology of brain metastases—translation to new therapies. *Nature Reviews Clinical Oncology* 8:344–356

15. El Kamar FG, Posner JB (2004) Brain Metastases. *Seminars in Neurology* 24:347–362
16. Esmaeilzadeh M, Majlesara A, Faridar A, Hafezi M, Hong B, Esmaeilnia-Shirvani H, Neyazi B, Mehrabi A, Nakamura M (2014) Brain metastasis from gastrointestinal cancers: a systematic review. *Int J Clin Pract* 68:890–899
17. Farnell GF, Buckner JC, Cascino TL, O'Connell MJ, Schomberg PJ, Suman V (1996) Brain metastases from colorectal carcinoma. The long term survivors. *Cancer* 78:711–716
18. Fokas E, Henzel M, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Engenhardt-Cabillic R (2011) Multidisciplinary Treatment of Brain Metastases Derived From Colorectal Cancer Incorporating Stereotactic Radiosurgery: Analysis of 78 Patients. *Clinical Colorectal Cancer* 10:121–125
19. Fountzilias C, Chang K, Hernandez B, Michalek J, Crownover R, Floyd J, Mahalingam D (2017) Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with colorectal cancer who develop brain metastasis: a single institution experience. *J Gastrointest Oncol* 8:55–63
20. Fowler A, Cook R, Biggs M, Little N, Assaad N, McDonald K (2008) Survival of patients following neurosurgical treatment of colorectal adenocarcinoma metastasis in the Northern Sydney–Central Coast area. *Journal of Clinical Neuroscience* 15:998–1004
21. Franchino F, Rudà R, Soffietti R (2018) Mechanisms and Therapy for Cancer Metastasis to the Brain. *Front Oncol* 8:161
22. French LA, Ausman JI (1977) Metastatic Neoplasms to the Brain. *Neurosurgery* 24:41–46
23. Gavrilovic IT, Posner JB (2005) Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *Journal of Neuro-Oncology* 75:5–14
24. Go PH, Klaassen Z, Meadows MC, Chamberlain RS (2011) Gastrointestinal cancer and brain metastasis: A rare and ominous sign. *Cancer* 117:3630–3640
25. Gonzalo TR, Timothy JP, Christos K, Cynthia P, Rob P, Amitesh R, Guy M, James M, Scott C, David R, Amanda RT (2017) Brain metastasis in advanced colorectal cancer: results from the South Australian metastatic colorectal cancer (SAmCRC) registry. *Cancer Biology & Medicine* 14:371
26. Grant GA, Farrell D, Silbergeld DL (2002) Continuous somatosensory evoked potential monitoring during brain tumor resection. *Journal of Neurosurgery* 97:709–713
27. Hammound MA, McCutcheon IE, Elsouki R, Schoppa D, Patt YZ (1996) Colorectal carcinoma and brain metastasis: Distribution, treatment, and survival. *Annals of Surgical Oncology* 3:453–463
28. Hassan SM, Mubarik A, Muddassir S, Haq F (2018) Brain metastasis in colorectal cancer presenting as refractory hypertension. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 8:215–219
29. Henzi S, Kraysenbühl N, Bozinov O, Regli L, Stienen MN (2019) Ultrasonic aspiration in neurosurgery: comparative analysis of complications and outcome for three commonly used models. *Acta Neurochir* 161:2073–2082
30. Hernandez BY, Frierson HF, Moskaluk CA, Li YJ, Clegg L, Cote TR, McCusker ME, Hankey BF, Edwards BK, Goodman MT (2005) CK20 and CK7 protein expression in colorectal cancer:

demonstration of the utility of a population-based tissue microarray. *Human Pathology* 36:275–281

31. Javalkar V, Cardenas R, Ampil F, Ahmed O, Shi R, Nanda A (2010) The Louisiana State University Experience in the Management of Single Small Cerebellar Metastasis. *Neurosurgery* 67:1515–1522
32. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011) Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 61:69–90
33. Jenkinson MD, Haylock B, Shenoy A, Husband D, Javadpour M (2011) Management of cerebral metastasis: Evidence-based approach for surgery, stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *European Journal of Cancer* 47:649–655
34. Jensen R, Garber S (2012) Image guidance for brain metastases resection. *Surg Neurol Int* 3:111
35. Jung M, Ahn JB, Chang JH, Suh CO, Hong S, Roh JK, Shin SJ, Rha SY (2011) Brain metastases from colorectal carcinoma: prognostic factors and outcome. *J Neurooncol* 101:49–55
36. Karnofsky DA, Burchenal JH (1949) The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer.
37. Kim D-Y, Ryu C-G, Jung E-J, Paik J-H, Hwang D-Y (2018) Brain metastasis from colorectal cancer: a single center experience. *Ann Surg Treat Res* 94:13
38. Kruser TJ, Chao ST, Elson P, Barnett GH, Vogelbaum MA, Angelov L, Weil RJ, Pelley R, Suh JH (2008) Multidisciplinary management of colorectal brain metastases: A retrospective study. *Cancer* 113:158–165
39. Kye B-H, Kim HJ, Kang WK, Cho H-M, Hong Y-K, Oh ST (2012) Brain metastases from colorectal cancer: the role of surgical resection in selected patients: Brain metastases from colorectal cancer. *Colorectal Disease* 14:e378–e385
40. Langley RR, Fidler IJ (2013) The Biology of Brain Metastasis. *Clinical Chemistry* 59:180–189
41. Lemke J, Scheele J, Kapapa T, von Karstedt S, Wirtz C, Henne-Bruns D, Kornmann M (2014) Brain Metastases in Gastrointestinal Cancers: Is there a Role for Surgery? *IJMS* 15:16816–16830
42. Lin X, DeAngelis LM (2015) Treatment of Brain Metastases. *JCO* 33:3475–3484
43. Ling DC, Vargo JA, Wegner RE, Flickinger JC, Burton SA, Engh J, Amankulor N, Quinn AE, Ozhasoglu C, Heron DE (2015) Postoperative Stereotactic Radiosurgery to the Resection Cavity for Large Brain Metastases: Clinical Outcomes, Predictors of Intracranial Failure, and Implications for Optimal Patient Selection. *Neurosurgery* 76:150–157
44. Liu C, Liu E-D, Meng Y-X, Dong X-M, Bi Y-L, Wu H-W, Jin Y-C, Zhao K, Li J-J, Yu M, Zhan Y-Q, Chen H, Ge C-H, Yang X-M, Li C-Y (2017) Keratin 8 reduces colonic permeability and maintains gut microbiota homeostasis, protecting against colitis and colitis-associated tumorigenesis. *Oncotarget* 8:

45. Louis S, Hospital V (1997) RECURSIVE PARTITIONING ANALYSIS (RPA) OF PROGNOSTIC FACTORS IN THREE RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP (RTOG) BRAIN METASTASES TRIALS. *Brain metastases* 37:7
46. Magni E, Santoro L, Ravenda PS, Leonardi MC, Bonomo G, Monfardini L, Nolè F, Zampino MG (2014) Brain metastases from colorectal cancer: main clinical factors conditioning outcome. *Int J Colorectal Dis* 29:201–208
47. Mege D, Ouaiissi M, Fuks D, Metellus P, Peltier J, Dufour H, Regimbeau J-M, Dahan L, Sielezneff I, Sastre B (2013) Patients with Brain Metastases from Colorectal Cancer Are Not Condemned. *ANTICANCER RESEARCH* 4
48. Mege D, Sans A, Ouaiissi M, Iannelli A, Sielezneff I (2018) Brain metastases from colorectal cancer: characteristics and management: Brain metastases from colorectal cancer. *ANZ J Surg* 88:140–145
49. 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. *Clinical Colorectal Cancer* 14:281–290
50. Mohammadi P, Saidijam M, Kaki A, Etemadi K, Shabab N, Yadegarazari R (2016) A Pilot Study of CK19, CK20 and GCC mRNA in the Peripheral Blood as a Colorectal Cancer Biomarker Panel. *Int J Mol Cell Med* 5:
51. Mongan JP, Fadul CE, Cole BF, Zaki BI, Suriawinata AA, Ripple GH, Tosteson TD, Pipas JM (2009) Brain Metastases from Colorectal Cancer: Risk Factors, Incidence, and the Possible Role of Chemokines. *Clinical Colorectal Cancer* 8:100–105
52. Nieder C, Hintz M, Grosu AL (2016) Colorectal cancer metastatic to the brain: analysis of prognostic factors and impact of KRAS mutations on presentation and outcome. *Clin Transl Oncol* 18:88–92
53. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JHC, Hoekstra FH, Tans JThJ, Lambooi N, Metsaars JAL, Wattendorff AR, Brand R, Hermans J (1994) The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 29:711–717
54. Nozawa H, Ishihara S, Kawai K, Sasaki K, Murono K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Watanabe T (2017) Brain Metastasis from Colorectal Cancer: Predictors and Treatment Outcomes. *Oncology* 93:309–314
55. Oertel J, Gaab MR, Piek J (2003) Waterjet resection of brain metastases – first clinical results with 10 patients. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 29:407–414
56. Phipps AI, Lindor NM, Jenkins MA, Baron JA, Win AK, Gallinger S, Gryfe R, Newcomb PA (2013) Colon and Rectal Cancer Survival by Tumor Location and Microsatellite Instability: The Colon Cancer Family Registry. *Diseases of the Colon & Rectum* 56:937–944
57. Rades D, Dahlke M, Gebauer N, Bartscht T, Hornung D, Trang NT, Phuong PC, Khoa MT, Gliemroth J (2015) A New Predictive Tool for Optimization of the Treatment of Brain Metastases from Colorectal Cancer After Stereotactic Radiosurgery. *ANTICANCER RESEARCH* 4

58. Raizer JJ, Abrey LE, Herausgeber (2007) Brain metastases. Springer, New York
59. S JR (2018) Surgical Treatment of Eloquent Area Metastatic Brain Lesions from Unusual Primaries: Early Outcome. *OAJNN* 9:
60. Schackert G, Sobottka SB, Steinmetz A, Kirsch M (2000) Current Treatment Strategies in Brain Metastases. *Oncology Research and Treatment* 23:98–104
61. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HAM, Twijnstra A (2002) Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 94:2698–2705
62. Seano G (2018) Targeting the perivascular niche in brain tumors: Current Opinion in Oncology 30:54–60
63. Silva IL, Iskandarani M, Hotouras A, Murphy J, Bhan C, Adada B, Wexner SD (2017) A systematic review to assess the management of patients with cerebral metastases secondary to colorectal cancer. *Tech Coloproctol* 21:847–852
64. 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. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 77:655–661
65. Sundermeyer ML, Meropol NJ, Rogatko A, Wang H, Cohen SJ (2005) Changing Patterns of Bone and Brain Metastases in Patients with Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer* 5:108–113
66. Suzuki Y, Yamaguchi T, Matsumoto H, Nakano D, Honda G, Shinoura N, Karasawa K, Takahashi K (2014) Prognostic Factors and Treatment Effects in Patients With Curatively Resected Brain Metastasis From Colorectal Cancer: *Diseases of the Colon & Rectum* 57:56–63
67. Tan W-S, Ho K-S, Eu K-W (2009) Brain Metastases in Colorectal Cancers. *World J Surg* 33:817–821
68. Tokoro T, Okuno K, Hida J, Ueda K, Yoshifuji T, Daito K, Sugiura F (2014) Prognostic Factors for Patients With Advanced Colorectal Cancer and Symptomatic Brain Metastases. *Clinical Colorectal Cancer* 13:226–231
69. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JHC, Hoekstra FH, Tans JThJ, Lambooi N, Metsaars JAL, Wattendorff AR, Brand R, Hermans J (1993) Treatment of single brain metastasis: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery. *Ann Neurol* 33:583–590
70. Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, Gown AM (2003) CDX2, a Highly Sensitive and Specific Marker of Adenocarcinomas of Intestinal Origin: An Immunohistochemical Survey of 476 Primary and Metastatic Carcinomas. *The American Journal of Surgical Pathology* 27:303–310
71. Winkler F (2015) The brain metastatic niche. *Journal of Molecular Medicine* 93:1213–1220
72. Wroński M, Arbit E (1999) Resection of brain metastases from colorectal carcinoma in 73 patients. *Cancer* 85:1677–85

73. Yoshida S, Takahashi H (2009) Cerebellar metastases in patients with cancer. *Surgical Neurology* 71:184–187
74. Zang Y-W, Gu X-D, Xiang J-B, Chen Z-Y (2012) Brain Metastases from Colorectal Cancer: Microenvironment and Molecular Mechanisms. *IJMS* 13:15784–15800
75. Zhang D, Wang Z, Shang D, Yu J, Yuan S (2019) Incidence and prognosis of brain metastases in cutaneous melanoma patients: a population-based study. *Melanoma Research* 29:77–84

7. Abkürzungsverzeichnis

- AEP: Akustisch evozierte Potentiale
- aHT: Arterielle Hypertonie
- AZ: Allgemeinzustand
- BM: brain metastases
- COPD: Chronic obstructive pulmonary disease / chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- DM: Diabetes Mellitus
- ECOG-Skala: Eastern Cooperative Oncology Group
- ED: Erstdiagnose
- EMG: Elektromyographie
- ETV: Endoskopische Drittventrikulostomie
- EVD: Externe Ventrikeldrainage
- HM: Hirnmetastase
- HR: Hazard Ratio
- HWI: Harnwegsinfekt
- IOM: Intraoperatives Neuromonitoring
- KHK: Koronare Herzkrankheit
- KI: Konfidenzintervall
- KPS-Index: Karnofsky-Performance-Scale-Index
- Kum. Überleben: Kumulatives Überleben
- LK: Lymphknoten
- Max.: Maximal
- MEP: Motorisch evozierte Potentiale
- MÜZ: Mediane Überlebenszeit
- OS: Overall Survival
- SD: Standard deviation / Standardabweichung
- SEP: Somatosensibel evozierte Potentiale
- SRS: Stereotactic radiosurgery / Stereotaktische Radiochirurgie
- ÜR: Überlebensrate
- ÜZ: Überlebenszeit
- VP-Shunt: Ventrikuloperitonealer Shunt
- vs.: versus
- WBRT: Whole brain radiotherapy / Ganzschädelradiatio
- ZNS: Zentrales Nervensystem

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen:

1. Darstellung einer ausgedehnten rechts frontalen HM eines CRC	10
2. Vorerkrankungen	23
3. Primärtumor	24
4. Anzahl der Hirnmetastasen	27
5. Tumorlokalisierung	28
6. Lokalisation der singulären Hirnmetastasen	28
7. Lokalisation der multiplen Hirnmetastasen	29
8. Ventrikuläre Beteiligung	30
9. Extrakranielle Metastasierung	31
10. Darstellung einer Komplettresektion einer rechts frontal gelegenen HM eines CRC	32
11. Darstellung einer Komplettresektion einer rechts frontal gelegenen HM eines CRC	32
12. Häufigste Tumormarker	34
13. Intraoperatives Neuromonitoring	35
14. Radiatio	36
15. Chemotherapie	36
16. Postoperativer KPS-Index	38
17. Überlebenskurven der häufigsten Primärtumore im Vergleich	39
18. Überlebenskurven bei weiblichem vs. männlichem Geschlecht	40
19. Überlebenskurven KPS \leq 60 vs. KPS $>$ 60	42
20. Überlebenskurven Lokalisation kolorektaler Primärtumor	45
21. Überlebenskurven Primärtumor unter Kontrolle nein vs. ja	46
22. Überlebenskurven Primärtumor metachron vs. synchron	48
23. Überlebenskurven Symptom Hemiparese	49
24. Überlebenskurven bei singulären vs. multiplen HM	50
25. Überlebenskurven bei supratentorieller vs. infratentorieller Lokalisation	51
26. Überlebenskurven bei ventrikulärer Beteiligung ja vs. nein	52
27. Überlebenskurven bei extrakranieller Metastasierung ja vs. nein	53
28. Überlebenskurven bei Reoperation ja vs. nein	56
29. Überlebenskurven bei Krankenhausaufenthaltsdauer \leq 13 Tagen vs. $>$ 13 Tagen	58

30. Überlebenskurven bei Radiatio ja vs. nein	59
31. Überlebenskurven bei Chemotherapie nein vs. ja	60
32. Überlebenskurven bei extrakraniell Progress nein vs. ja	61
33. Überlebenskurven bei intrakraniell Progress nein vs. ja	62

Tabellen:

1. Karnofsky Performance Status Scale nach David A. Karnofsky [36]	17
2. Verteilung des Karnofsky-Index	22
3. Reihenfolge der häufigsten Primärtumore	23
4. Reihenfolge der häufigsten Primärtumore – singuläre Metastasierung	24
5. Präoperative Symptomatik	26
6. Postoperativer KPS-Index	37
7. Analyse der Überlebenszeiten – häufigste Primärtumorentitäten	39
8. Analyse der Überlebenszeiten – Geschlecht	40
9. Analyse der Überlebenszeiten – Alter (quantitativ)	41
10. Analyse der Überlebenszeiten – Präoperativer KPS-Index (quantitativ)	41
11. Analyse der Überlebenszeiten – Präoperativer KPS-Index > 60 vs. ≤ 60	41
12. Analyse der Überlebenszeiten – Postoperativer KPS-Index (quantitativ)	42
13. Analyse der Überlebenszeiten – Postoperativer KPS-Index: > 60 vs. ≤ 60	42
14. Analyse der Überlebenszeiten – häufigste Vorerkrankungen	43
15. Analyse der Überlebenszeiten – Lokalisation Primärtumor	44
16. Analyse der Überlebenszeiten – Kontrolle des Primärtumor	45
17. Analyse der Überlebenszeiten – ED Primärtumor metachron vs. synchron	47
18. Analyse der Überlebenszeiten – Symptome	48
19. Analyse der Überlebenszeiten – Dauer der Symptomatik	49
20. Analyse der Überlebenszeiten – singuläre vs. multiple HM	50
21. Analyse der Überlebenszeiten – supratentoriell vs. infratentoriell	51
22. Analyse der Überlebenszeiten – max. Durchmesser der größten HM (quantitativ)	52
23. Analyse der Überlebenszeiten – Ventrikuläre Beteiligung	52
24. Analyse der Überlebenszeiten – Extrakranielle Metastasierung	53
25. Analyse der Überlebenszeiten – Art der extrakraniellen Metastasierung	54

26. Analyse der Überlebenszeiten – Art des Eingriffs: elektiv vs. notfallmäßig	55
27. Analyse der Überlebenszeiten – Reoperation	55
28. Analyse der Überlebenszeiten – Tumormarker	56
29. Analyse der Überlebenszeiten – Krankenhausaufenthaltsdauer (quantitativ)	57
30. Analyse der Überlebenszeiten – Krankenhausaufenthaltsdauer (qualitativ)	57
31. Analyse der Überlebenszeiten – Radiatio	58
32. Analyse der Überlebenszeiten – Art der Radiatio	59
33. Analyse der Überlebenszeiten – Chemotherapie	60
34. Analyse der Überlebenszeiten – Extrakranieller Progress	61
35. Analyse der Überlebenszeiten – Intrakranieller Progress	62
36. Vergleich der Anzahl von Patienten mit HM eines CRC in verschiedenen Studien	67
37. Vergleich der Überlebenszeiten verschiedener Studien nach Therapie der HM	80, 81

9. Anhang

Addendum zu 4.2.:

Vorerkrankungen

Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse der weiteren Vorerkrankungen zeigen eine grobe Richtung, haben allerdings aufgrund der geringen Fallzahlen eine geringe Aussagekraft und werden der Vollständigkeit halber aufgeführt. So wiesen Patienten mit Nikotinabusus eine 6-Monats-ÜR von 51,4 % auf, während die 6-Monats-ÜR bei Patienten ohne Nikotinabusus bei 80,4 % lag. Der Unterschied der beiden Gruppen stellte sich im Log-Rank Test mit einem p-Wert von 0,18 als nicht signifikant dar.

Bei Patienten mit Diabetes Mellitus lag der p-Wert im Log-Rank Test bei 0,77 und damit stellte sich der Unterschied als nicht signifikant dar. Die 6-Monats-ÜR der Patienten mit Diabetes Mellitus betrug 75,4 %, die der Patienten ohne DM betrug 75,0 %.

Zeitspanne zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und ED der HM

Zeitspanne der Diagnosen	p-Wert (Cox Regression)	HR	KI
	0,486	1,000	[1,0 – 1,0]

Tab.: Analyse der Überlebenszeiten – Zeitspanne der Diagnosen (quantitativ)

Die Analyse der Zeitspanne zwischen der ED des Primärtumors und der ED der HM ergab in der Cox-Regressions-Analyse mit einem p-Wert: 0,486 und einem KI: [1,0 – 1,0] keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das HR von 1,0 zeigte weder einen präventiven noch einen benachteiligenden Effekt eines Unterschiedes der Zeitspannen.

Lokalisation der HM

Supra-, infratentoriell vs. supra- & infratentoriell	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR
Supratentoriell	0,721	Ja: 0,7917 Nein: 0,6935
Infratentoriell	0,518	Ja: 0,7071 Nein: 0,7739
Supra- und infratentoriell	0,765	Ja: 0,7143 Nein: 0,7660

Tab.: Analyse der Überlebenszeiten – Supra-, infratentoriell vs. supra- & infratentoriell

Auch bei Betrachten der drei Gruppen von Patienten mit rein supratentoriellen, rein infratentoriellen und sowohl supra- als auch infratentoriell gelegenen intrakraniellen Metastasen ließ sich im log-rank Test bei keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten feststellen. Auch die Überlebensraten nach sechs Monaten zeigten im Vergleich nur geringe Unterschiede, wie der dargestellten Tabelle zu entnehmen ist.

Lobäre Lokalisation der Hirnmetastasen

Lokalisation (singuläre HM)	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	Cox Regression
Frontal links	0,89	Ja: 0,5 Nein: 0,7574	/
Frontal rechts	0,048*	Ja: 0,6667 Nein: 0,7417	/
Okzipital links	0,93	Ja: 1,0 Nein: 0,6932	/
Temporal links	/	Ja: 1,0 Nein: 0,6903	p-Wert: 0,33 HR: 0,35 KI: [0,04 – 2,85]
Zerebellär links	0,21	Ja: 0,4 Nein: 0,8154	/
Zerebellär rechts	/	Ja: 1,0 Nein: 0,704	p-Wert: 0,47 HR: 0,04 KI: [0,00 – 236,3]

Tab.: Analyse der Überlebenszeiten – genaue Lokalisation der HM bei singulären HM

Der Vergleich der Überlebenszeiten bei verschiedenen Lokalisationen der HM, die singulär vorlagen, zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied bei einer frontal rechten Lokalisation mit einem p-Wert von 0,048. Bei Betrachten der anderen Lokalisationen konnte kein weiterer statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden. Lediglich die ÜR zeigen geringe Unterschiede. Auch in der Analyse der genauen Lokalisationen der HM lässt sich kein Unterschied zwischen supra- und infratentoriellen Lokalisationen nachweisen.

Genauere Lokalisation der multiplen HM

Genauere Lokalisation (multiple HM)	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	Cox Regression
Frontal links	/	Ja: 1,0 Nein: 0,7897	p-Wert: 0,666 HR: 0,040 KI: [0,000 – 89899,4]
Frontal rechts	/	Ja: 1,0 Nein: 0,7897	p-Wert: 0,595 HR: 0,038 KI: [0,000 – 6311,1]
Zerebellär links	0,385	Ja: 1,0 Nein: 0,8	/
Zerebellär rechts	0,836	Ja: 0,75 Nein: 0,8392	/

Tab.: Analyse der Überlebenszeiten – Genauere Lokalisation der HM bei multiplen HM

Ventrikuläre Beteiligung

Ventrikuläre Beteiligung	p-Wert (log-rank)	Cox Regression
Kompression des 4. Ventrikels	0,807	/
Kompression des rechten Seitenventrikels	0,671	/
Kompression des linken Seitenventrikels	/	p-Wert: 0,611 HR: 0,041 KI: [0,00 – 9073,8]

Tab.: Analyse der Überlebenszeiten – Art der ventrikulären Beteiligung

EVD/ETV

ETV	p-Wert (log-rank)	Cox Regression
Ja: Nein:	/	p-Wert: 0,557 HR: 0,044 KI: [0,000 – 1438,18]

Tab.: Analyse der Überlebenszeiten – ETV

EVD	p-Wert (log-rank)	Cox Regression
Ja:	/	p-Wert: 0,405
Nein:		HR: 0,039 KI: [0,000 – 80,30]

Tab.: Analyse der Überlebenszeiten – EVD

Mikrochirurgie

Mikrochirurgie vs. Endoskopie	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	MÜZ (Tage)	Cox Regression
Mikrochirurgie:	0,361	0,7528	455	/
Endoskopie:		0,8	221	

Tab.: Analyse der Überlebenszeiten – Mikrochirurgie vs. Endoskopie

Art der Chemotherapie

Art der Chemotherapie	p-Wert (log-rank)	6-Monats-ÜR	12-Monats-ÜR	Cox Regression
Präoperativ	0,844	Ja: 0,825 Nein: 0,8705	Ja: 0,825 Nein: 0,5859	/
Postoperativ	Alle Fälle zensiert	/	/	/
Prä- und postoperativ	0,662	Ja: 0,8462 Nein: 0,8705	Ja: 0,5495 Nein: 0,8705	/

Tab.: Analyse der Überlebenszeiten – Art der Chemotherapie

10. Danksagung

Ich möchte mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei dieser Dissertation unterstützt haben und an mich geglaubt haben.

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Oertel für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, diese Arbeit durchzuführen. Er ermöglichte die Findung meiner Fragestellung durch vielfältige Anregungen, förderte meine Eigeninitiative und gab mir Freiraum bei der Ausgestaltung meiner Dissertation.

Besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau PD Dr. Keiner für die professionelle Begleitung meiner Dissertation, die geduldige Beantwortung aller meiner Fragen und die zahlreichen Anregungen, ohne die diese Arbeit so nicht entstanden wäre.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Prof. Dr. rer. nat. Urbschat, für die umfangreiche Unterstützung in allen Bereichen der Arbeit.

Auch bedanken möchte ich mich bei meinem ersten Betreuer Dr. Furlanetti, für die Begleitung zu Beginn der Arbeit und seine immerwährende Motivation für das Thema.

Weiterhin möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der Biometrie Homburg bedanken, an dieser Stelle besonders bei Frau Dipl.-Stat. Wagenpfeil und Herrn Schöpe, die bei allen statistischen Fragen eine große Hilfe waren.

Ich möchte meiner Mama Lydia Stürmer danken, die immer an mich geglaubt hat, mich auf meinem Weg begleitet hat und die Grundsteine für meinen Weg gelegt hat.

Ein riesiges Dankeschön geht an meine beste Freundin Verena Sturm. Im Doppelpack haben wir uns gegenseitig motiviert und aufgemuntert, uns gegenseitig geholfen und gestärkt und durch die Zusammenarbeit wurde unsere tiefe Freundschaft noch größer. Danke Dir für deine Geduld, deine Ehrlichkeit, deinen Beistand, deine Freundschaft und deinen Nachnamen, ohne den wir uns nie kennengelernt hätten.

Zuletzt möchte ich von ganzem Herzen meinem Partner Mark Doerr danken, der von Anfang an mich geglaubt hat und mich in allen Phasen dieser Promotion auf vielfältigste Weise unterstützt hat. Er war jederzeit für mich da, voller Verständnis, Geduld und liebevollen Rat und hat es damit ermöglicht, dass ich diese Dissertation fertigstellen konnte.

Danke für deine Liebe, danke für alles.

Diese Arbeit ist Dir gewidmet.

11. Lebenslauf

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

Tag der Promotion: 03.09.2024

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

Berichterstatter: Prof. Dr. Joachim Oertel
Prof. Dr. Matthias Glanemann
Prof. Dr. Jörn Schattenberg