

**Medizinische Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**Vergleich der operativen Behandlung von Patienten mit einzelnen und multiplen
Hirnmetastasen zwischen 2006 und 2017 an der Universitätsklinik- und Poliklinik für
Neurochirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)
für das Fachgebiet Neurochirurgie

von Jhonnell Alejandro Maldonado Méndez
geboren am 09.12.1987 in Valera, Venezuela

Betreuer:

Prof. Dr. med. Christian Scheller

Gutachterin/Gutachter:

Prof. Dr. med. Christian Strauss, Halle

Prof. Dr. med. Gregor Antoniadis, Günzburg

05.07.2022

23.01.2023

Dedico mi trabajo doctoral con todo corazón y cariño a mi amada Abuela Alide, mi segunda madre y a mi querido hijo Samuel Alejandro, que de manera espiritual y física me acompañaron durante este proceso y sirvieron de inspiración en todo momento para seguir adelante y alcanzar este logro.

A mi esposa Maria Virginia que con su apoyo, amor y paciencia hizo posible la finalización de este trabajo. Así mismo agradezco profundamente a mis padres Amereida y Elpidio, quienes me enseñaron que con paciencia y perseverancia se encuentra el éxito profesional y me ayudaron a no desfallecer en momentos difíciles.

A Dios todopoderoso por brindarme salud y sabiduría para culminar este proyecto.

Referat

Da neue Therapien die Lebenserwartung der Patienten mit malignen Tumorerkrankungen immer weiter verbessern, steigt deren Überlebenszeit und parallel dazu auch die Inzidenz von Hirnmetastasen (HM). HM sind im Hirngewebe angesiedelte Tochtergeschwülste eines malignen Tumors, der primär außerhalb des Gehirngewebes lokalisiert ist. So umfassen HM eine große Gruppe der intrakraniellen Tumoren und sind einer der häufigsten Krankheitsbilder in der Neurochirurgie. HM sind insgesamt häufiger als primäre Hirntumoren und haben in der Regel eine schlechte Prognose. Klinisch können sich HM durch eine Hirndrucksymptomatik, sensible und/oder motorische Defizite, ein organisches Psychosyndrom, epileptische Anfälle und/oder einen Hydrozephalus äußern. Die Rolle der Operation bzw. deren Indikationsstellung zur Entfernung von HM ist umstritten. Insbesondere bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen (MHM) gibt es laut aktueller Literatur und den „Leitlinien für Hirnmetastasen und für die Meningeosis carcinomatosa“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) keine eindeutigen Empfehlungen für eine chirurgische Behandlung.

Als Hauptziel dieser retrospektiven Studie, wurde die mediane Überlebenszeit (MÜZ) von Patienten mit einzelnen HM und MHM, die zwischen 2006 und 2017 an der Universitätsklinik- und Poliklinik für Neurochirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg an diesen operiert wurden, verglichen. Die Patienten wurden je nach Entität und Anzahl der HM in Subgruppen eingeteilt und separat ausgewertet. Die Besserung der klinischen Symptomatik und der neurologischen Defizite, die Überlebenszeiten, die Morbidität, die Mortalität und die Komplikationen nach der Operation wurden ermittelt. Die Auswertung der o.g. Patientendaten soll analysieren, ob und wann eine Operation bei Patienten mit MHM indiziert ist und ob die Überlebenszeiten und die Lebensqualität durch eine operative Behandlung verbessert werden können.

Unter Berücksichtigung der Besserung der präoperativen neurologischen Defizite, niedrigen Morbiditäts- und Mortalitätsraten kann die mikrochirurgische Entfernung auch bei Patienten mit MHM im Betracht gezogen werden und somit wird eine Operation nicht nur für Patienten mit EHM limitiert.

Maldonado Méndez, Jhonnell Alejandro: Vergleich der operativen Behandlung von Patienten mit einzelnen und multiplen Hirnmetastasen zwischen 2006 und 2017 an der Universitätsklinik- und Poliklinik für Neurochirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 62 Seiten, 2022.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Pathophysiologie und Ausbreitungswege der Hirnmetastasen	2
1.2	Lokalisation der Hirnmetastasen.....	3
1.3	Histopatologische Einteilung nach Entität.....	4
1.3.1	Bronchialkarzinom.....	4
1.3.2	Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC: Small cell lung cancer).....	4
1.3.3	Nicht Kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC: Non-small cell lung cancer)	5
1.3.4	Malignes Melanom	5
1.3.5	Mammakarzinom	6
1.3.6	Nierenzellkarzinom (Hypernephrom)	6
1.4	Evaluation des Patienten mit Hirnmetastasen.....	8
1.4.1	Symptomatik und Klinik	8
1.4.2	Diagnose.....	9
1.4.3	„Work-Up“ bei Patienten mit Hirnmetastasen nach Greenberg MS (2016):.....	10
1.5	Prognose	11
1.6	Behandlungsmöglichkeiten.....	12
1.6.1	Chirurgische Behandlung	13
1.6.2	Fraktionierte Ganzhirnbestrahlung	16
1.6.3	Postoperative Ganzhirnbestrahlung	18
1.6.4	Stereotaktische Radiochirurgie	18
1.6.5	Chemotherapie und Immuntherapie	19
2	Zielstellung.....	21
2.1	Primäres Ziel.....	21
2.2	Sekundäre Ziele	21
3	Material und Methoden.....	22
3.1	Rekrutierung der Studienpopulation	22
3.2	Klinische Kriterien	22
3.3	Datenerhebung	23
3.4	Einteilung der Patientengruppen	23
3.5	Einteilung nach Entität	24

3.6	Auswertung.....	25
3.7	Statistische Methoden.....	25
3.8	Weitere angewendete Methode zur Datenerhebung.....	26
3.9	Einhaltung der ethischen Richtlinien	26
4	Ergebnisse.....	27
4.1	Deskriptive Statistik.....	27
4.2	Einteilung nach der Lokalisation der HM	28
4.3	Baseline Data	29
4.4	Einteilung nach Entität und Anzahl der HM.....	30
4.5	Beschreibung über Alter und Tumorgroße	32
4.6	Aufteilung nach medianer Überlebenszeit und Patientengruppen	33
4.7	Entitätsanalyse	35
4.7.1	Bronchialkarzinom.....	35
4.7.2	Mammakarzinom	36
4.7.3	Nierenzellkarzinome	37
4.7.4	Malignes Melanom	38
4.8	Zusammenfassung der medianen Überlebenszeit der häufigsten Entitäten.....	39
4.9	Vergleich der MÜZ zwischen den einzelnen Entitäten.....	40
4.9.1	Bronchialkarzinom vs. Mammakarzinom	40
4.9.2	Bronchialkarzinom vs. malignes Melanom	42
4.10	Verlaufsbeurteilung präoperativer neurologischer Defizite.....	43
4.11	Morbidität und postoperative Komplikationen	44
4.12	1 und 2-Jahres-Überlebensraten nach Patientengruppen und Entitäten.....	45
4.13	Zusammenfassung der Ergebnisse	46
5	Diskussion	47
6	Zusammenfassung	54
	Literatur.....	55
	Thesen	61
	Anlagen	62
	Erklärungen	VII
	Danksagung.....	VIII

Auflistung der Tabellen

Tabelle 1: Klinische Symptomatik bei HM und ihre Häufigkeit. Nach Hayat M.A.	8
Tabelle 2: „Retrospective Recursive Partitional Analysis Classification“ bei Patienten mit HM bei Radiation Therapy Oncology Group nach Gaspar.....	11
Tabelle 3: Prognoseklassen der „Graded Prognostic Assessment“ nach Sperduto.....	12
Tabelle 4: Strahlenempfindlichkeit der Hirnmetastasen nach Greenberg M.S.....	17
Tabelle 5: Vergleich der Vor- und Nachteile zwischen mikrochirurgische Entfernung und SRC. ...	19
Tabelle 6: Einteilung nach Entität.....	24
Tabelle 7: Baseline Data der untersuchten Patienten (n= 114).....	29
Tabelle 8: Einteilung nach Entität in den verschiedenen Patientengruppen.....	30
Tabelle 9: Einteilung nach Entität in den verschiedenen Patientengruppen.....	31
Tabelle 10: Zusammenfassung der medianen Überlebenszeit zwischen den häufigen Entitäten.	39
Tabelle 11: Besserung der bekannten neurologischen Defizite nach der Operation.....	43
Tabelle 12: 1 und 2-Jahres Überlebensraten nach Patientengruppen mit EHM und MHM.	45
Tabelle 13: 1 und 2-Jahres Überlebensraten nach Entität.	45
Tabelle 14: Zusammenfassung der relevanten Studien und ihre Ergebnisse.....	50

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Einzelner Hirnmetastase (EHM) frontal links beim Patienten mit malignem Melanom im MRT.....	1
Abbildung 2: Supra- und infratentorielle multiple Hirnmetastasen (MHM) bei Patienten mit Bronchialkarzinom im MRT.	2
Abbildung 3: Multiple supra- und infratentorielle Hirnmetastasen aus einem Bronchialkarzinom dargestellt in verschiedenen axialen Schichten eines MRT.	3
Abbildung 4: CT-des Thorax mit KM mit Nachweis eines Bronchialkarzinom links (koronar, axial, koronar).....	4
Abbildung 5: a) und b) PET-CT Untersuchung, c) Schädel MRT T1 mit Subtraktionstechnik.	6
Abbildung 6: Verschiedene diagnostische Methoden in gleicher Schichtebene bei Patienten mit MHM und supra- und infratentoriellen Befunde: a) und c) Computertomographie (CT) nativ vs. b) und d) Magnetrezonanztomographie des Schädels mit Kontrastmittel (KM).	9
Abbildung 7: Patient mit zwei Hirnmetastasen links hemisphäriell. Die mikrochirurgische Entfernung beider HM wurde in einer Sitzung durchgeführt.....	13
Abbildung 8: Operationsplanung mit Neuronavigation und Fiber Tracking. HM (gelb) Pyramidenbahn (blau).	14
Abbildung 9: Operationsplanung mit der Neuronavigation einer EHM parietooccipital rechts bei Endometriumkarzinom.....	15
Abbildung 10: a) und b) Operative Planung mit der Neuronavigation einer EHM frontal links, c) präoperatives MRT des Schädels mit KM, d), e) und f) postoperatives MRT mit KM. Gelb: Resektionshöhle.	16
Abbildung 11: Flow-Chart der untersuchten Patienten.	27
Abbildung 12: Einteilung nach Patientengruppe.	28
Abbildung 13: Aufteilung der häufigsten Tumorentitäten nach Gruppen.....	31
Abbildung 14: Kaplan-Meier Überlebenskurve zwischen den Gruppe 1 vs. Gruppe 2 + 3.	33
Abbildung 15: Kaplan-Meier Überlebenskurve zwischen den Gruppe 1, 2 und 3.	34
Abbildung 16: Kaplan-Meier Überlebenskurve der Patienten mit Bronchialkarzinomen mit einzelnen- und multiplen HM.	35
Abbildung 17: Kaplan-Meier Überlebenskurve der Patienten mit Mammakarzinom mit einzelnen- und multiplen HM.	36

Abbildung 18: Kaplan-Meier Überlebenskurve der Patienten mit Nierenzellkarzinome mit einzelnen und multiplen HM.	37
Abbildung 19: Kaplan-Meier Überlebenskurve der Patienten mit malignem Melanom mit einzelnen- und multiplen HM.	38
Abbildung 20: Kaplan-Meier Überlebenskurve des Entitätsvergleiches (alle Gruppen) zwischen Mamma- und Bronchialkarzinom.	40
Abbildung 21: Kaplan-Meier Überlebenskurve des Entitätsvergleich zwischen Patienten Mamma- und Bronchialkarzinom (Gruppe 2 + 3) mit MHM.	41
Abbildung 22: Kaplan-Meier Überlebenskurve zwischen Patienten mit Bronchialkarzinom und malignem Melanom.	42
Abbildung 23: Aufteilung der neurologischen Defizite nach Patientengruppen.	43
Abbildung 24: Postoperative Komplikationen.	44

Abkürzungsverzeichnis

Blut-Hirn-Schranke	BHS
Computertomographie	CT
Epidermal growth factor receptor	EGFR
Einzelne Hirnmetastase	EHM
Ganzhirnbestrahlung	GHB
Graded Prognostic Assessment.	GPA
Hintere Schädelgrube	HSG
Hirnmetastasen	HM
Hirntumor	HT
Hirnorganisches Psychosyndrom	HOPS
Karnofsky Performance Status	KPS
Kontrastmittel	KM
Lebenserwartung	LE
Magen-Darm-Trakt	MDT
Magnetrezonanztomographie	MRT
Mediane Überleben	MÜ
Mediane Überlebenszeit	MÜZ
Multiple Hirnmetastasen	MHM
Non-small cell lung cancer	NSCLC
Patienten	Pat.
Radiation Therapy Oncology Group	RTOG
Recursive Partitional Analysis	RPA
Singuläre Hirnmetastase	SHM
Small cell lung cancer	SCLC
Solitäre Hirnmetastase	SoHM
Stereotaktische Radiochirurgie	SRC
Tyrosine kinase inhibitors	TKIs

1 Einleitung

Hirnmetastasen (HM) sind die häufigste Tumorerkrankung des Gehirns und stellen ungefähr die Hälfte aller intrakraniellen Tumore dar [1]. Circa 25 % der Patienten mit einer Krebserkrankung entwickeln im Verlauf HM [1]. Das Bronchialkarzinom ist die häufigste Entität (etwa 40 %), gefolgt vom Mammakarzinom (10 -40 %), dem Malignen Melanom (10 – 25 %) und dem Nierenzellkarzinom (< als 10 %) [1]. Noch seltener finden sich die Tumoren des gastrointestinalen- und urogenitalen Traktes [1]. Die Inzidenz von HM steigt tendenziell aus folgenden Gründen: 1- verlängerte Überlebenszeiten durch neue Behandlungsmöglichkeiten der systemischen Erkrankung; 2- verbesserte Diagnostik von HM durch bildgebende diagnostische Methoden wie z. B. MRT; 3- verschiedene Chemotherapeutika penetrieren nicht die Blut-Hirn-Schranke (BHS); 4- einige Chemotherapeutika schwächen (transitorisch) die BHS und begünstigen die Einwanderung von Tumorzellen [2].

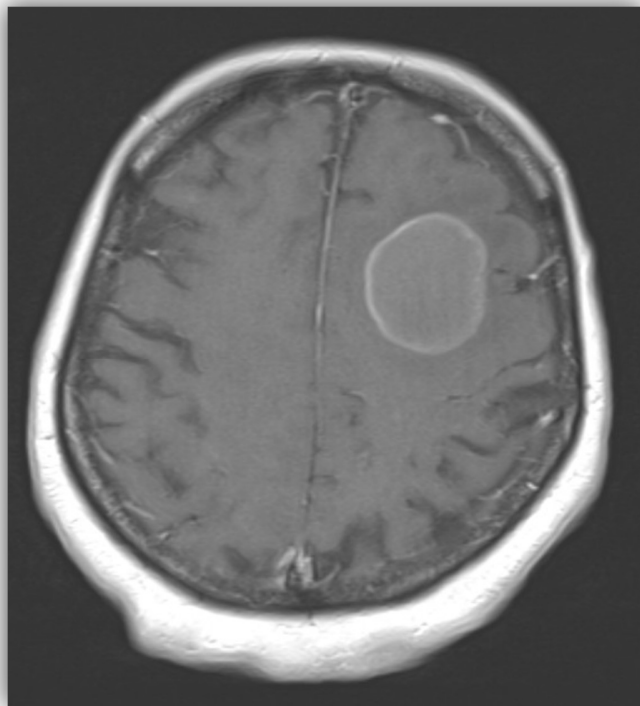


Abbildung 1: Einzeller Hirnmetastase (EHM) frontal links beim Patienten mit malignem Melanom im MRT.

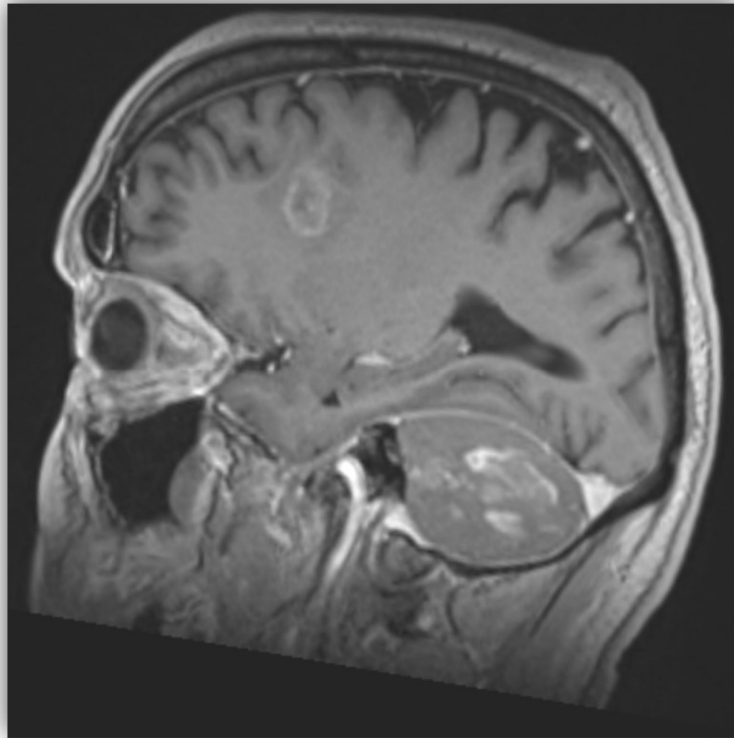


Abbildung 2: Supra- und infratentorielle multiple Hirnmetastasen (MHM) bei Patienten mit Bronchialkarzinom im MRT.

In Deutschland beträgt die jährliche Inzidenz 50.000 – 60.000 [1]. HM werden folgendermaßen nach Anzahl der Befunde eingeteilt: bei SHM handelt es sich um eine einzige Tumormanifestation im Gehirn bei gleichzeitig nachweisbaren Metastasen in anderen Organen; als SoHM bezeichnet man eine HM ohne den Befall in anderen Organen. Der Begriff „einzelner Hirnmetastase“ wird zunehmend benutzt und umfasst sowohl die solitären als auch die singulären HM. Bei MHM handelt es sich um mehr als eine Tumormanifestation im Gehirn. (Abb.1 und 2).

1.1 Pathophysiologie und Ausbreitungswege der Hirnmetastasen

Die Ausbreitung der Tumorzellen erfolgt hämatogen, da das Hirn keine Lymphbahnen besitzt. Der genaue Mechanismus ist bisher noch unbekannt. Die Sekretion von angiogenen Substanzen provozieren eine lokale Schwäche der BHS, die die Durchlässigkeit für Mikrometastasen begünstigt [2].

1.2 Lokalisation der Hirnmetastasen

Intrakranielle Metastasen befinden sich entweder im Hirnparenchym oder infiltrieren die Leptomeningen als Meningeosis carcinomatosa. 80 % der HM betreffen die Hirnhemisphären [2]. Die häufigste Lokalisation ist posterior der sylvischen Fissur, in der Nähe der temporoparietooccipitalen Kreuzung, wahrscheinlich aufgrund der embolischen Ausbreitung in die terminalen Äste der Art. cerebri media. Das Kleinhirn ist ebenso ein bevorzugter Ort für die Infiltration von HM, vermutlich wegen der Ausbreitung via spinaler epiduraler venöser Plexus und vertebraler Venen. HM sind die häufigsten Tumore im Bereich der hinteren Schädelgrube [2]. (Abb.3)

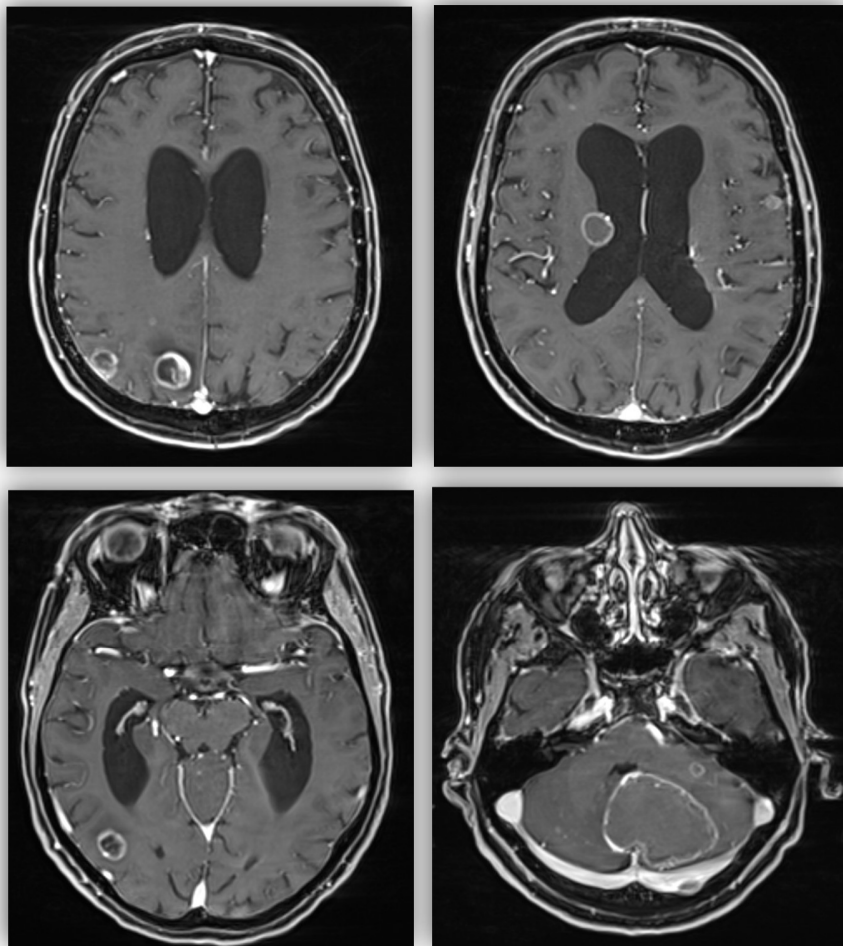


Abbildung 3: Multiple supra- und infratentorielle Hirnmetastasen aus einem Bronchialkarzinom dargestellt in verschiedenen axialen Schichten eines MRT.

1.3 Histopatologische Einteilung nach Entität

1.3.1 Bronchialkarzinom

Das Bronchialkarzinom ist die häufigste Ursache für HM und hat eine Tendenz zu MHM [2]. Das Auftreten von HM ist mit einer schlechteren Prognose für den Patienten assoziiert [2]. Es ist zu erwarten, dass circa 44 % der Patienten mit dieser Grunderkrankung im Verlauf HM entwickeln [2]. Heutzutage existieren unterschiedliche Therapieregime für die Behandlung von HM eines Bronchialkarzinoms.

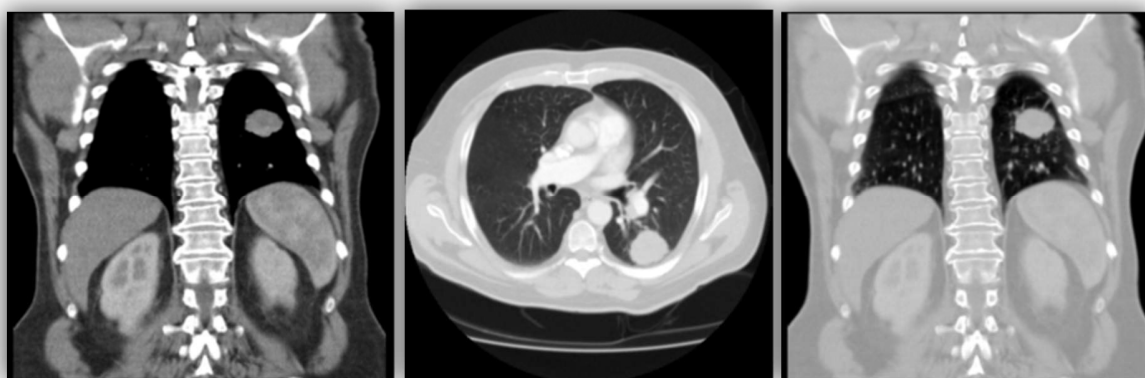


Abbildung 4: CT-des Thorax mit KM mit Nachweis eines Bronchialkarzinom links (koronar, axial, koronar).

1.3.2 Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC: Small cell lung cancer)

Es handelt sich um ein neuroendokrines Karzinom, das typischerweise mit Tabakkonsum in Verbindung gebracht wird und ca. 20 % der Bronchialkarzinome umfasst. Diese Entität produziert mehr MHM als die anderen Lungenkarzinome [3]. Die MÜZ beträgt 6 - 10 Monate. Eine chirurgische Resektion ist nur für große lebensbedrohliche MT indiziert, ansonsten ist die stereotaktische Bestrahlung die Methode der Wahl [4]. Patienten mit MHM sollten in Kombination mit einer Chemotherapie primär bestrahlt werden [4]. Das SCLC spricht insgesamt gut auf eine Chemotherapie an: circa 70 – 80% für nicht vorbehandelte Patienten und 40 – 50% für Patienten, die bereits eine Chemotherapie bekamen [5]. Bei Patienten ohne HM kann eine prophylaktischen GHB erwogen werden, um die Inzidenz von HM zu reduzieren [4, 6, 7].

1.3.3 Nicht Kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC: Non-small cell lung cancer)

In der NSCLC Gruppe befinden sich multiple histologische Varianten: Das Adenokarzinom, das großzelliges Karzinom, das Plattenepithelkarzinom und das bronchoalveoläre Karzinom. Diese Karzinome haben im Vergleich zu dem SCLC eine bessere Prognose. Der Einsatz einer Chemotherapie reduziert das Risiko von HM [8]. Bei Patienten mit NSCLC werden erwartungsgemäß circa 20 – 40 % HM eintreten [2]. Die Standardbehandlung für NSCLC fasst die chirurgische Entfernung, mit oder ohne adjuvante Therapie [2]. Bei nicht operablen Läsionen ist das Nutzen von Chemotherapie mit oder ohne Bestrahlung empfohlen [2].

1.3.4 Malignes Melanom

Das maligne Melanom stellt die fünft häufigste Krebsart bei Männern und die siebt häufigste bei Frauen dar [2]. HM werden bei 10 – 70 % der Patienten mit metastasiertem Malignem Melanom gefunden [4]. Bei Vorliegen einer HM, beträgt die MÜZ < 6 Monate [4, 9, 10, 11]. Patienten mit MHM haben eine noch schlechtere Prognose [11, 12]. Diese Tumoren sind relativ strahlen- und chemotherapieresistent. Das maligne Melanom neigt zu spontaner Einblutung [12], die typischerweise subkortikal oder lobär lokalisiert sind und von einem ausgeprägten perifokalen Ödem begleitet werden.

Die Indikation zur operativen Entfernung wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren empfehlen die Operation für Patienten mit 1 – 4 HM, die komplett entfernt werden können, wenn die systemische Erkrankung unter Kontrolle ist [2]. Ein langfristiges Überleben dieser Patienten ist nach Einsatz der o.g. Therapien möglich [4]. Andere Operationsindikationen werden bei folgenden Situationen beschrieben: lokalisationsabhängige symptomatische HM, große HM in der HSG mit Hydrozephalus oder für symptomatischen eingebluteten MT [4]. Die stereotaktische Radiochirurgie (SRC) ist eine Therapiemöglichkeit für inoperable Läsionen, oder bei Patienten mit weniger als 4 HM, die kleiner als 3 cm Durchmesser sind [2, 12]. Die MÜZ bei Patienten mit MHM plus GHB beträgt 10 Monate in Vergleich zu 3,75 Monate mit SRC allein [13, 14]. Retrospektive Studien zeigen ein Benefiz der operativen Entfernung (oder SRC) bei Patienten mit MHM, wenn alle Läsionen komplett reseziert wurden [13, 14, 15, 16].

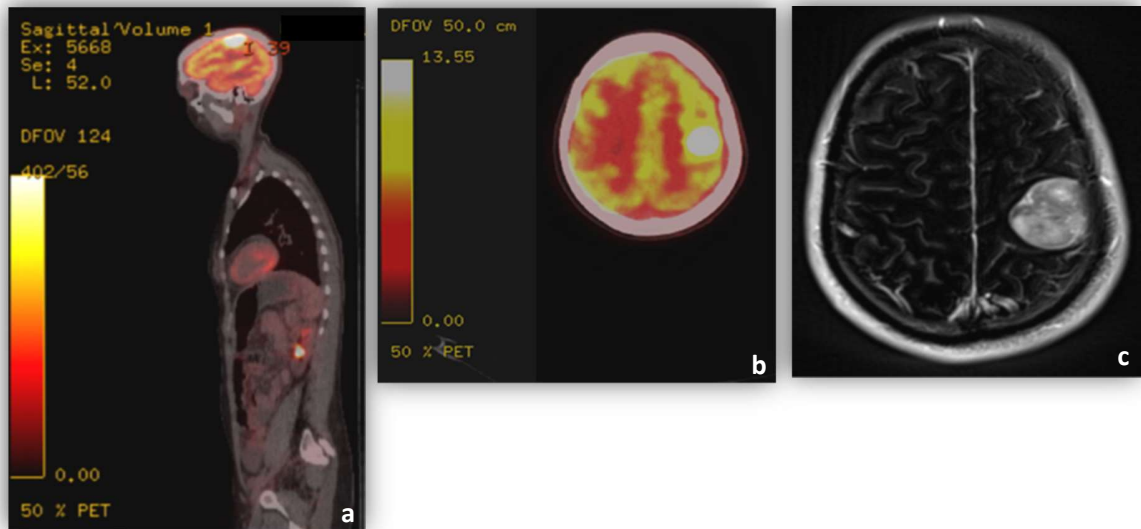


Abbildung 5: a) und b) PET-CT Untersuchung, c) Schädel MRT T1 mit Subtraktionstechnik.

1.3.5 Mammakarzinom

Aufgrund der hohen Inzidenz der Krankheit leidet fast ein Viertel der Patientinnen mit HM an Brustkrebs. Circa 10–21 % der Patienten mit Mammakarzinom entwickeln innerhalb von drei Jahren HM [2]. Das Risiko für die Entwicklung von HM ist höher bei jüngeren Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptorstatus, großen Tumoren und HER-2-Überexpression. Das Mammakarzinom ist sowohl chemo- als auch strahlenempfindlich. Die GHB bleibt bei den meisten symptomatischen Patientinnen der Standard der Versorgung. Das Überleben von nicht behandelten Patienten mit HM ist kurz und beträgt eins bis zwei Monaten. Die MÜZ der Patientinnen mit HM nach Therapie liegt bei 7,5 Monaten [17]. Aktuell bestehen, wie bei anderen Entitäten, keine Standards bezüglich der Indikationsstellung bei Patienten mit HM eines Mammakarzinoms.

1.3.6 Nierenzellkarzinom (Hypernephrom)

Das Nierenzellkarzinom stellt eine der zehn häufigsten Krebserkrankungen in westlichen Ländern dar. Die Inzidenz ist insbesondere in Europa, Nord-Amerika und Australien hoch. Dieses Karzinom entsteht aus Nierenparenchym- und Nierenbeckenzellen [2]. Das klarzellige Nierenzellkarzinom stellt mit circa 70 - 80 % aller Fälle den häufigsten Typ dar. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben etwa ein Drittel der Patienten bereits Fernmetastasen entwickelt. Die MÜZ ohne Behandlung beträgt drei bis

vier Monate [2]. Nach adäquater Therapie kann die MÜZ dieser Patienten bis 40 Monate betragen [2]. Das papilläre Nierenzellkarzinom ist mit circa 10 % der Fälle der zweite häufigste Typ. Andere Art von Nierenkarzinomen, wie z. B.: chromophobes, medulläres oder tubozystisches Karzinomen sind selten [4].

Typischerweise sind diese Läsionen sehr stark vaskularisiert und haben eine hohe Tendenz zu spontanen Einblutungen. Das Nierenzellkarzinom spricht sehr schlecht auf eine Bestrahlung an [2]. Diese Art von Karzinomen zeigen eine Tendenz zu MHM, insb. das klarzellige Nierenzellkarzinom [2]. SoHM oder SHM sind selten [4].

Bisher existieren keine standardisierten Therapieregime für die Behandlung von HM eines Nierenzellkarzinoms. Die Therapieentscheidung soll individuell getroffen werden. Die systemische Behandlung bezieht die Immun- und targeted Therapien mit ein. Bei den targeted-Therapien handelt sich um Anti-VEGF Medikamente, Tyrosinkinase- Inhibitoren usw.

1.4 Evaluation des Patienten mit Hirnmetastasen

1.4.1 Symptomatik und Klinik

Am häufigsten werden HM diagnostiziert, wenn die systemische Erkrankung schon bekannt ist und schon ein spätes Krankheitsstadium besteht (circa 80% der Fälle). Eine Ausnahme ist das Bronchialkarzinom, bei dem HM bereits im früheren Stadium der Krankheit auftreten können [2]. Typischerweise hängt die klinische Symptomatik von der Lokalisation und der Größe der Läsion ab. In einigen Fällen können HM auch asymptomatisch sein. Die Symptomatik entwickelt sich eher langsam und progredient, abhängig von der Tumorgröße und dem perifokalen Ödem [2]. (Tab. 1)

Tabelle 1: Klinische Symptomatik bei HM und ihre Häufigkeit. Nach Hayat M.A.

Symptome	Häufigkeit
Hirndrucksymptomatik: Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Vigilanzminderung, Schwindel	50 %
Neurologische Defizite	40 %
Epileptische Anfälle	15 %
Orientierungsstörung oder psychische Veränderungen	30 %

Bei akut aufgetretener Symptomatik oder neurologischen Ausfällen, sowie bei epileptischen Anfällen sollte an eine akute Einblutung oder einen Hirninfarkt (tumoröse embolische Infarkte) gedacht werden [1]. Bei Patienten mit MHM ist die Symptomatik oft besonders ausgeprägt [18, 19]. Die Differenzialdiagnose beinhaltet andere Raumforderungen wie z. B. hirneigene Tumore, Blutungen, Granulome, Abszess, Radionekrosen und Hirninfarkte.

1.4.2 Diagnose

Die Anamnese und die klinisch-neurologische Untersuchung ist essenziell bei der Diagnostik von HM, mit besonderem Augenmerk auf Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks (Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Erbrechen, Vigilanzstörung) und auf fokal-neurologische Defizite oder epileptische Anfälle. Bei der allgemein-körperlichen Untersuchung sollte auf extrazerebrale Tumormanifestationen, insbesondere bei unbekanntem Primärtumor, geachtet werden.

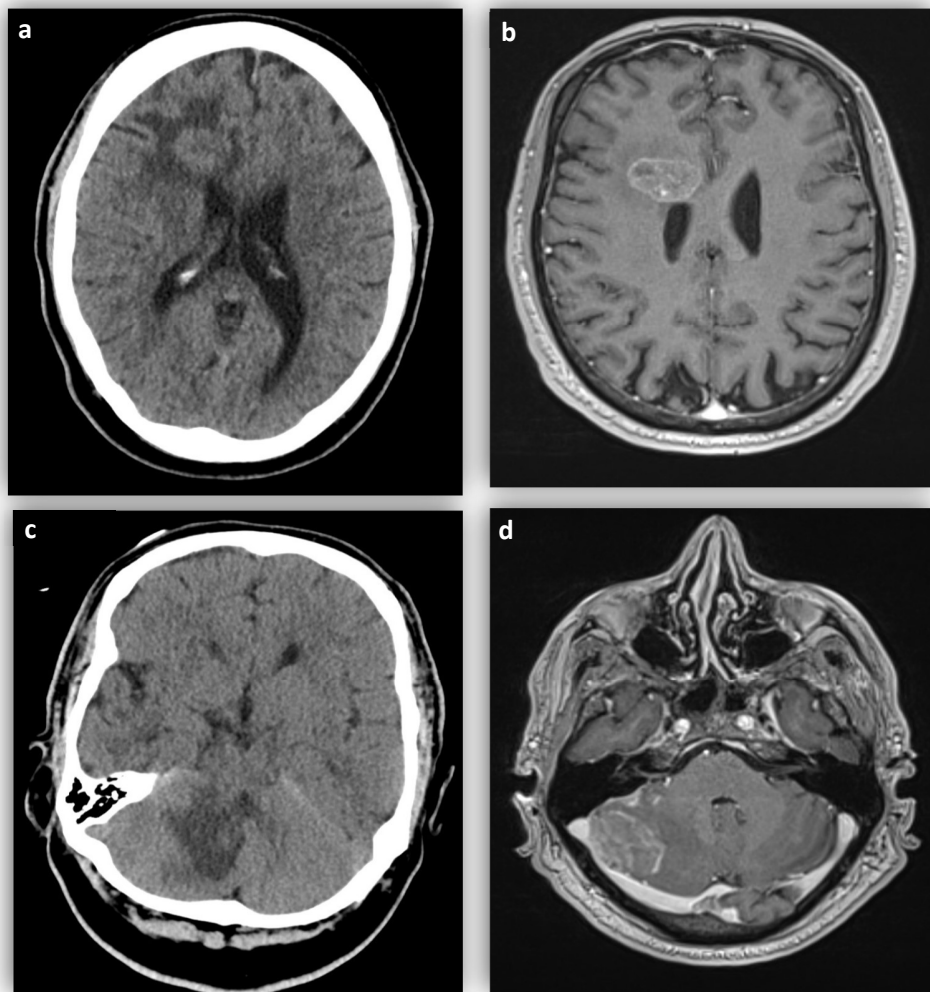


Abbildung 6: Verschiedene diagnostische Methoden in gleicher Schichtebene bei Patienten mit MHM und supra- und infratentoriellen Befunde: a) und c) Computertomographie (CT) nativ vs. b) und d) Magnetresonanztomographie des Schädels mit Kontrastmittel (KM).

Der Gold-Standard für die Diagnose der HM ist die MRT des Gehirns mit und ohne Kontrastmittel (KM). Eine KM-Anreicherung deutet auf eine BHS-Störung hin. Bei Patienten mit Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung sollte eine Computertomografie (CT) mit und ohne KM durchgeführt werden. (z. B. bei nicht MRT-fähigem Herzschrittmacher). Bei der MRT sollte eine T1-gewichtete Sequenz vor und nach Applikation des KM mit identischer Schichtdicke (empfohlen wird 1 - 5 mm Dicke) und Schichtführung erfolgen, um T1-hyperintense Signale (insbesondere Melanin und subakute Einblutungen) gegenüber Kontrastmittel-Anreicherungen (z. B. Tumor oder Abszess) differenzieren zu können. Eine diffusionsgewichtete Sequenz hilft bei der Abgrenzung von Hirnabszessen oder Hirninfarkten [20]. Das typische Muster einer HM zeigt eine solide, randständige KM-Anreicherung mit einem zentralen, oft zystischen und nicht-KM aufnehmenden Anteil. Zentrale nekrotische Areale kommen häufig vor. Das perifokale Ödem ist besonders ausgeprägt [20]. Die PET (Positron Emission Tomography) Untersuchung spielt eine wichtige Rolle bei Differenzierung eines Rezidivs und einer Radionekrose [20]. (Abb. 6)

1.4.3 „Work-Up“ bei Patienten mit Hirnmetastasen nach Greenberg MS:

1. Primärsuche: CT Hals-Thorax-Abdomen und des Beckens mit KM.
2. Ggf. Skellezintigraphie (insbesondere bei Patienten mit Knochenschmerzen, Prostata-, Mamma-, Nieren-, Schilddrüse- und Bronchialkarzinom).
3. Mammographie bei Frauen.
4. PSA-Test bei Männern.
5. Ggf. PET- Untersuchung.
6. Bei negativem Work-Up Ergebnissen: Verdacht auf CUP (Cancer of unknow primary site) [4].

1.5 Prognose

Aufgrund gesteigener Inzidenz von HM wurden multiplen Studien durchgeführt, welche verschiedene biologische Marker und Risikostratifizierung berücksichtigen, um eine bessere interdisziplinäre Behandlung zu gewährleisten [1, 2, 4, 20]. Nach Literaturangaben liegt die MÜZ bei allen Patienten mit HM insgesamt bei 3 – 6 Monaten [1, 2, 4]. Patienten mit MHM haben eine schlechtere Prognose [22].

Aktuell wird weltweit die von der „Radiation Therapy Oncology Group“ (RTOG) entwickelte Klassifikation: „Retrospective Recursive Partitional Analysis“ (RPA) von Gaspar et. al. (1997) genutzt [22]. Es handelt sich um eine Einteilung der Patienten mit HM, in welcher sie in drei Prognoseklassen nach Karnofsky Index (KI), primärem Tumorstadium, Alter und extrakranieller Metastasen eingeteilt werden (Tab. 2).

Tabelle 2: „Retrospective Recursive Partitional Analysis Classification“ bei Patienten mit HM bei Radiation Therapy Oncology Group nach Gaspar.

Variable	Klasse 1	Klasse 2	Klasse 3
Karnofsky Index	≥ 70	≥ 70	< 70
Primärer Tumorstadium	Kontrolliert	Unkontrolliert	Unkontrolliert
Alter	< 65 Jahre	> 65 Jahre	> 65 Jahre
Extrakranielle Metastasen	Keine	Anwesend	Anwesend

Bei RPA Klasse 1 Patienten liegt die MÜZ bei 7,1 Monaten; bei Klasse 2 Patienten bei 4,2 Monaten; und bei Klasse 3 Patienten beträgt die MÜZ 2,3 Monate (Tab. 2).

Nach mehreren Modifikationen der bekanntesten prognostischen Klassifikationen (wie die RPA), entwickelte Sperduto et. al. (2008) die „Graded Prognostic Assessment“ (GPA). Laut verschiedenen Autoren, sei die „Graded Prognostic Assessment“ genauer, weniger subjektiv, mehr quantitativ und basiert auf aktuellen randomisierten Studien [2, 23]. Der GPA wurde im Jahr 2012 aktualisiert, um diagnostikspezifisch Klassen zu erstellen und die Überlebenszeiten von Patienten mit verschiedenen

Entitäten wie z. B.: Lungen-, Mamma-, Nierenzell-, gastrointestinale Karzinome und maligne Melanome abzuschätzen.

Tabelle 3: Prognoseklassen der „Graded Prognostic Assessment“ nach Sperduto.

<i>Variable</i>	<i>Score</i>		
	0	0,5	1
<i>Alter</i>	> 60	50 – 59	< 50
<i>Karnofsky Performance</i>	< 70	70 - 80	90 - 100
<i>Status</i>			
<i>Anzahl der HM</i>	> 3	2-3	1
<i>Extrakranielle MT</i>	Ja	nein	nein

1.6 Behandlungsmöglichkeiten

Die Therapie von HM stellt eine Herausforderung dar und sollte interdisziplinär, am besten, in Rahmen eines Tumor-Boards erfolgen [4]. Nach Entscheidung zur Sanierung der intrakraniellen Läsionen (entweder chirurgisch, strahlentherapeutisch oder beides) sollten engmaschige klinische und bildgebende Kontrollen erfolgen [4, 20]. Da viele Patienten simultan extrakranielle MT der Grunderkrankung zeigen, verstirbt ein Großteil innerhalb eines Jahres an extrakraniellen Komplikationen oder Tumorprogress. Das Ziel der Therapie sollte sich nach der Lebensqualität des Patienten richten und die möglichen Einschränkungen berücksichtigen, die durch die Therapien verursacht werden können.

Mögliche Therapiekombinationen:

- Stereotaktische Biopsie und GHB
- SRC (< als 4 Läsionen)
- Chirurgische Entfernung und GHB mit oder ohne SRC
- Palliative GHB
- Chemo- oder Immuntherapie

1.6.1 Chirurgische Behandlung

HM kommen zehnmal häufiger als hirneigene Tumore vor [2, 4, 25]. Aufgrund der schlechteren Prognose der Patienten mit HM ist eine standardisierte Behandlung von diesen Patienten immer noch kontrovers, insbesondere, die mikrochirurgische Entfernung. In den vergangenen Jahren war die Indikationsstellung zur operativen Behandlung sehr restriktiv und nur für Patienten mit einzelnen Läsionen vorgesehen [24]. Andere Studien zeigten jedoch, dass Patienten mit MHM auch von einer Operation profitieren können und eine längere MÜZ zeigten, insbesondere dann, wenn alle HM entfernt wurden [24]. Die Mortalität nach Entfernung von mehr als einer HM in einer Sitzung ist nicht statistisch signifikant höher als nach Entfernung von nur einem Befund [4, 25]. (Abb. 7)

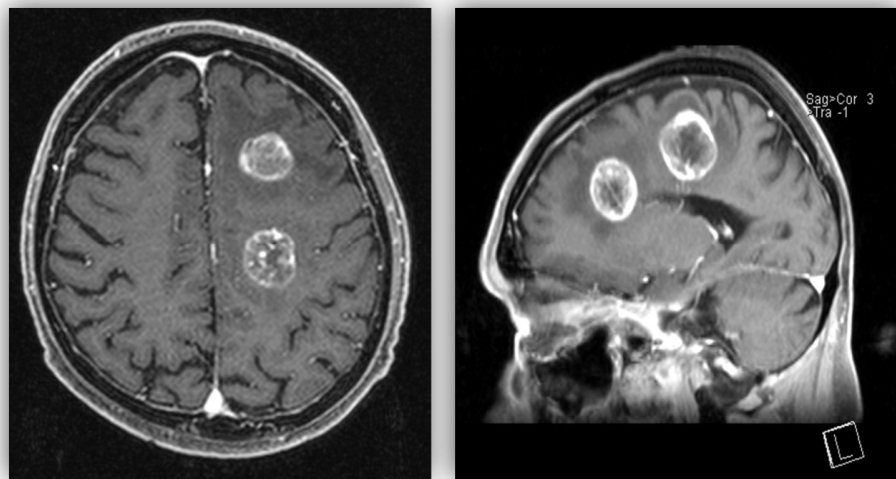


Abbildung 7: Patient mit zwei Hirnmetastasen links hemisphäriell. Die mikrochirurgische Entfernung beider HM wurde in einer Sitzung durchgeführt.

Die Operationsziele bei Patienten mit HM sind Diagnosesicherung, Verlängerung der Überlebenszeit, Besserung neurologischer Defizite und Verbesserung der Lebensqualität [20]. Die chirurgische Resektion ist die Methode der Wahl, um ein rasches Debulking des Tumors zu erreichen [2]. Damit spielt die Chirurgie nicht nur eine wichtige Rolle bei der Diagnosesicherung, sondern auch in der Senkung des intrakraniellen Drucks bei lebensbedrohlichen Situationen [2]. Trotz der medizinischen Fortschritte ist mit postoperativen Komplikationen zu rechnen [26]. Das Hauptziel der mikrochirurgischen Entfernung ist die gross-total oder „en bloc“ Resektion des Befundes mit minimaler Verletzung des normalen Hirngewebes. Eine inkomplette oder partielle Entfernung geht

mit einem hohen Risiko für Rezidive einher [2, 27]. Bei Läsionen, die in eloquenten Arealen liegen, ist die „en bloc“ Resektion aufgrund der zu erwartenden funktionellen Defizite manchmal nicht

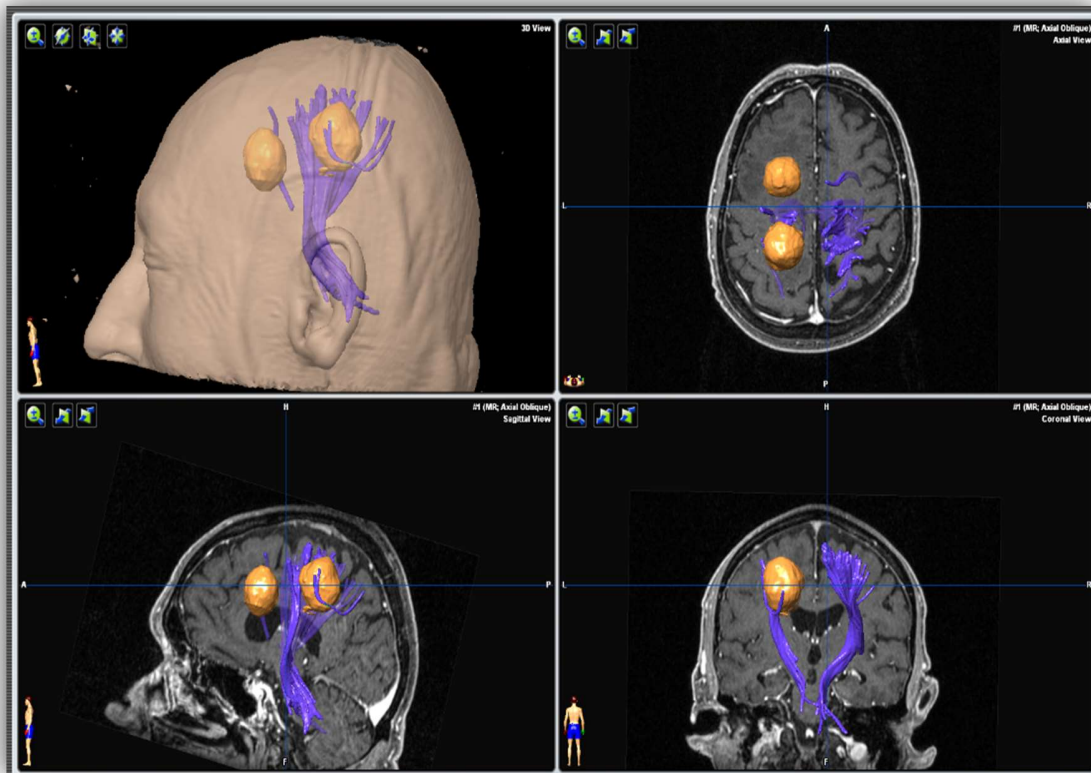


Abbildung 8: Operationsplanung mit Neuronavigation und Fiber Tracking. HM (gelb) Pyramidenbahn (blau).

durchführbar. Eventuell wird eine Teilentfernung angestrebt mit konsekutiver Bestrahlung, zur Behandlung des verbliebenen Tumoranteils. Bei der mikrochirurgischen Entfernung wird eine Resektion bis in die Tiefe des Tumorbetts (Sicherheitsabstand von 5 mm) empfohlen, was die Häufigkeit von Tumorrezidiven reduziert [28].

Laut der Leitlinien für die Diagnose und Therapie der HM der deutschen Gesellschaft für Neurologie, sollte bei den folgenden klinischen Konstellationen, eine Operation in Betracht gezogen werden [20] (Abb. 9-10):

- solitäre oder singuläre MT
- guter Allgemeinzustand
- geringe neurologische Defizite

- keine oder stabile (> 3 Monate) extrakranielle Tumormanifestationen
- Metastasen strahlenresistenter Tumoren oder unbekannter Primärtumor
- neuroradiologisch nicht sicher als Metastase einzuordnende Läsion
- operativ gut zugängliche Läsion
- raumfordernde (Durchmesser > 3 cm) oder symptomatische Metastase, v.a. bei Hirndrucksymptomatik
- kein hohes Risiko schwerer neurologischer Defizite durch die Operation infratentorielle Metastasen mit drohendem Verschlusshydrozephalus oder Hirnstammkompression

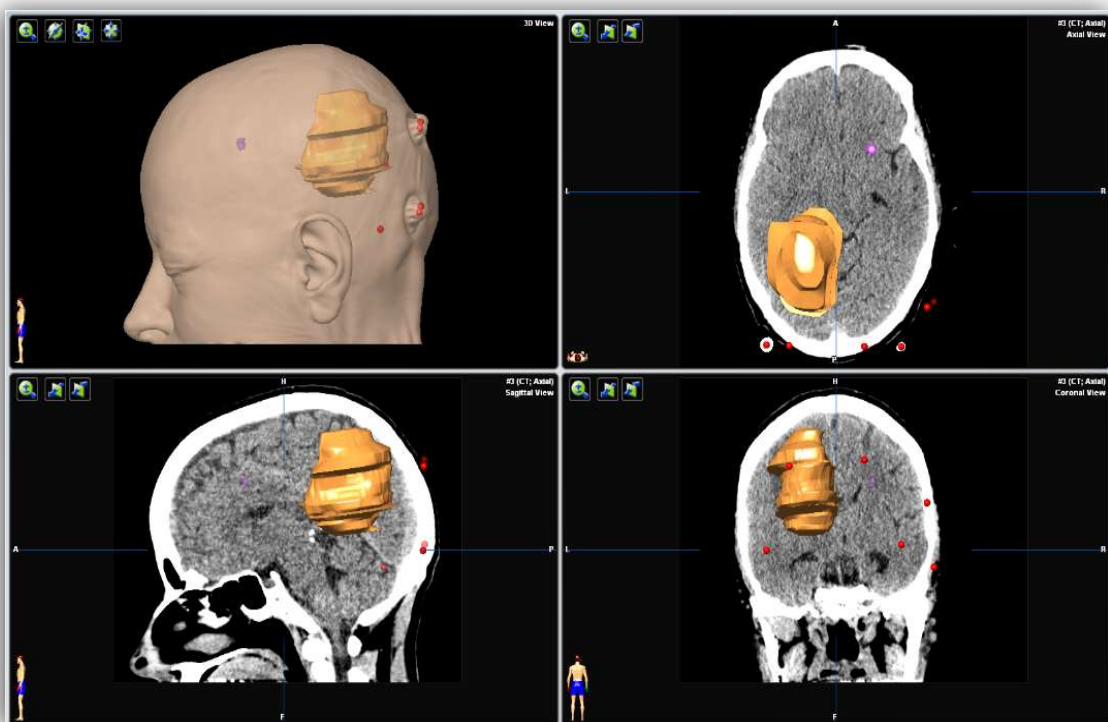


Abbildung 9: Operationsplanung mit der Neuronavigation einer EHM parietooccipital rechts bei Endometriumkarzinom.

Andere Autoren beschreiben die folgenden Voraussetzungen bei der Indikation der Operation:

- Alter < 65 Jahre
- KPS > 70
- Abwesenheit der leptomeningealen Infiltration [2].
- MHM, wenn alle entfernt werden können [24].

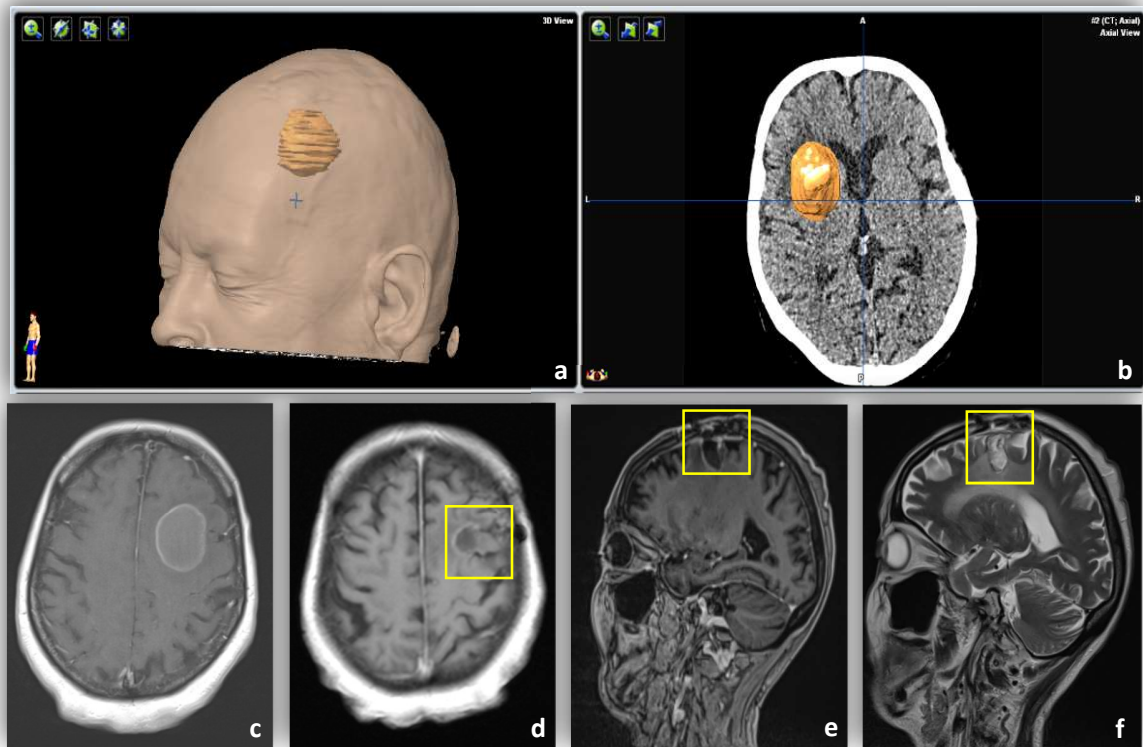


Abbildung 10: a) und b) Operative Planung mit der Neuronavigation einer EHM frontal links, c) präoperatives MRT des Schädels mit KM, d), e) und f) postoperatives MRT mit KM. Gelb: Resektionshöhle.

1.6.2 Fraktionierte Ganzhirnbestrahlung

Die GHB ist die Therapie der Wahl bei Patienten, bei denen eine alleinige lokale Therapie (wie z. B. Neurochirurgie, Stereotaktische Bestrahlung oder SRC) nicht geeignet ist (z. B. bei diffuser Metastasierung oder hoher Wahrscheinlichkeit von mikroskopischen Metastasen). Die GHB verbessert die MÜZ um circa 3 – 6 Monate, lindert Kopfschmerzsymptomatik, und kann Krampfanfälle verringern [2, 4]. Das gesamte Gehirn wird unter Einschluss der Schädelbasis mit Schonung von Augen und Pharynx bestrahlt. Die Bestrahlung mit 30 – 36 Gy in 3-Gy-Einzelfraktionen bei 5 Fraktionen pro Woche ist ein verbreitetes Verfahren [20]. Die DGN empfiehlt bei Patienten mit mehreren günstigen prognostischen Faktoren eine normfraktionierte Behandlung mit 5×2 -Gy-Fraktionen pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 36 – 44 Gy [20]. Diese Modalität kann neurotoxische Spätfolgen der Strahlentherapie reduzieren. Analog dazu spielt zur Schonung der Neurokognition heutzutage die Hippocampuschonung eine relevante Rolle. Häufige

Nebenwirkungen der Radiatio sind: Alopezie, Dermatitis, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Allerdings kann es auch bei dieser Behandlungsmethode zu Spätkomplikationen kommen, wie z.B. sog. „long-term“ neurokognitive Defizite. Tabelle 4 zeigt die unterschiedliche Strahlensensitivität der wichtigsten Tumorentitäten.

Tabelle 4: Strahlenempfindlichkeit der Hirnmetastasen nach Greenberg M.S.

Strahlenempfindlichkeit	Tumor
Strahlenempfindlich	<ul style="list-style-type: none"> • Kleinzelliges Bronchialkarzinom • Germinale Tumore • Lymphome und Leukämie • Multiples Myelom
Moderate Strahlenempfindlichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Mammakarzinom
Moderate Strahlenresistenz	<ul style="list-style-type: none"> • Kolonkarzinom • Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
Hohe Strahlenresistenz	<ul style="list-style-type: none"> • Schilddrüsenkarzinome • Nierenzellkarzinome • Malignes Melanom • Sarkome

Die Kriterien für die primäre GHB, laut der Leitlinien für die Diagnose und Therapie der HM der DGN [20] sind:

- multiple Hirnmetastasen (insbesondere bei weniger Chemotherapie-sensitiven Tumoren)
- ein bis vier HM, die nicht für eine Operation oder eine Radiochirurgie oder deren Kombination in Frage kommen
- solitäre und singuläre Metastasen bei inoperabler Lokalisation oder allgemeiner Inoperabilität oder progredienten extrazerebralen Metastasen, ggf. in Kombination mit der Radiochirurgie
- Lebenserwartung > 3 Monate
- ggf. in Kombination mit Chemotherapie bei kleinzelligem Bronchialkarzinom oder Keimzelltumoren

1.6.3 Postoperative Ganzhirnbestrahlung

Die adjuvante GHB wird nach lokaler Therapie bzw. nach einer Operation empfohlen [1, 2]. Der Grund dafür ist die Behandlung von mutmaßlichen verbliebenden Mikrometastasen. Die GHB kann eine effektive Kontrolle der Progression der Erkrankung erzielen und neurologische Defizite verbessern [20]. Eine mögliche Alternative ist die Bestrahlung des Tumorbetts. Diese Modalität wird in manchen Zentren zusammen mit der GHB eingesetzt.

1.6.4 Stereotaktische Radiochirurgie

Es handelt sich um einzelne stereotaktische hohe Strahlendosen, die mittels präzisionsaufgerüsteter konventioneller Linearbeschleuniger in einem bestimmten Strahlenfeld homogen appliziert werden (s.g. Gamma-Knife oder Cyber-Knife) [20]. Sie spielt eine wichtige Rolle bei der primären Behandlung von MHM und ungünstig lokalisierten einzelnen HM. Die SRC ermöglicht, dass eine hohe ablative Strahlungs-dosis an das Ziel abgegeben wird, während die Exposition des umgebenden normalen Gewebes gegenüber potenziell schädlicher Strahlung minimiert wird [20]. Sie kann mehrfach eingesetzt werden, auch an anderen Regionen mit neuen Tumormanifestationen. Die Bestrahlungsdosis ist volumenabhängig [20].

In Vergleich zur chirurgischen Entfernung, ist das Risiko für eine Nachblutung und eine Infektion verringert [2]. Die SRC stellt bei Patienten mit nicht operabel HM eine Alternative zur Operation dar [31]. Allerdings existiert aktuell keine prospektive, randomisierte Studie, die die SRC mit der mikrochirurgischen Entfernung vergleicht. Wobei retrospektive Analysen eine Gleichwertigkeit in Bezug auf die lokalen Kontrollraten nahelegen [56].

Laut der Leitlinien für die Diagnose und Therapie der HM der DGN sollte bei den folgenden klinischen Konstellationen somit die Radiochirurgie in Betracht gezogen werden [20]:

- singuläre oder solitäre zerebrale Metastase, guter Allgemeinzustand
- zwei bis vier Hirnmetastasen, < 2.5 cm, auch bei Rezidiven
- keine oder stabile (> 3 Monate) extrakranielle Tumormanifestationen

- kleine, tief gelegene Läsionen oder operativ nicht gut zugängliche Läsionen, z.B. Hirnstamm
- geringer raumfordernder Effekt (Durchmesser < 3 cm)
- Rezidivmetastase nach GHB oder nach Operation, internistische Komorbidität

Tabelle 5: Vergleich der Vor- und Nachteile zwischen mikrochirurgische Entfernung und SRC.

Mikrochirurgische Entfernung	Radiochirurgie
Vorteile	
<ul style="list-style-type: none"> • Histologische Sicherung • Rasche Besserung der Symptome (sofortiges Debulking) • Lebensrettendes Verfahren • Keine Limitationen bzgl. der Tumorgroße 	<ul style="list-style-type: none"> • Geeignet für tiefgelegene Läsionen • Ambulante Durchführbarkeit • Kurzer Krankenhausaufenthalt • Fehlen operativer Morbidität und Mortalität
Nachteile	
<ul style="list-style-type: none"> • Abhängig von Lokalisation der Läsion • Abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten • Postoperative Komplikationen 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht in allen Zentren angeboten • Auftreten einer Radionekrose (nach 2 Jahren bis zu 11%) • Nur für Tumoren bis 30 mm Durchmesser und weniger perifokales Ödem

1.6.5 Chemotherapie und Immuntherapie

Die medikamentöse Tumorthherapie kann in Kombination mit GHB oder SRC oder als alleinige Therapie eingesetzt werden. Die Ansprechrate ist variabel und nach Tumorentität verschieden [2]. Der Nutzen von molekular zielgerichteten Substanzen spielt eine zunehmend wichtige Rolle in der Behandlung von speziellen Tumorentitäten (wie z. B.: Nierenzellkarzinom, kolorektalem Karzinom, Leberzellkarzinom, HER2/neu- positives Mammakarzinom, nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome mit EGFR- oder EML4/ALK- Mutationen, malignen Melanomen mit BRAF-Mutationen) [20].

Die meisten Chemotherapeutika können jedoch die BHS nicht penetrieren und haben dadurch eine limitierte Wirkung bei der Behandlung von HM [2, 33].

Bisher wurden multiple Therapieoptionen in der Behandlung von MHM eingesetzt, um die Überlebenszeit zu verbessern. Die Resektion, die Bestrahlung, und zusätzlich die Chemo-, Immun- und Corticoid-Therapien wurden in multiplen klinischen Studien in den letzten Jahren untersucht [2, 20]. Allerdings bleiben die Empfehlungen und Leitlinien der Therapie von HM sehr heterogen, weswegen bislang kein standardisiertes Vorgehen bei der Behandlung von MHM etabliert wurde. Außerdem ist die Datenlage nicht ausreichend. Deshalb sind weitere, idealerweise multidisziplinäre, prospektive, multizentrische Studien notwendig.

2 Zielstellung

2.1 Primäres Ziel

Das primäre Ziel der vorliegenden Studie ist, die Untersuchung der MÜZ der Patienten mit HM, die zwischen 2006 und 2017 an der Universitätsklinik- und Poliklinik für Neurochirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg operiert wurden.

Durch die Auswertung der Patientendaten war das Ziel der Studie herauszufinden, wie die MÜZ der Patienten mit HM, insbesondere mit MHM nach der Operation ist, ob sie positiv oder negativ beeinflusst wird und dementsprechend feststellen, wann eine Operation bei Patienten mit HM indiziert ist, mit Berücksichtigung des gesamten klinischen Status und mit besonderem Blick auf den Patienten mit MHM.

2.2 Sekundäre Ziele

In Rahmen der sekundären Ziele der Arbeit soll untersucht nach unterschiedlichen klinischen Kriterien, wie Tumorgroße, Alter, Lokalisation der HM, die MÜZ begünstigen kann.

Des Weiteren möchten wir erfahren, wie sich die Entitäten unter- und miteinander hinsichtlich verschiedener Einflussfaktoren, wie die Anzahl von HM, unterscheiden.

Außerdem ist es wichtig, herauszufinden, ob nach der Operation von auch MHM eine Besserung der neurologischen Symptomatik erreicht und somit die Lebensqualität der Patienten verbessert werden kann.

Weitere sekundäre Ziele der Studie sind die Überprüfung unserer Mortalitäts-, Morbiditäts- und Komplikationsrate in Vergleich zur Literatur und anderen retrospektiven Studien sowie die Beurteilung der Qualität der Patientendokumentation in unserer Klinik.

3 Material und Methoden

3.1 Rekrutierung der Studienpopulation

Es handelt sich um eine retrospektive monozentrische Studie. Es wurden alle Patienten mit EHM und MHM eingeschlossen, die zwischen 2006 und 2017 an der Universitätsklinik- und Poliklinik für Neurochirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg operiert wurden.

3.2 Klinische Kriterien

Folgende Parameter wurden erhoben: Geschlecht, Alter, Alter bei der Operation, Sterbedatum, Überlebensdauer nach Operation in Monate, Anzahl der vorhandenen HM, Anzahl der operierten HM, Grunderkrankung und Histopathologie, Tumorgröße in Durchmesser (Größe der operierten MT) und neurologische Defizite.

Operationsindikationen waren: Gewebediagnose, neurologische Defizite, Umgebungsödem, Hydrocephalus und intratumorale Einblutung.

Die Daten der MÜZ werden in Monaten dargestellt. Es erfolgte die Einteilung der MÜZ in Quartile mit einem medianen Wert. Die maximale- und minimale Anzahl der Monate in Bezug auf MÜZ wird ebenfalls berücksichtigt. Die Werte werden zwischen den verschiedenen Patientengruppen analysiert und danach verglichen.

Der Anzahl der Metastasen wurden mittels CT- oder MRT des Schädels diagnostiziert. Bei zwei Patienten wurde nur ein Schädel-CT mit KM durchgeführt, da ein MRT kontraindiziert war (Herzschrittmacher). Das Hauptziel der Operation war die komplette Resektion der HM. Postoperative MRT- Untersuchungen wurden nicht routinemäßig durchgeführt.

3.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte aus verschiedenen Quellen: Patientenakten bzw. Arztbriefe, Operationsberichte, Bildgebung (MRT- und CT-Untersuchungen), elektronische Patientendaten aus ORBIS ®. Die Daten wurden entsprechend anonymisiert.

Nach Sichtung der vorliegenden Quellen, zeigte sich, dass einige wichtige klinische Kriterien wie z. B. der systemische (extrakranielle) Status der Grunderkrankung, der neurologischen Status der Patienten prä- und postoperativ, die Kategorisierung nach KPS, die Besserung der präoperativen neurologischen Defizite, die weitere strahlentherapeutische- und onkologische Behandlung, und das Ausmaß der chirurgischen Resektion usw. nicht bei allen Patienten dokumentiert worden waren. Daher konnten die entsprechende Eingliederung aller Patienten in die RPA Klassen und den GPA Score nicht erfolgen.

In Rahmen der Recherche erfolgte auch eine direkte Kontaktaufnahme mit den behandelnden Hausärzten. Es wurde ein personalisiertes Schreiben an die Kollegen versandt. Ein Exemplar des Schreibens befindet sich in den Anlagen. Eine weitere Limitation war das Fehlen von regelmäßigen Nachkontrollen der operierten Patienten in unserer neurochirurgischen Ambulanz.

3.4 Einteilung der Patientengruppen

Die Patienten wurden zunächst in drei Gruppen eingeteilt:

- *Gruppe 1*: Patienten mit einer EHM, operiert (n= 78).
- *Gruppe 2*: Patienten mit MHM (> als 2 Tumormanifestationen), davon nur einer HM operiert (n= 47).
- *Gruppe 3*: Patienten mit MHM, davon mehrere (ab 2 Tumormanifestationen) operiert (n=15).

Da in der Gruppe 3 nur 15 Patienten waren, erfolgte für die weitere statistische Auswertung eine Fusion der Gruppen 2 + 3.

- *Gruppe 2 + 3* (n= 62): operierte Patienten mit MHM, davon mindestens eine HM operiert.

Nach der Aufteilung der Patienten in o.g. drei Gruppen erfolgte zusätzlich eine Klassifizierung nach Lage der HM in drei Kategorien: supra-, infratentoriell oder beide Lokalisationen. Diese Einteilung bezog sich auf die operierten HM.

3.5 Einteilung nach Entität

Die MÜZ von Patienten mit EHM und MHM wurde unter Berücksichtigung der Tumorentitäten ermittelt. Die Besserung der neurologischen Defizite nach der Operation, die Mortalität und die Morbidität wurde ebenso evaluiert und mit einander- und untereinander verglichen. Tabelle 6 zeigt die Anzahl der Patienten pro Tumorentität.

Tabelle 6 zeigt die Einteilung des gesamten Patientenkollektivs bzgl. der Tumorentität, in absteigender Folge. Unter *unklaren Primarius* wurden *multiplen Entitäten wie z. B.* mäßig differenziertes Karzinom, konventionelles Adenokarzinom umfasst. Unter anderen Karzinomen wurden ebenfalls Keimzell Tumoren, Hodenkarzinom, Thymuskarzinom und Schilddrüsenkarzinom zusammengefasst.

Tabelle 6: Einteilung nach Entität.

Tumorentität	n=
Bronchialkarzinom	30
Malignes Melanom	19
Mammakarzinom	18
Unklarer Primarius	16
Andere Karzinome	11
Karzinome des Magen-Darm-Trakts	9
Nierenzellkarzinom	6
Ovarial-, Tuben- und Endometrium-Ca.	5

3.6 Auswertung

Die metrischen Parameter wie Alter, Anzahl der Metastasen und Tumorgröße in Durchmesser wurden aufgeteilt, um eine praktikable Auswertung zu ermöglichen. Das Alter wurde in Jahren dargestellt. Der Anzahl der Metastasen wurden in zwei Kategorien eingeteilt: solitäre/singuläre HM bzw. EHM und MHM ab zwei Tumormanifestationen. Die ÜZ wurde als Zeitraum zwischen der Operation und dem Todesdatum definiert. Die MÜZ wurde in Monaten angegeben. Die Tumorgröße bezieht sich nur auf die operierten Metastasen. In der Gruppe 3 wurden für die statistische Auswertung die Durchmesser der größten resezierten HM verwendet (Tab. 7).

Die neurologischen Defizite wurden folgendermaßen eingruppiert: sensible (wie z. B. Hypästhesie, Dysästhesie, etc.), motorische (Paresen), Sprachstörungen, Ataxie, Gangstörung, Hydrocephalus, epileptische Anfälle, organisches Psychosyndrom (wie z. B. Delir) und andere (Antriebsminderung, Verwirrtheit, Desorientierung oder kognitive Defizite). Tabelle 7 zeigt einen Überblick über die Patientenpopulation.

3.7 Statistische Methoden

Baseline-Daten wurden je nach Art und Skalierung der Daten statistisch ausgewertet. Gruppenunterschiede in Alter und Tumorgröße wurden mittels t-Tests evaluiert. Für die Untersuchung von Häufigkeitsunterschieden bezüglich Ätiologie und Auftreten von neurologischen Defiziten wurde Chi-Quadrat-Tests bzw. bei Zellenbelegungen unter 20% der exakte Test nach Fisher eingesetzt.

Überlebenszeiten nach der Operation wurden mittels Kaplan-Meier- und Cox-Regressionsanalysen untersucht. Alle Analysen wurden mit R (Version 3.6.1) [54] und R Studio (Version 1.2.5001) durchgeführt [55].

3.8 Weitere angewendete Methode zur Datenerhebung

Um die Datenerhebung zu vervollständigen, wurden zusätzlich die zuständigen Hausärzte schriftlich kontaktiert.

Folgende klinisch relevante Fragen wurden gestellt:

- 1) Ist der Patient*in noch am Leben?
- 2) Wann ist der Patient*in verstorben?
- 3) Bestehen ergänzende onkologische Befunde nach der neurochirurgischen Operation bzgl. der aktuellen systemischen Status der Grunderkrankung?

3.9 Einhaltung der ethischen Richtlinien

Diese Studie wurde von der zuständigen Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit Bearbeitungsnummer: 2020-175 4616-13 in Rahmen unseres Forschungsvorhabens der anonymisierten Datenauswertung geprüft. Es wurden keine berufsrechtlichen oder ethischen Bedenken erhoben.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Vom 01.01.2006 bis 31.12.2017 wurden 140 operierte Patienten mit HM erfasst und ausgewertet. Wegen fehlender Daten (z. B. Sterbedatum, Überlebensdauer nach Operation in Monate, etc.) konnten 26 Patienten nicht ausgewertet werden. Die Gesamtzahl der auswertbaren Patienten betrug somit 114, davon waren 57 Frauen und 57 Männer. 70 Patienten litten an EHM und 44 Patienten MHM. In der EHM-Gruppe waren 36 Männer und 34 Frauen; in der MHM-Gruppe (Gruppe 2 + 3) waren 23 Frauen und 21 Männer. Gruppe 1 war signifikant älter als Gruppe 2 + 3 ($p=0,046$, Tab. 7). Ein Flow-Chart wird in der Abb. 1 dargestellt. Ein signifikanter Unterschied zwischen Geschlechtern wurde nicht beobachtet (Tab. 7)(Abb. 11).

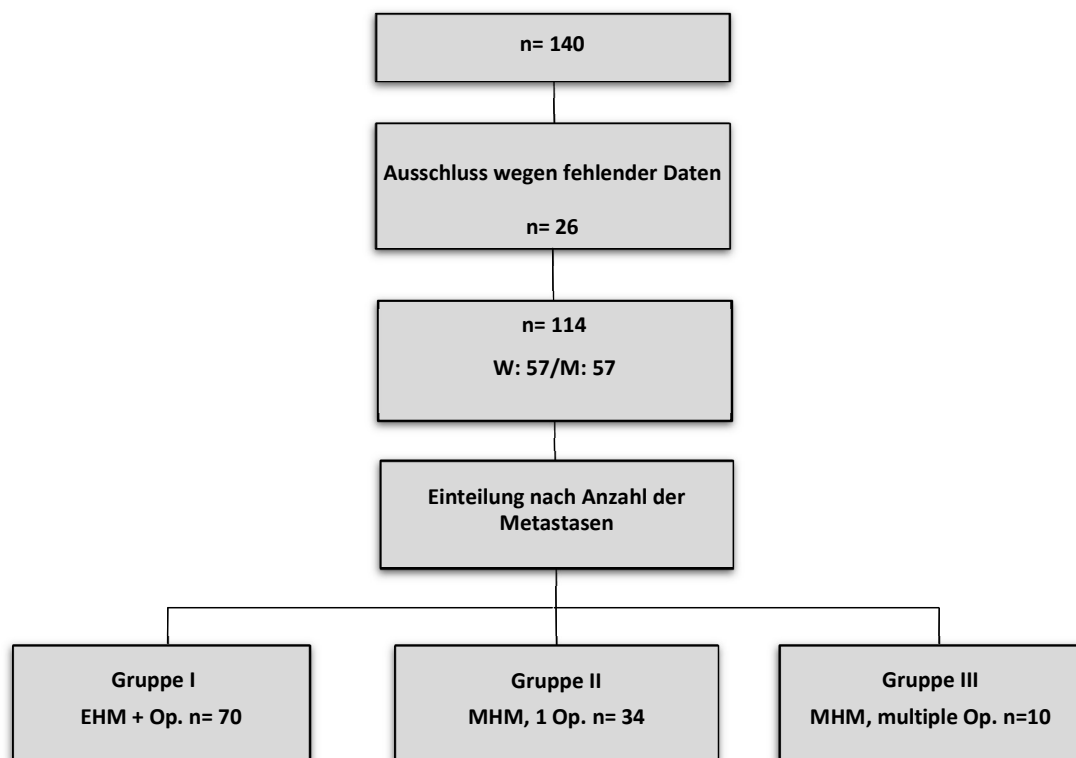


Abbildung 11: Flow-Chart der untersuchten Patienten.

Die Einteilung nach Patientengruppe erfolgt folgendermaßen: Die Gruppe 1 (EHM, operiert) umfasste 70, die Gruppe 2 (MHM ab zwei Tumormanifestationen, davon nur eine HM operiert) 34 und die Gruppe 3 (MHM, davon ab zwei Tumormanifestationen operiert) 10 Patienten. Für die fusionierte Gruppe 2 + 3 betrug die Patientenzahl somit 44 (Abb. 11-12).

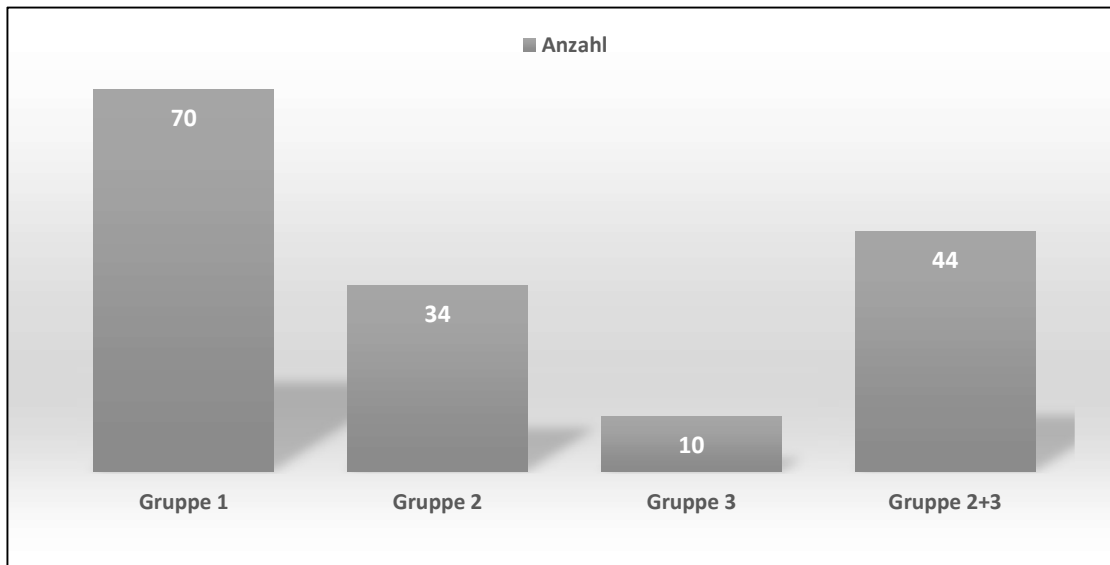


Abbildung 12: Einteilung nach Patientengruppe.

4.2 Einteilung nach der Lokalisation der HM

Die Einteilung der HM nach Lokalisation erfolgt in folgende Kategorien: supratentoriell, infratentoriell und beide Lokalisationen. In der Gruppe 1 (EHM) wurden 50 supra- und 20 infratentorielle HM festgestellt, in der Gruppe 2 (MHM, eine Operation) fanden sich 24 supra- und 10 infratentorielle HM und in der Gruppe 3 (MHM, zwei Operationen) wurden vier supratentorielle MHM, drei infratentorielle MHM und bei drei Patienten sowohl supra- als auch infratentorielle HM beobachtet. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

4.3 Baseline Data

Tabelle 7: Baseline Data der untersuchten Patienten (n= 114).

		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 2 + 3	G. 1 vs. 2+3	G. 1 vs. 2	Test
n		70	34	10	44			
Alter (Jahre)		62,6 (+ 11,8)	58,3 (+ 13,3)	55,4 (+ 14,1)	57,7(+ 13,4)	0,046	0,113	t-test
Weiblich		34 (48,6%)	17 (50%)	6 (60%)	23 (52.3%)	0,847	1	Chi-Quadrat
Lokalisation		Supratentoriell 50 Infratentoriell 20	Supratentoriell 124 Infratentoriell 10	Supratentoriell 4 Infratentoriell 3 beides 3	Supratentoriell 74 Infratentoriell 33 beides 3	0,747	0,929	Chi-Quadrat
TumorgroÙe (cm)		3,7 (+ 1,6)	3,0 (+ 1,6)	3,7 (+ 2,6)	3,2 (+ 1,8)	0,108	0,036	t-test
Ätiologie	Bronchial	20	10	0	10	0,521	1	Fisher Test
	Mamma	13	3	2	5	0,43	0,254	Fisher Test
	Mal. Melanom	7	7	5	12	0,021	0,219	Fisher Test
	Nieren	2	3	1	4	0,203	0,327	Fisher Test
	MDT	6	3	0	3	1	1	Fisher Test
	 Tuben, ovarial, Endometrium- Ca.	5	0	0	0	1	1	Fisher Test
	Unklarer Primarius.	10	5	1	6	0,155	0,17	Fisher Test
	Andere- Ca.	7	3	1	4	1	1	Fisher Test
Neurol. Defizit	motorisch	20	11	1	12	1	0,82	Fisher Test
	sensibel	10	2	2	4	0,561	0,329	Fisher Test
	Sprachstörung	16	4	1	5	0,143	0,288	Fisher Test
	Ataxie, Gangsstörung	8	10	2	12	0,043	0,029	Fisher Test
	Hydrozephalus	15	5	1	6	0,332	0,597	Fisher Test
	Epilepsie	5	4	1	5	0,505	0,47	Fisher Test
	HOPS	2	2	0	2	0,639	0,595	Fisher Test
	Andere	6	1	2	3	1	0,422	Fisher Test

4.4 Einteilung nach Entität und Anzahl der HM

Die Aufteilung nach Entität und Art von HM in den verschiedenen Gruppen wird in der Abbildung 3 und der Tabelle 8 gezeigt.

Das Bronchialkarzinom war für 26,3 % der gesamten HM, 28,5 % der EHM und 22,7 % der MHM verantwortlich. Das maligne Melanom machte 6,1 % der HM, 10 % der EHM und 27,2 % der MHM aus. Bei dieser Entität wurden signifikant mehr MHM festgestellt ($p = 0,025$). Das Mammakarzinom verursachte 8,7% der HN, 18 % der EHM und 11,3 % der MHM. Die Karzinome des MDTs waren für 7,8 % der HM, 8,5 % der EHM und 6,8 % der MHM verantwortlich. Das Nierenzellkarzinom umfasste 5,2 % der gesammelten HM, 2,8 % der EHM und 9 % der MHM. Der Anzahl bei den Patienten mit Ovarial-Tuben- und Endometrium Karzinome betrug 4,3 % der gesamten HM, 7,1 % der EHM. MHM wurden beim Ovarial-Tuben- und Endometrium Karzinom in unserer Serie nicht beobachtet. Der unklare Primarius war für 14 % der HM, 14,2 % der EHM und 13,6 % der MHM verantwortlich. Andere Karzinome produzierten 9,6 % der gesamten HM, 10 % der EHM und 9 % der MHM. (Tab. 8 und 9) (Abb. 13).

Tabelle 8: Einteilung nach Entität in den verschiedenen Patientengruppen.

Entität	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 2+3
Bronchialkarzinom	20	10	0	10
Mammakarzinom	13	3	2	5
Malignes Melanom	7	7	5	12
Nierenzellkarzinom	2	3	1	4
Karzinome des MDTs	6	3	0	3

Die Tabelle 9 zeigt die Aufteilung der Patienten nach Anzahl und Entität in die verschiedenen Gruppen. In der Abbildung 3 wird die Aufteilung nach Gruppen der häufigsten Tumorentität gezeigt.

Tabelle 9: Einteilung nach Entität in den verschiedenen Patientengruppen.

Entität	Gesamte HM	EHM	MHM
Bronchialkarzinom	26,3 %	28,5%	22,7%
Malignes Melanom	6,1%	10%	27,2%
Mammakarzinom	8,7%	18%	11,3%
Karzinome der MDT	7,8%	8,5%	6,8%
Nierenzellkarzinom	5,2%	2,8%	9%
Gynäkologische Karzinome	4,3%	7,1%	0%
Unklarer Primarius	14%	14,2%	13,6%
Andere Karzinome	9,6%	10%	9%

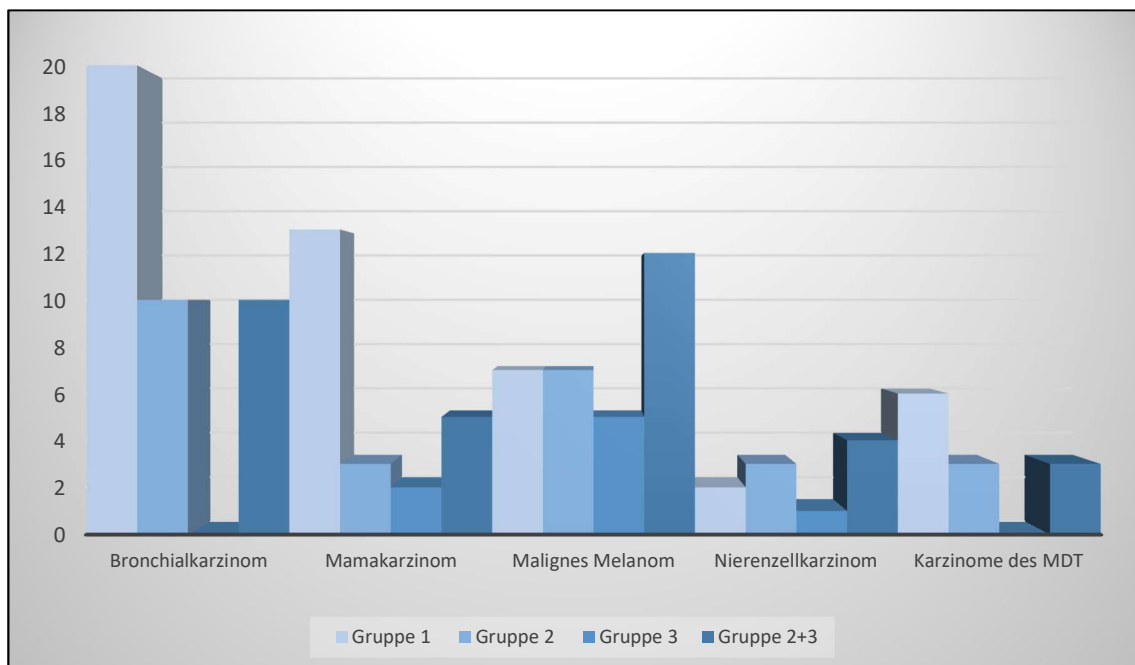


Abbildung 13: Aufteilung der häufigsten Tumorentitäten nach Gruppen.

4.5 Beschreibung über Alter und Tumorgroße

Der mittlere Alter betrug 62,6 Jahre bei Patienten mit EHM und 57,7 Jahre bei Patienten mit MHM (Gruppe 2 + 3). Die Gruppe 1 war signifikant älter als Gruppe 2 + 3 (**p= 0,046, T-Test**). In Bezug auf die Tumorgroße, zeigten Patienten mit EHM einem Tumordurchmesser von 3,7 cm (+/- 1,6 cm), bei der Gruppe 2: 2,3 cm (1,6 +/- cm); bei der Gruppe 3: 3,7 cm (+/- 2,6 cm) und bei der Gruppe 2 + 3 lag sie bei 3,2 (+/- 1,8 cm). Hinsichtlich der Tumorgroße hatten die Patienten der Gruppe 1 vs. Gruppe 2 + 3 größeren Tumoren (**p= 0,036, T-Test**).

4.6 Aufteilung nach medianer Überlebenszeit und Patientengruppen

Bezüglich der MÜZ, lagen die MÜZ bei der Gruppe 1 (n= 70) bei 8,5 Monaten, bei der Gruppe 2 (n= 34) bei 8,5 Monaten, bei der Gruppe 3 (n= 10) bei 6,5 Monaten und bei der Gruppe 2 + 3 (n= 44) bei 8 Monaten. Es gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p= 0,91$, Cox-Regression) (Abb. 14 und 15).

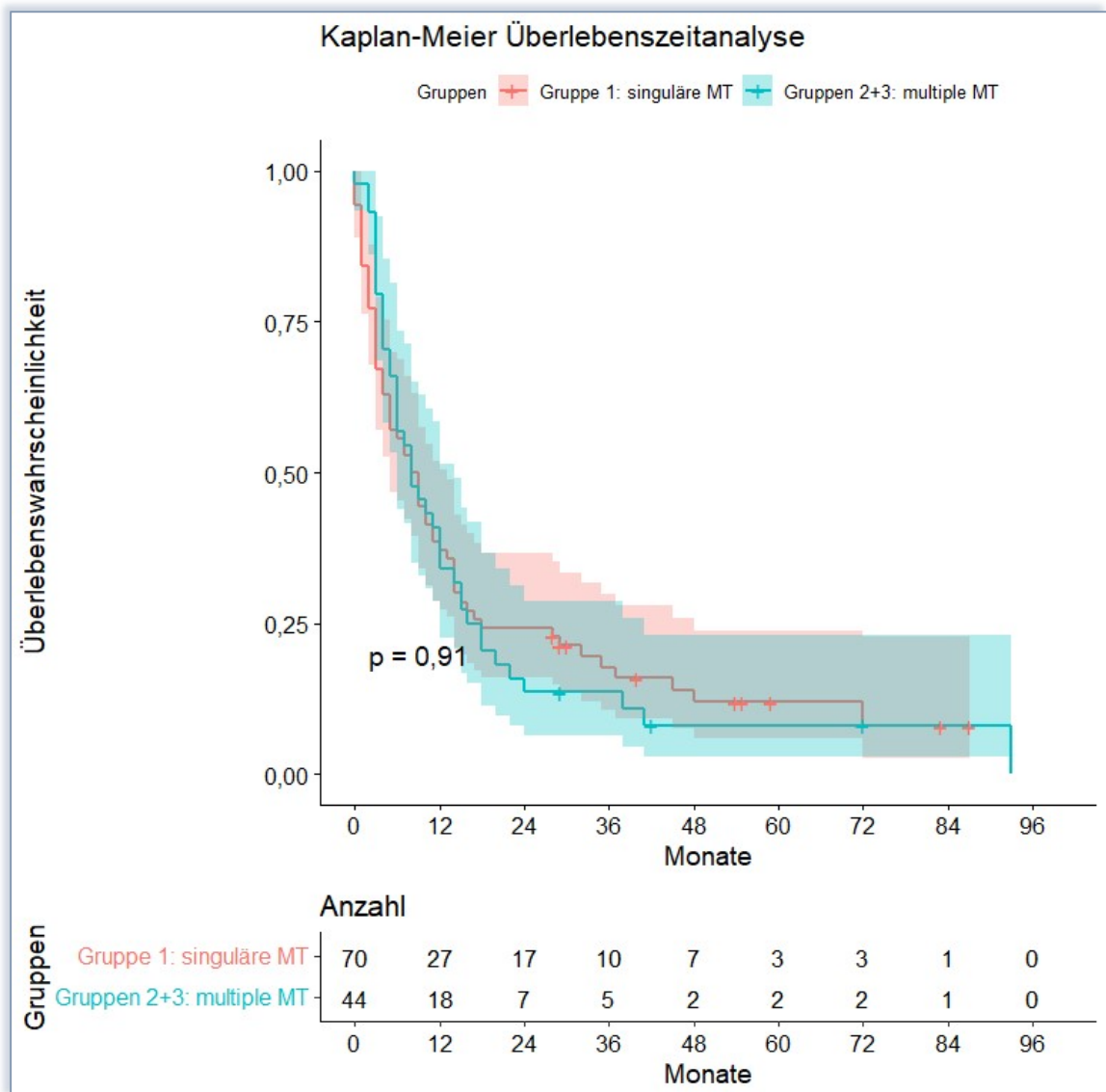


Abbildung 14: Kaplan-Meier Überlebenskurve zwischen den Gruppe 1 vs. Gruppe 2 + 3.

In der Abbildung 3 wird die Kaplan-Meier Überlebenskurve der drei Patientengruppen gezeigt. In der Zusammenschau zeigte sich eine deutliche Verminderung der MÜZ (6,5 Monate) bei der Gruppe 3 (n= 10). Diese Patienten verstarben alle innerhalb von 2 Jahren. (Abb. 15)

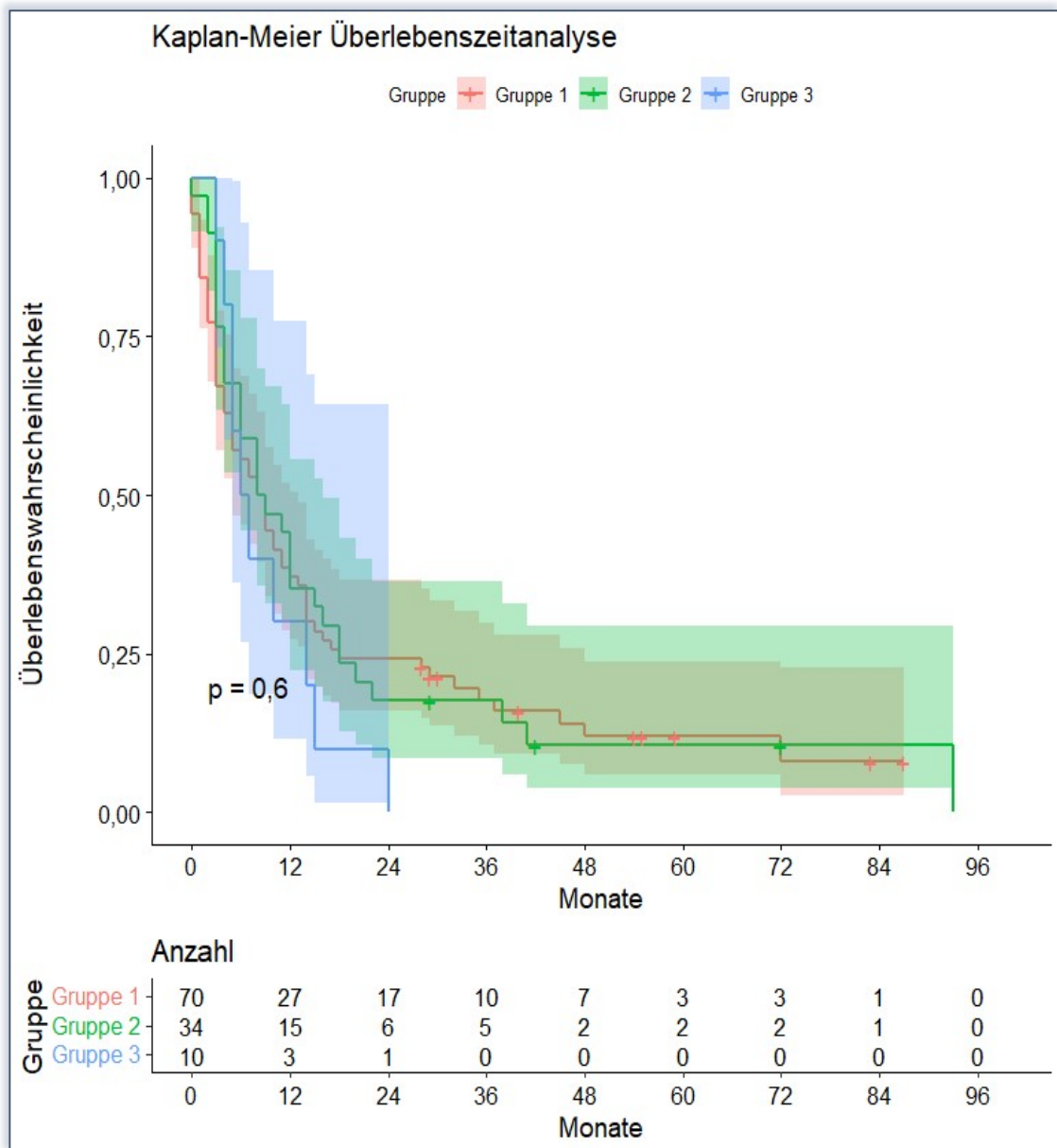


Abbildung 15: Kaplan-Meier Überlebenskurve zwischen den Gruppe 1, 2 und 3.

4.7 Entitätsanalyse

In den folgenden Abbildungen werden Kaplan-Meier Überlebenskurven der häufigsten Entitäten mit respektiver Aufteilung nach Patientengruppen und Anzahl der MT gezeigt. (Abb. 16-19)

4.7.1 Bronchialkarzinom

Bei den Patienten mit Bronchialkarzinom (n= 30) wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der MÜZ (12 Monate) zwischen den Gruppe 1 und Gruppe 2 + 3. (p= 0,53) nachgewiesen (Abb. 16). In Bezug auf das gesamte Überleben leben diese Patienten länger als die Patienten mit anderen Entitäten.

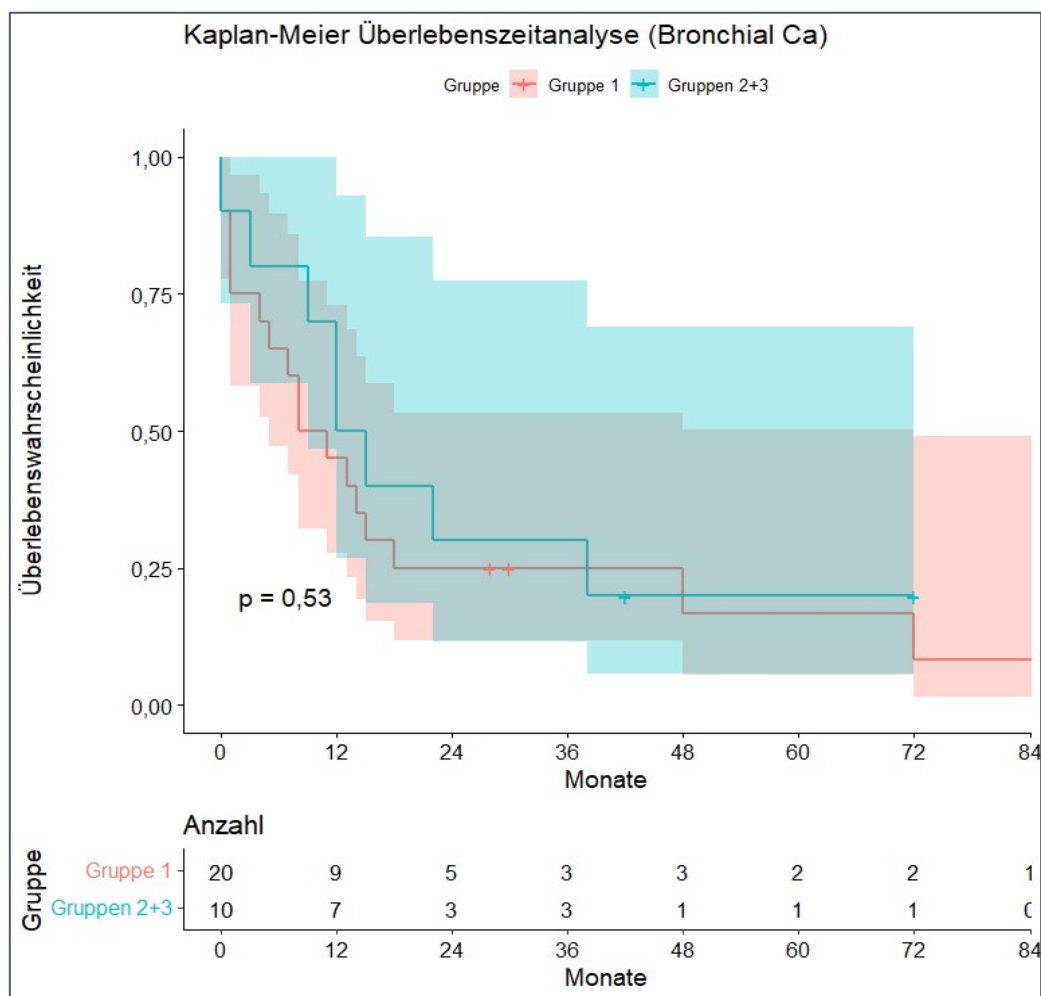


Abbildung 16: Kaplan-Meier Überlebenskurve der Patienten mit Bronchialkarzinomen mit einzelnen- und multiplen HM.

4.7.2 Mammakarzinom

Bei Patienten mit Mammakarzinom (n=18) betrug die MÜZ 9,5 Monate (min. 1 und max. 59 Monate). Alle Patienten mit MHM (n= 5) verstarben innerhalb des ersten Jahres. Es bestand keine statistische Signifikanz zwischen der Patientengruppen (p= 0,21) (Abb. 17).

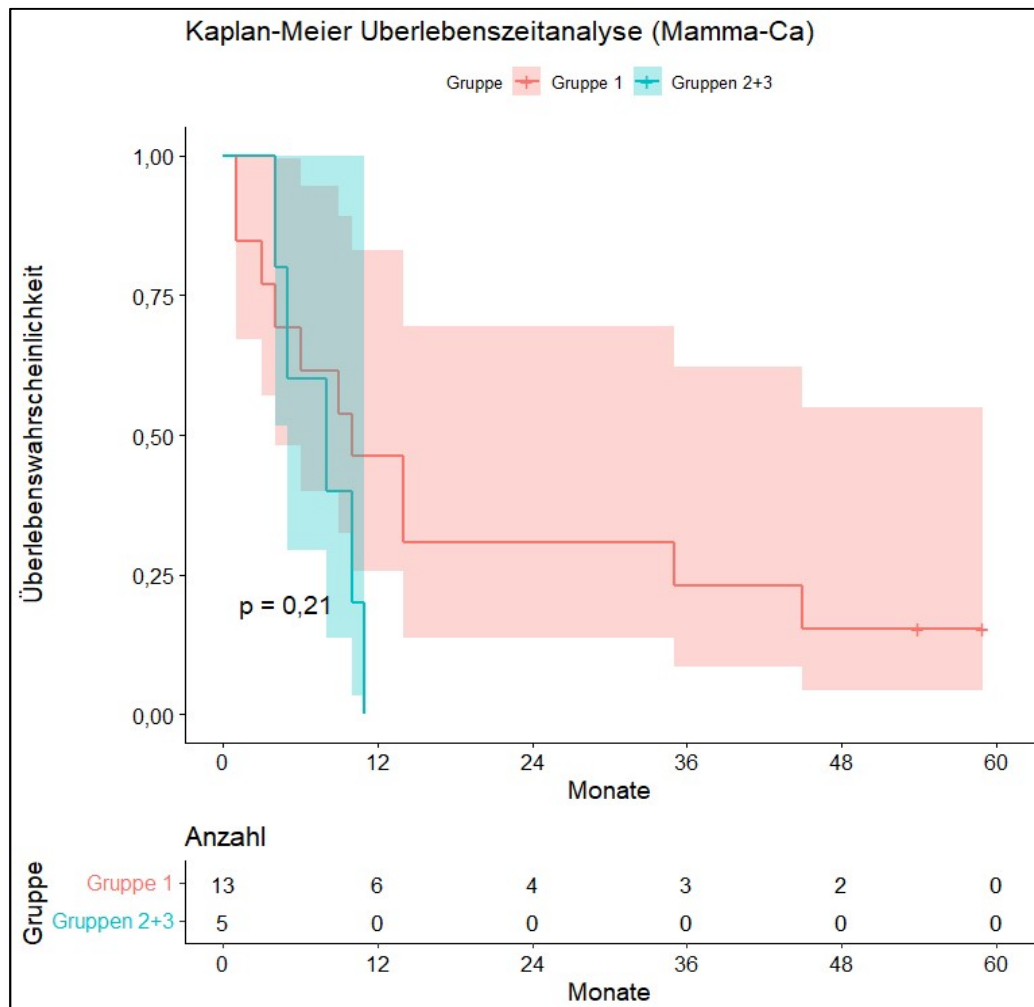


Abbildung 17: Kaplan-Meier Überlebenskurve der Patienten mit Mammakarzinom mit einzelnen- und multiplen HM.

4.7.3 Nierenzellkarzinome

Bei den Patienten mit Nierenzellkarzinome (n= 6) lag die MÜZ bei 11,5 Monaten (min. 5 und max. 28 Monate). Es bestand keine statistische Signifikanz zwischen der Patientengruppen (p= 0,55) (Abb. 19).

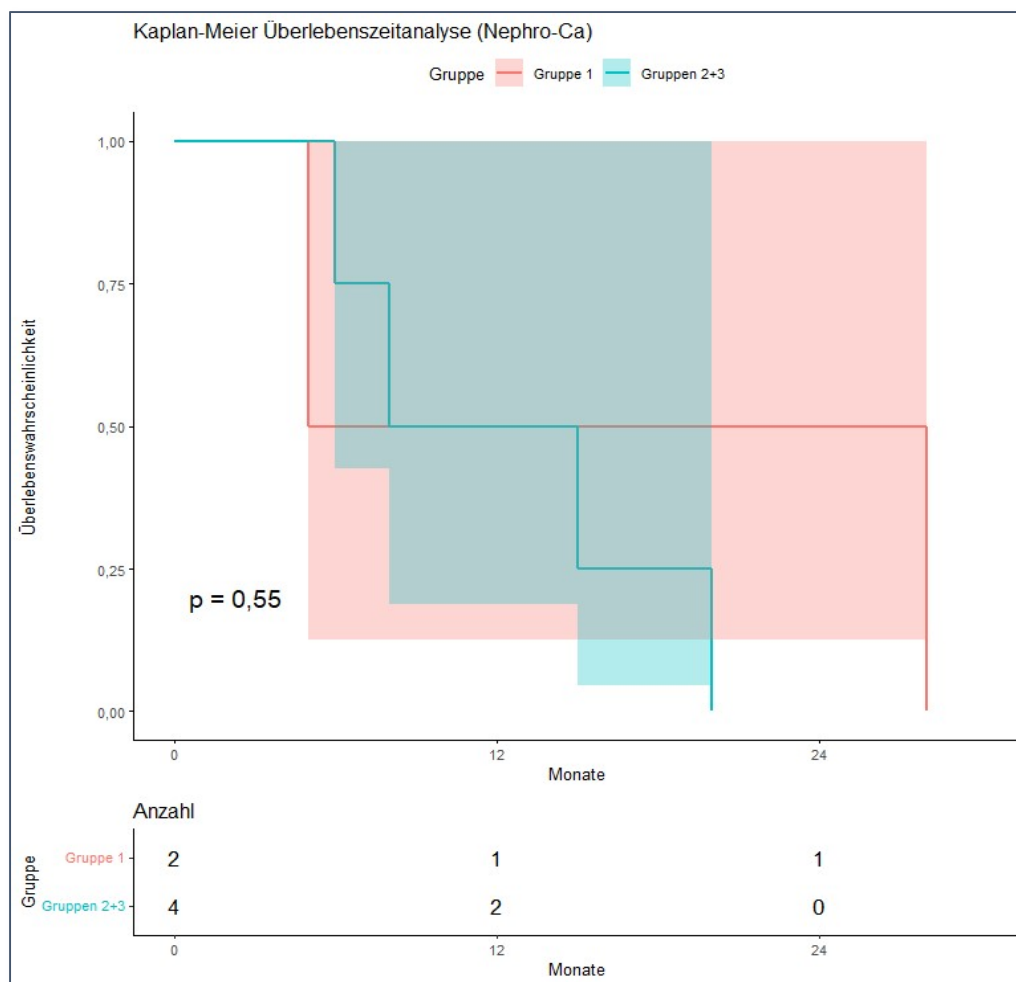


Abbildung 18: Kaplan-Meier Überlebenskurve der Patienten mit Nierenzellkarzinome mit einzelnen und multiplen HM.

4.7.4 Malignes Melanom

Bei den malignen Melanom Patienten (n= 19) lag die MÜZ bei 6 Monate (min. 2 und max. 93 Monate) (p= 0,71). Bei dieser Entität wurden signifikant mehr MHM (n= 12) (**p = 0,025, Tab. 7**) beobachtet. Es bestand keine statistische Signifikanz zwischen der Patientengruppen (p= 0,73) (Abb. 19).

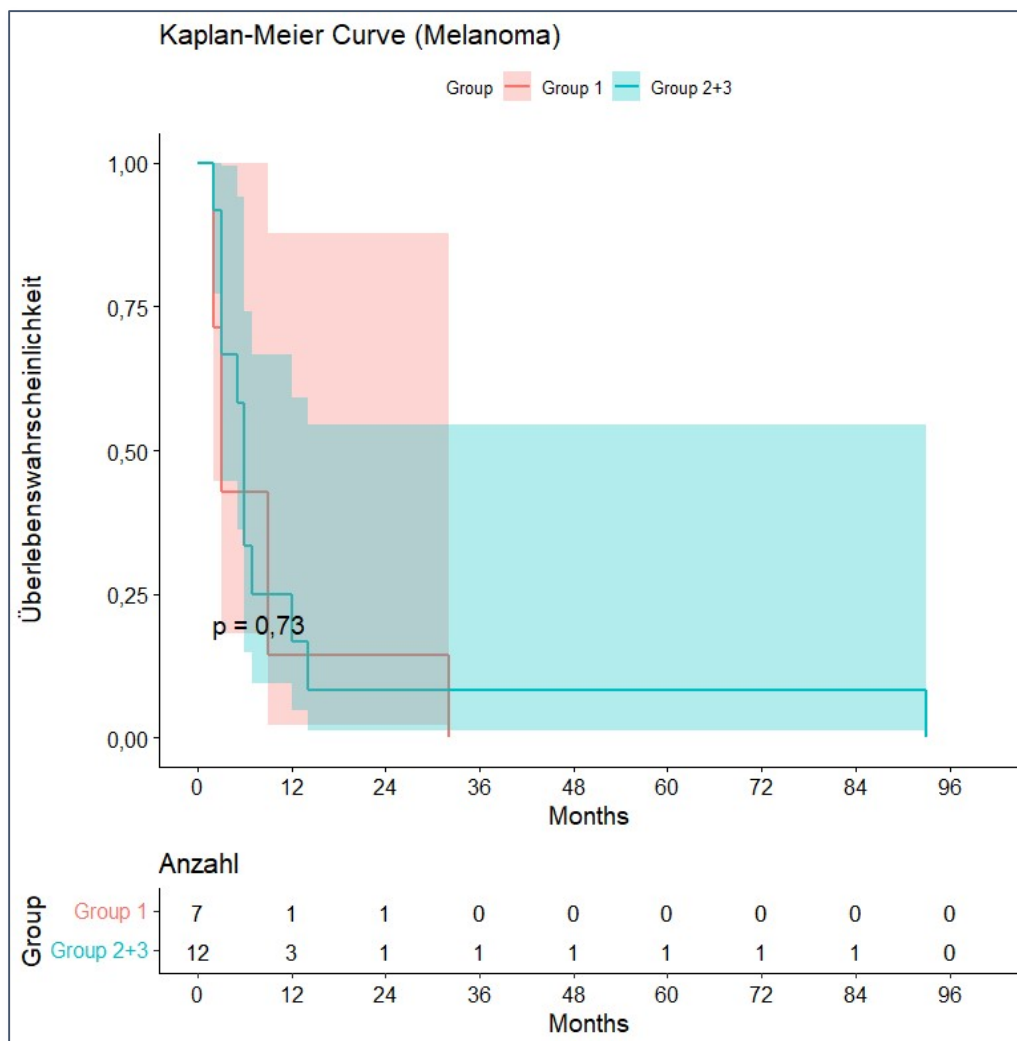


Abbildung 19: Kaplan-Meier Überlebenskurve der Patienten mit malignem Melanom mit einzelnen- und multiplen HM.

4.8 Zusammenfassung der medianen Überlebenszeit der häufigsten Entitäten

Nach Berücksichtigung der Entitätsanalyse beobachteten wir die längste MÜZ mit 12 Monaten bei den Patienten mit Bronchialkarzinomen. Für die anderen untersuchten Entitäten wurden folgende MÜZ festgestellt: Nierenzellkarzinom 11,5 Monate, Mammakarzinom 9,5 Monate, Karzinome des GITs 8 Monate und malignem Melanom mit 6 Monate (Tab. 10).

Tabelle 10: Zusammenfassung der medianen Überlebenszeit zwischen den häufigen Entitäten.

Gruppe	n	Median	1. Quartile	3. Quartile	Min	Max
Gruppe 1	70	<u>8,5</u>	3	17,75	0	87
Gruppe 2	34	<u>8,5</u>	4	18	0	93
Gruppe 3	10	<u>6,5</u>	5	13	3	24
Gruppe 2 + 3	44	<u>8</u>	4	16,5	0	93
Malignes Melanom	19	6	3	9	2	93
Mammakarzinom	18	9,5	4,25	14	1	59
Bronchialkarzinom	30	12	4,25	26,5	0	87
Nierenzellkarzinom	6	11,5	6,5	18,75	5	28
Karzinome des MDTs	9	8	3	12	0	40
Andere Karzinome	16	4,5	3	11,5	1	41
Unklarer Primarius	11	14	3	29	0	83

4.9 Vergleich der MÜZ zwischen den einzelnen Entitäten

Bei der nachgewiesenen längeren MÜZ bei Patienten mit Bronchialkarzinom führten wir eine exploratorische Subgruppenanalyse durch, in welcher die Patienten mit Bronchialkarzinom mit anderen häufigen Entitäten verglichen wurden (Abb. 12-22).

4.9.1 Bronchialkarzinom vs. Mammakarzinom

Im Entitätsvergleich werden alle Patienten mit Bronchialkarzinom und Mammakarzinom (EHM + MHM) untersucht. Die Patienten mit Bronchialkarzinom zeigten eine längere MÜZ in Vergleich zu dem Mammakarzinom. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,049$) (Abb. 20).

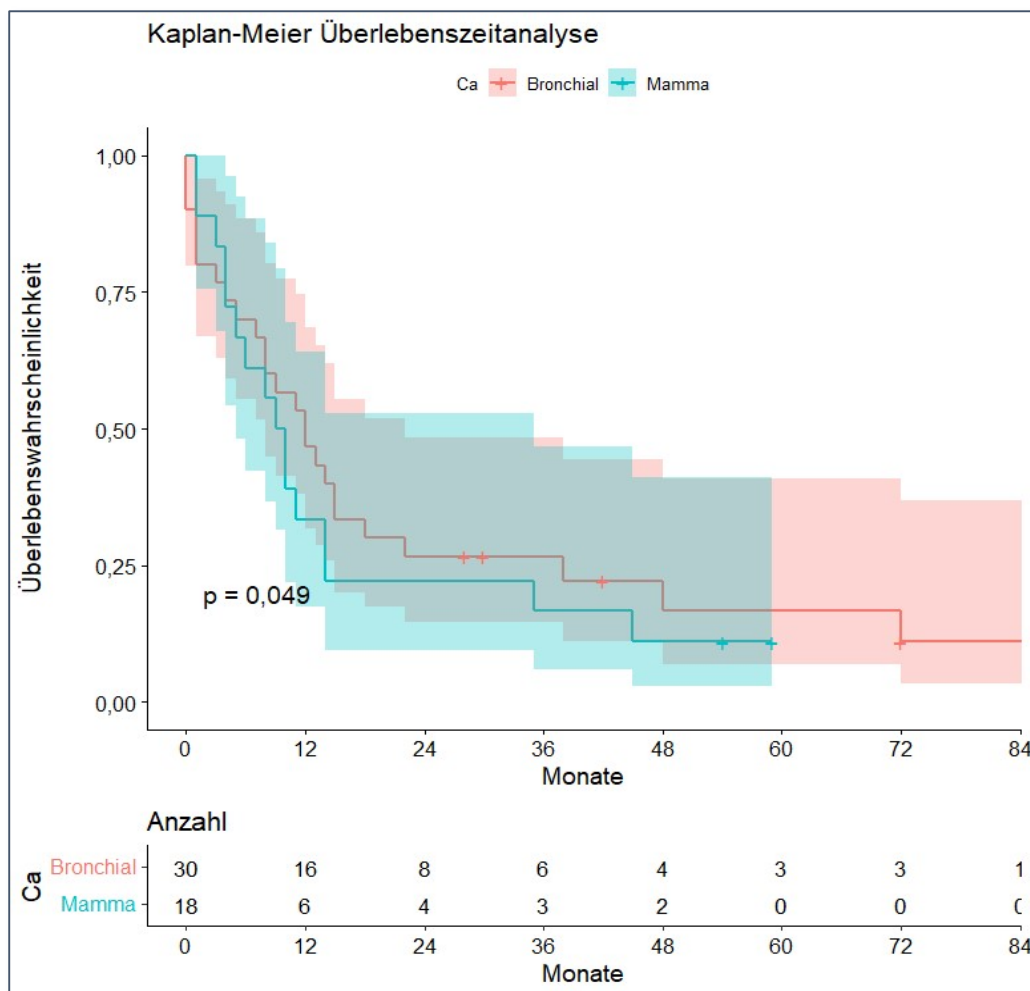


Abbildung 20: Kaplan-Meier Überlebenskurve des Entitätsvergleiches (alle Gruppen) zwischen Mamma- und Bronchialkarzinom.

Entitätsvergleich: MHM von Bronchialkarzinom vs. Mammakarzinom

Abbildung 19 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurve der Patienten mit MHM des Mamma- und Bronchialkarzinoms. Das Bronchialkarzinom zeigte einen signifikanten Unterschied bzgl. der MÜZ in Vergleich zu dem Mammakarzinom ($p=0,026$) (Abb.21).

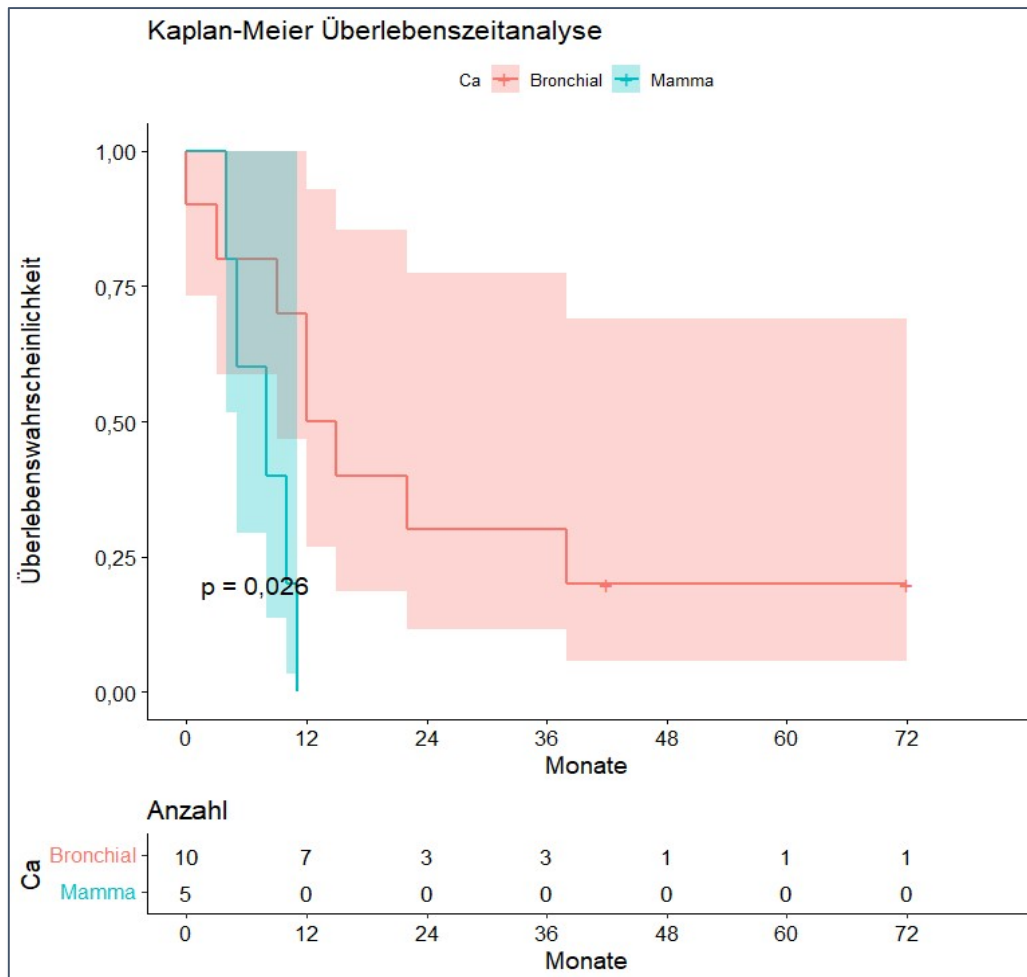


Abbildung 21: Kaplan-Meier Überlebenskurve des Entitätsvergleich zwischen Patienten Mamma- und Bronchialkarzinom (Gruppe 2 + 3) mit MHM.

4.9.2 Bronchialkarzinom vs. malignes Melanom

Beim Vergleich aller Patienten mit den o. g. Entitäten zeigte das Bronchialkarzinom eine tendenziell kürzere MÜZ in Vergleich zu den malignem Melanom Patienten. Allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant ($p= 0,057$) (Abb. 22).

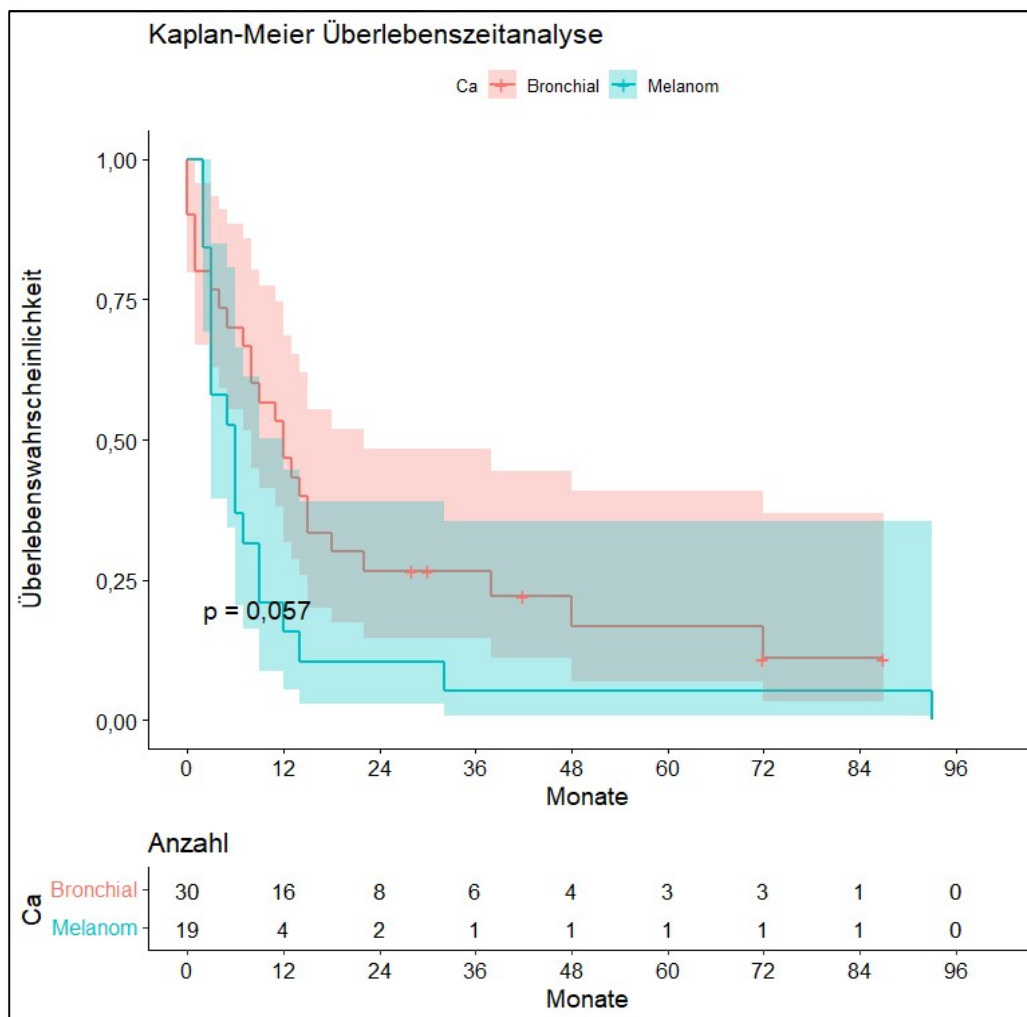


Abbildung 22: Kaplan-Meier Überlebenskurve zwischen Patienten mit Bronchialkarzinom und malignem Melanom.

4.10 Verlaufsbeurteilung präoperativer neurologischer Defizite

Hinsichtlich des prä- und postoperativen neurologischen Status der evaluierten Patienten (n= 114) konnten nur 57 Patienten (50 %) ausgewertet werden, da bei den anderen 57 Patienten der prä- und postoperative neurologische Status nicht retrospektiv erhoben werden konnte.

Bei Patienten der Gruppe 1 zeigte sich eine postoperative Besserung der neurologischen Defizite in 97 %, bei der Gruppe 2 in 88 %, bei der Gruppe 3 in 86 % und bei der Gruppe 2 + 3 in 87 % der Fälle. Bei der Gruppe 3, wurde eine klinische Besserung bei 7 Patienten beobachtet (Tab. 11).

Tabelle 11: Besserung der bekannten neurologischen Defizite nach der Operation.

Gruppe	Bekannter prä- und post-OP neurologischer Status	Verbessert	Nicht verbessert
Gruppe 1	34	97%	3%
Gruppe 2	16	88%	12%
Gruppe 3	7	86%	14%
Gruppe 2+3	23	87%	13%

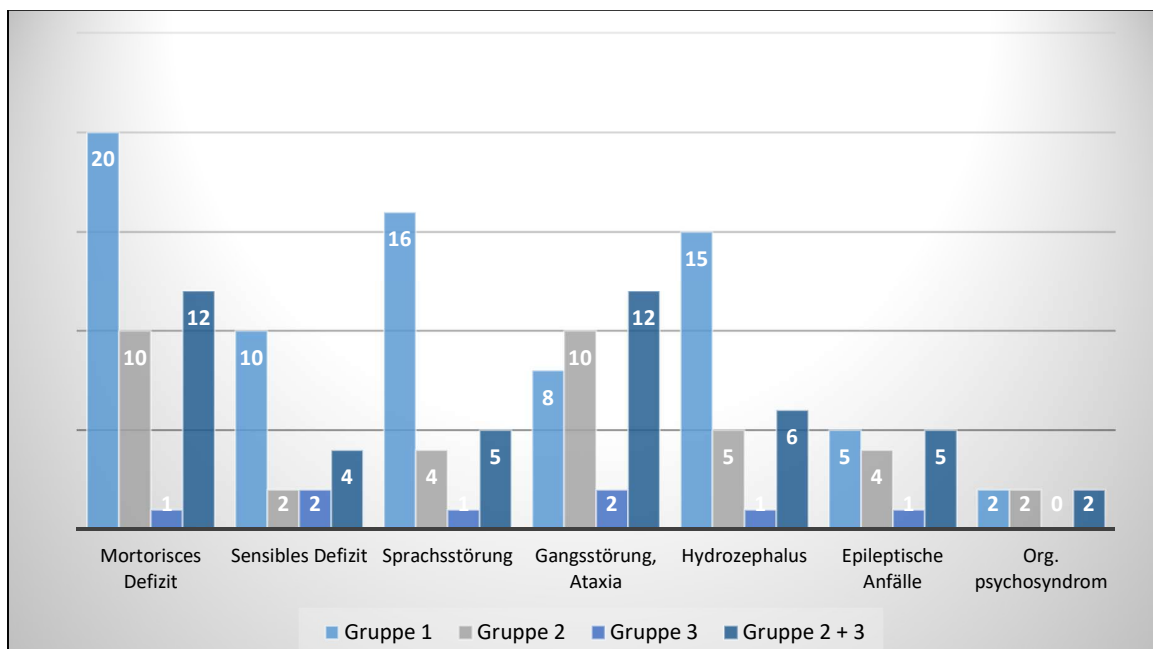


Abbildung 23: Aufteilung der neurologischen Defizite nach Patientengruppen.

Das häufigste neurologische Defizit war motorisch (wie z. B. Hemiparese) (n= 32), davon 20 Patienten der Gruppe 1 mit EHM und 12 Patienten der Gruppe 2 + 3 mit MHM, gefolgt von Sprachstörungen (n= 21), davon die Gruppe 1 mit EHM (n= 16) und die Gruppe 2 + 3 mit MHM (n= 5). (Abb. 14). Die Gruppe mit MHM litten bedeutend häufiger an Gangsstörung und Ataxie, d. h. die Gruppe 1 litt weniger an Ataxie und Gangsstörung als die Gruppe 2 ($p= 0,029$) und die Gruppe 2 +3 ($p= 0,043$). Die Aufteilung der neurologischen Defizite nach Patientengruppe wird in der Abbildung 23 gezeigt.

4.11 Morbidität und postoperative Komplikationen

Von den evaluierten Patienten (n= 114), verstarben 2 Patienten innerhalb einer Woche (einer aufgrund einer Nachblutung, der andere Fall blieb unklar) nach der Operation, was einer Mortalitätsrate von 1,7 % entspricht.

Folgende Komplikationen, entsprechend 11 % unseres des Patientenkollektivs (n= 13) wurden in absteigende Häufigkeit beobachtet: Hydrozephalus (4,3%), Nachblutungen (4,3%), neue neurologische Defizite (1,7) und Wundheilungsstörungen (0,8%). (Abb. 24).

Zu dem Zeitpunkt der letzten klinischen Recherche (im März 2020) lebten noch 9.6 % der Patienten (n= 11).

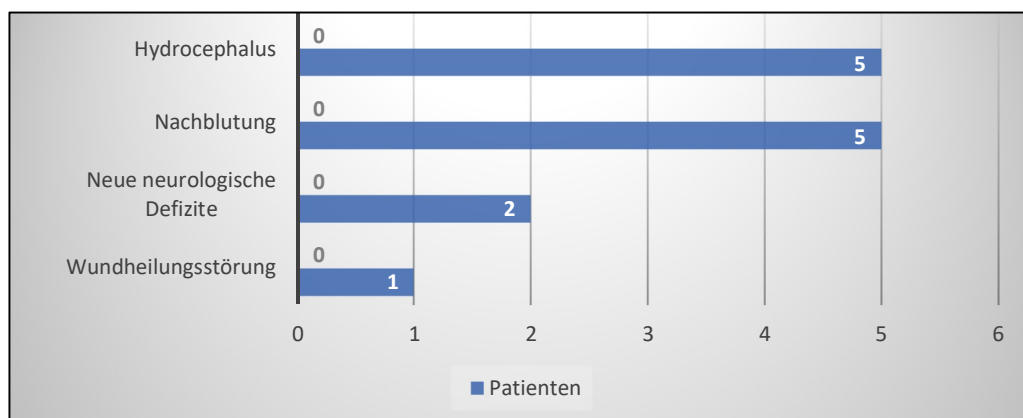


Abbildung 24: Postoperative Komplikationen.

4.12 1 und 2-Jahres-Überlebensraten nach Patientengruppen und Entitäten

Hinsichtlich der 1-Jahres-Überlebensraten beobachten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen. Diese lagen in der Gruppe 1 bei 38,6 % und in der Gruppe 2 + 3 bei 40,9 %. In Bezug auf die 2-Jahres Überlebensrate zeigte sich doch eine Verringerung derselben bei der Gruppe 2 +3 mit 15,9 % im Vergleich zur Gruppe 1, die bei 24,3% lag. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Die Entitäten, die eine längere 1-Jahres-Überlebensrate zeigten, waren das Bronchialkarzinom mit 53,3 %, gefolgt vom Nierenzellkarzinom mit 50 %, Mammakarzinome und Karzinome des MDTs mit jeweils 33 %. Die anderen Entitäten werden in der Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 12: 1 und 2-Jahres Überlebensraten nach Patientengruppen mit EHM und MHM.

Gruppe	n	1 Jahre Überlebensrate	2 Jahre Überlebensrate
Gruppe 1	70	38,6%	24,3%
Gruppe 2+3	44	40,9%	15,9%

Tabelle 13: 1 und 2-Jahres Überlebensraten nach Entität.

Gruppe	n	1 Jahre Überlebensrate	2 Jahre Überlebensrate
Bronchialkarzinom	30	53,3%	26,7%
Mammakarzinom	18	33,3%	22,2%
Malignes Melanom	19	21,1%	10,5%
Andere Karzinome	16	25%	12,5%
Unklare Primarius	11	54,5%	36,4%
Karzinome der MDTs	9	33,3%	11,1%
Nierenzellkarzinom	6	50,0%	16,7%

4.13 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 114 Patienten mit HM analysiert. Die Patienten der Gruppe 1 waren statistisch signifikant älter als die der Gruppen 2 und 3. Ein signifikanter Unterschied zwischen Geschlechtern wurde nicht beobachtet. Zwischen den Patientengruppen gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der supra- und infratentoriellen Lokalisation der HM. Das Bronchialkarzinom war für die meisten HM verantwortlich, gefolgt vom malignen Melanom, dem Mammakarzinom, von Karzinomen des gastrointestinalen Traktes und dem Nierenzellkarzinom. Nach Evaluierung der Tumorgröße, hatten die Patienten der Gruppe 1 (EHM) größere Tumore im Vergleich zu den Gruppen 2 + 3 (MHM).

Das MÜZ lag bei der Gruppe 1 bei 8,5 Monaten, bei der Gruppe 2 bei ebenfalls 8,5 Monaten, bei der Gruppe 3 bei 6,5 Monaten und bei der Gruppe 2 + 3 bei 8 Monaten. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Diese Ergebnisse weichen von den in der Literatur beschriebenen Prognosen und MÜZ der Patienten mit MHM ab. Wir sahen eine im Vergleich mit der Literatur längere MÜZ bei Patienten mit MHM. Bei der Entitätsanalyse beobachten wir eine prädominante längere MÜZ bei den Patienten mit Bronchialkarzinomen: 12 Monate, gefolgt von Nierenzellkarzinom: 11,5 Monate, Mammakarzinom: 9,5 Monate, Karzinome des MDTs: 8 Monate und malignem Melanom mit 6 Monate. Diese Ergebnisse entsprechen den Ergebnissen in der Literatur.

Bezüglich der präoperativen neurologischen Defizite sahen wir eine Besserung von über 97 % bei den Patienten der Gruppe 1 und 87 % bei der Gruppe mit MHM (2 + 3). Diese Ergebnisse stellen eine bedeutende Verbesserung der Lebensqualität dar.

Von 114 verstarben 2 Patienten im postoperativen Verlauf (in der ersten Woche), was einer Mortalitätsrate von 1,7 % entspricht. Komplikationen, wie z. B.: Nachblutung, Hydrozephalus, Wundheilungsstörung wurde nur in 11 % des Patientenkollektivs beobachtet.

In Zusammenschau der vorgelegten Ergebnisse kann die operative Behandlung bei Patienten mit MHM aufgrund der geringen Mortalitäts- und Morbiditätsraten, der Besserung neurologischer Defizite und damit der Lebensqualität empfohlen werden. Unterschiede hinsichtlich der MÜZ zwischen Patienten mit EHM und MHM wurden nicht festgestellt.

5 Diskussion

Hirnmetastasen stellen eine der häufigsten malignen Erkrankungen des Gehirns dar [1]. Laut Literatur wird ein Viertel der Krebspatienten HM entwickeln [1]. Die häufigste Ursache von HM ist das Bronchialkarzinom, gefolgt vom Mammakarzinom, dem Malignen Melanom, dem Nierenzellkarzinom und den Tumoren des gastrointestinalen- und urogenitalen Traktes [1]. Die jährliche Inzidenz beträgt in Deutschland 50.000 – 60.000 [1]. Häufig treten HM zu einem Zeitpunkt auf, an dem die Patienten noch nicht relevant durch die Grunderkrankung eingeschränkt sind. Nach Literaturangaben liegt die MÜZ bei allen Patienten mit HM insgesamt bei 3 – 6 Monate [1, 2, 4]. Patienten mit MHM haben eine schlechtere Prognose [22].

Die Indikationsstellung zur Therapie der Patienten mit HM wird kontrovers diskutiert, insbesondere bei Patienten, die an MHM leiden. Die Therapiemöglichkeiten umfassen die operative Entfernung, die Bestrahlung, die Chemo- und die Immuntherapie. Trotz der aktuellen Weiterentwicklungen der Systemtherapie können die meisten Chemotherapeutika die BHS nicht überwinden, was eine medikamentöse Therapie von HM erschwert [2]. Die Entscheidung über das weitere Prozedere dieser Patienten sollte individuell und interdisziplinär gestellt werden, am besten im Rahmen eines Tumorboards [44]. Unter Berücksichtigung der Risikofaktoren, wie z. B. Alter, Komorbiditäten, der systemische Status der Grunderkrankung und die Lebenserwartung wird entschieden, ob die Patienten geeignete Kandidaten für eine Operation sind. Aktuell gibt es unterschiedliche Empfehlungen in der Literatur hinsichtlich der Indikation zur mikrochirurgischen Entfernung von HM.

In den Leitlinien für die Diagnose und Therapie von HM der deutschen Gesellschaft für Neurologie sind die Voraussetzungen und Empfehlungen für einen operativen Eingriff folgendermaßen formuliert: guter Allgemeinzustand, große Läsionen (> als 3 cm Durchmesser), radioresistente Tumoren, unbekannter Primarius, operativ gut zugängliche HM, infratentorielle Befunde mit drohendem Verschlusshydrozephalus und Hirnstammkompression [20]. Allerdings, existiert kein Algorithmus zur Festlegung der Indikation zur operativen Versorgung für Patienten mit MHM, was bei zunehmender jährlicher Inzidenz von HM eine Herausforderung darstellt. Korinth et al. (2002) empfahlen eine chirurgische Resektion nur bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit MHM [46]. Laut der Studie von Schakert et al. (2013) kann eine Operation auch bei Patienten mit 2 oder 3 Metastasen indiziert sein, wenn die HM gut zugänglich sind und andere der o. g. Kriterien erfüllt sind

[48]. Schmieder et al. (2016) raten von einer operativen Versorgung bei MHM ab [44]. Salvati et al. (2017) äußerten, dass das Auftreten von HM (bis 3 Läsionen) die Neurochirurgen nicht abhalten sollte, eine Indikation zur Operation zu stellen, sogar, wenn multiple Kraniotomien notwendig wären [47]. Diese sehr heterogene Datenlage erschwert die Therapieentscheidung bei Patienten mit MHM.

In unserer Studie richtete sich die Indikation zur Operation in unserem Patientenkollektiv nach verschiedenen Faktoren: Entfernung der symptomatischen gut zugänglichen HM zur Senkung des intrakraniellen Druckes, Diagnosesicherung und die Linderung der durch die Raumforderung bedingten neurologischen Symptome, um so schnell wie möglich, die weitere Therapie (Chemotherapie oder Bestrahlung) beginnen zu können.

Der Beobachtungszeitraum betrug 11 Jahre. Die Patienten wurden zunächst in 3 verschiedenen Gruppen aufgeteilt: die Gruppe 1: Patienten mit einer operierten HM (n= 78), die Gruppe 2: Patienten mit MHM (ab zwei Tumormanifestationen), davon nur einer HM operiert (n= 47) und die Gruppe 3: Patienten mit MHM, davon zwei Tumormanifestationen operiert (n=15). Da die Gruppe 3 nicht groß genug für eine statistische Auswertung war (n= 14), entschieden wir uns, eine Fusion der Gruppen 2 + 3 durchzuführen (n=62). Bei den Patienten mit MHM wurden nicht alle Befunde reseziert. Es wurden höchstens zwei HM in einer oder zwei Sitzungen exstirpiert.

Im Laufe dieser retrospektiven Studie mussten wir feststellen, dass die Dokumentation von Patienten mit HM unvollständig und oft ungenau war. Von 140 Patienten, die im o.g. Zeitraum an unserer Klinik an einer HM operiert wurden, konnten deshalb nur 114 Patienten eingeschlossen werden. Gründe waren: fehlende prä- und postoperative Dokumentation sowie fehlende Nachkontrollen der operierten Patienten nach der Bestrahlung oder Chemotherapie in unserer Sprechstunde. Von den 114 Patienten, wurden nur bei 57 Patienten die prä- und postoperativen klinischen neurologischen Status konsequent und vollständig dokumentiert. Die fehlende Dokumentation kann eine negative Rolle in Rahmen der Auswertung spielen, da nur die Hälfte der eingeschlossenen Patienten ausgewertet werden konnte.

In der Studie von Hazuka MB et al. (1993) wurden insgesamt 46 operierte Patienten mit SoHM und MHM retrospektiv untersucht. Sie sahen eine längere MÜZ bei Patienten mit SoHM (12 Monate) vs. MHM (5 Monate). Aufgrund der verringerten MÜZ wurde davon abgeraten, Patienten mit MHM routinemäßig operativ zu behandeln [42]. Bindal RK et al. (1993) untersuchten 82 Patienten mit SHM

und MHM. Sie stellten fest, dass bei Patienten mit MHM und kontrollierter systemischer Erkrankung, eine operative Behandlung sinnvoll sein und die MÜZ verlängert werden kann, wenn alle Läsionen exstirpiert werden können [24]. Schakert G (2001) sah in einer operativen Behandlung von Patienten mit SHM und MHM eine prinzipielle Option, stellte allerdings eine verminderte MÜZ in der MHM-Gruppe (6 Monate) in Vergleich zur SHM-Gruppe (10 Monate) fest [26]. Hingegen sahen Peak SH et al. (2005) keinen Unterschied bzgl. der MÜZ zwischen Patienten mit SHM (8 Monate) vs. Patienten mit zwei oder drei Metastasen (9 Monate) [43], ebenso wie Pojskic M et al. (2017) [49]. Peak SH et al. (2005) bestätigten, dass eine Operation bei den meisten Patienten mit EHM oder MHM die neurologischen Symptome verbesserte und einen bemerkenswerten Überlebensvorteil ohne offensichtlich erhöhtes Komplikationsrisiko erzielte [43]. Laut Schmieder K (2016) ist die Operation nur für Patienten mit SHM oder SoHM mit wenig Umgebungssödem indiziert. Patienten mit ungünstig lokalisierte SHM oder SoHM, 2 bis 4 Läsionen und mit 2 – 4 cm Durchmesser sollen primär mit SRS +/- GHB behandelt werden. Eine operative Behandlung käme in diesen Fällen nicht in Frage [44]. In einer anderen Studie von Schakert G et al. (2013) zeigte sich, dass eine Untergruppe von Patienten mit MHM von einer chirurgischen Behandlung profitieren würde. Die günstigen Faktoren dafür waren RPA-Klasse-I-Patienten mit einem prä- und postoperativen KPS > 70, einer vollständigen Resektion aller Läsionen und einer adjuvanten GHB. Die MÜZ betrüg 6,5 Monate [48].

Die MÜZ unseres Patientenkollektivs zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit EHM (8,5 Monate) vs. MHM (8 Monate). Die Gruppe 1 war signifikant älter und die Tumore waren signifikant größer. Die MÜZ der MHM-Gruppe war in unserer Studie etwas höher als in den Studien von Hazuka MB et al. (1993): 5 Monate, Schakert G (2001): 6 Monate, Schakert G et al. (2013): 6 Monate, Schödel et al. (2013): 6.3 Monate, Minz et al. (1996): 5,6 Monate. [42, 48, 43, 26, 51, 53]. In der Studie von Peak SH et al. (2005) zeigte sich eine gleiche MÜZ bei 8 Monate [43].

Die Aussagen, dass Patienten mit MHM im Vergleich zu Patienten mit EHM eine verringerte MÜZ haben, wurde somit in Rahmen unserer Studie nicht bestätigt. In unserem Patientenkollektiv wurde eine längere MÜZ im Vergleich zur Literatur beobachtet. Gründe dafür könnten sein: 1) bessere diagnostische Möglichkeiten, HM in früherem Stadium der Grundkrankheit zu diagnostizieren, 2) der wahrscheinlich verringerte Zeitraum zwischen der Diagnose des Primarius und die Entwicklung von HM, 3) neue Therapiemethoden, die das Gesamtüberleben der Patienten mit Malignomen verlängert, 4) die geringe postoperative Morbiditäts- und Mortalitätsrate in unserem Patientenkollektiv, 5) der

Nutzen von modernen Operationsverfahren (wie z. B. die Neuronavigation und das neurophysiologische Monitoring etc.) und zuletzt, das Alter und der präoperativ gute Allgemeinzustand.

Eine Zusammenfassung der relevanten Studien in den letzten vier Dekaden wird in der Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Zusammenfassung der relevanten Studien und ihre Ergebnisse.

Studie	n	Ergebnisse
Hazuka MB et al. (1993) Retrospektive Studie ^[42] .	n= 46 (32 M/14 W) SoHM: 28 MHM: 18 Häufigste Entitäten: Bronchialkarzinom, Melanom, Urogenital.	MÜZ SoHM: 12 Mo. vs 5 Mo. MHM Op. für SoHM indiziert, keine Verallgemeinerung der Op. für MHM.
Bindal RK (1993) Retrospektive Studie ^[24] .	n= 82 (29 W /29 M) 56 MHM, 26 SHM Häufigste Entitäten: Melanom, Mamma- Ca., Bronchialkarzinom	MÜZ: MHM 10 Mo. vs 14 Mo. SHM Bei Patienten mit MHM mit kontrollierter systemischer Erkrankung und bei denen alle Läsionen entfernt werden können, kann die Op. die ÜZ verbessern.
Schakert G (2001) Retrospektive Studie ^[48] .	n= 118 (nicht spezifiziert) SHM: 61, MHM: 58 Häufigste Entitäten: Bronchialkarzinom, Mamma- Ca., Kolonkarzinom.	MÜZ: SHM 10 Mo. vs. 6 MO. MHM Die Operation ist eine anfängliche Behandlungsoption bei Patienten mit SHM und MHM, insbesondere bei großen Tumoren (> 3 cm).
Korinth MC et al. (2002) Retrospektive Studie ^[46] .	n= 187 (58 W/99 M) Häufigste Entitäten: Bronchialkarzinom, MDT, Nierenzellkarzinom	MÜZ: 9,8 Mo. Die Op. SHM oder MHM gefolgt von GHB stellt bei ausgewählten Patienten eine nützliche Behandlung zur Verlängerung der MÜZ.
Peak SH et al. (2005) Retrospektive Studie ^[43] .	n= 208 (105 W/103 M) Anzahl der MT: nicht spezifiziert Häufigste Entitäten: Bronchialkarzinom, Mamma- Ca, Melanom	MÜZ: 8 Mo. gesamter Gruppe. Bei den meisten Patienten mit SHM oder MHM die Op. stabilisierte die neurologischen Symptome mit einem Überlebensvorteil ohne offensichtlich erhöhtes Risiko.

Schakert G et al. (2013) Retrospektive Studie ^[26] .	n= 67 (48 W/79 M) nur MHM Häufigste Entitäten: Bronchialkarzinom, Melanom, MDT.	MÜZ: 6,5 Mo. Patienten mit multiplen Metastasen profitieren von einer Operation, wenn alle Tumoren entfernt werden können und der KPS bei >70 liegt.
Lee CH et al. (2013) Retrospektive Studie ^[50] .	n= 157 (75 W/82 M) Häufigste Entitäten: Bronchialkarzinom, Mamma- Ca., Urogenital.	Kein Vergleich zwischen SHM und MHM bzgl. MÜZ. Die Neurochirurgie scheint zu sein effektiv für die Behandlung von HM.
Schödel P et al. (2013) Retrospektive Studie ^[51] .	n= 206 (84 W/ 122 M) Häufigste Entitäten: Bronchialkarzinom, Melanom, Mamma- Ca.	Angesichts der niedrigen Mortalitäts- und Morbiditätsraten sollte die Resektion als eine gültige Option zur Verbesserung der neurologischen Funktion und Lebensqualität angesehen werden.
D' Andrea G et al. (2017) Retrospektive Studie ^[52] .	n= 71 (72 W/ 44 M) SHM: 70, MHM: 1 Häufigste Entitäten: Bronchialkarzinom, Nierenzellkarzinom, Mamma- Ca.	MÜZ: nach Entität 55% der Patienten hatten ein Überleben von > 6 Monaten gegenüber dem erwarteten Überleben. Die chirurgische Resektion sollte als primäre Option für Patienten mit Hirnmetastasen angesehen werden.
Pojskic M et al. (2017) Retrospektive Studie ^[49] .	n= 229 (115 W/ 114 M) SHM: 149, MHM: 80 Häufigste Entitäten: Bronchialkarzinom, Mamma- Ca, MDT	MÜZ: SHM 8 Mo. Vs. MHM 6 Mo. Angesichts der niedrigen Mortalitäts- und Morbiditätsraten sollte die Resektion als eine gültige Option zur Verbesserung der neurologischen Funktion und Lebensqualität von Patienten mit BM angesehen werden.
Unsere Studie	n= 114 (57 W/ 57 M) EHM: 70, MHM: 44 Häufigste Entitäten: Bronchialkarzinom, Melanom, Mamma- Ca.	MÜZ: EHM 8.5 Mo. vs. 8 MHM <i>Die MÜZ unseres Patientenkollektiv zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen, allerdings wurde keine Verkürzung der MÜZ bei der MHM-Gruppe in V. z. Literatur beobachtet.</i> <i>Angesichts der niedrigen Mortalitäts- und Morbiditätsraten und Besserung der neurologischen Defizite kann die Neurochirurgie für Patienten mit MHM sinnvoll sein, sogar, wenn nicht alle Befunde entfernt werden können.</i> <i>MÜZ kann verlängert und die Lebensqualität verbessert werden.</i>

Die Ergebnisse bezüglich der verschiedenen Entitäten korrelieren mit der Literatur: Hazuka MB et al. (1993), Schakert G et al. (2001), Korinth MC et al. (2002), Peak SH et al. (2005), Lee CH et al. (2013), Schödel P et al. (2013), D' Andrea G et al. (2017) und Pojskic M et al. (2017); Somit verursacht das Bronchialkarzinom die meisten HM, gefolgt von Mammakarzinom, dem malignen Melanom, den Karzinomen des MDT und Nierenzellkarzinomen [42, 48, 46, 43, 50, 51, 52]. Die Patienten unserer Studie mit malignem Melanom litten signifikant häufiger an MHM ($p = 0,025$), genauso wie in den Studien von Bindal et al. (1993) und Schakert G (2013) [24, 48].

In der Entitätsanalyse bzgl. der MÜZ fiel eine längere MÜZ bei Patienten mit Bronchialkarzinomen auf (12 Monate). Die kürzeste MÜZ in unserem Patientenkollektiv wurde bei Patienten mit malignem Melanom (6 Monate) beobachtet. Die verminderte MÜZ der Melanompatienten unserer Gruppe korreliert mit der Literatur [1, 2]. Im Gegensatz dazu zeigte eine Studie von Schakert G et al. (2013) eine maximale MÜZ bei den Nierenzellkarzinomen (9,4 Monate) und eine minimale MÜZ bei den Karzinomen des MDT (4,2 Monate). In der Studie von Pojskic M et al. (2017) wurde eine maximale MÜZ bei Mammakarzinom (8 Monate) festgestellt [48, 49]. Im Rahmen der Subgruppenanalyse beobachten wir, dass Patienten mit MHM eines Bronchialkarzinoms signifikant länger lebten als Patienten mit Mammakarzinom ($p= 0,026$).

Alle Patienten unserer Studie wurden postoperativ im Gegensatz zu Picarelli et al. (2020) und Hazuka MB et al. (1993) bestrahlt [42, 45]. Intraoperative Todesfälle wurden im Gegensatz zu den Studien von Hazuka MB et al. (1993) und Lee CH (2013) nicht beobachtet [42, 50].

Bei den evaluierten Patienten lag die Mortalitätsrate innerhalb der ersten Woche nach der Operation bei 1,7 % ($n= 2$), ähnlich wie bei der Studie von Lee CH (2013) und geringer als bei den Studien von Patchell et al. (1990): 4%, Bindal et al (1993) 3,6%, Paek et al (2005) 1,9%., Schackert et al (2013) 5,5% und Pojskic M et al. (2017): 7,9% [13, 24, 43, 48, 49].

Die Komplikationsrate unserer Patienten betrug 11 %, entsprechend 13 Patienten, diese war in Vergleich zu den Studien von Patchell et al. (1990): 17 % ($n=$ nicht spezifiziert), Schödel et al (2013): 16,6 % ($n= 34$) geringer [13,51]. Die 1- und 2 Jahre Überlebensrate wurde ebenso berücksichtigt: Bei der Gruppe 1 betrug diese 38,6 % und 24,3 %. Bei der Gruppe 2 + 3 lag sie bei 40,9 % und 15,9 %.

Die Limitationen der Studie umfassen multiple Faktoren: die Heterogenität der Patientengruppen, die fehlende Dokumentation des präoperativen- und postoperativen neurologischen Status bei 50% der Patienten, fehlende Daten hinsichtlich des systemischen Status der Grunderkrankung und des KPS, die keine Einteilung der Risikostratifizierung nach entsprechenden Klassifikationen wie z. B.: RPA Klassen und GPA Score ermöglichte. Das fehlende Follow-up im Rahmen der Nachsorge nach der Operation, die kleine Anzahl der Patienten mit operierten MHM (Gruppe 3, n=10), die heterogene Tumorgröße (Patienten der Gruppe 1 hatten größere Tumoren im Vergleich zu den anderen Gruppen), die unterschiedliche Altersverteilung (Gruppe 1 war ebenfalls älter in V. z. den anderen Gruppen). Manche Patienten wurden nur in Rahmen eines onkologischen (pulmologische, dermatologische, gynäkologische oder Urologische Tumorboards etc.) und nicht im Rahmen eines neuro-onkologischen Tumorboards besprochen. In diesen Fällen kann in Abwesenheit eines Neurochirurgen evtl. keine optimale interdisziplinäre Therapieentscheidung getroffen werden.

6 Zusammenfassung

Aktuell existiert kein allgemein etablierter Algorithmus zur Festlegung der Indikation zur operativen Versorgung für Patienten mit MHM, was bei der zunehmenden jährlichen Inzidenz von HM problematisch ist. Die Therapieentscheidung bei Patienten mit MHM erfolgt deshalb häufig nach individuellen und nicht nach standardisierten Kriterien, bestenfalls im Rahmen von Tumorboards.

Die MÜZ unseres Patientenkollektivs zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit EHM (8,5 Monate) vs. MHM (8 Monate). Die MÜZ der MHM-Gruppe war in unserer Studie höher als in anderen Studien. Die in unserem Patientenkollektiv beobachtete Besserung der präoperativen neurologischen Defizite und die niedrigen Morbiditäts- und Mortalitätsraten sprechen für eine operative Resektion auch bei Patienten mit MHM, sogar, wenn nicht alle Befunde entfernt werden können, oder auch, wenn mehr als eine Kraniotomie erforderlich ist.

Hinsichtlich der Limitationen unserer Studie konnte bei fehlender Dokumentation des neurologischen Status nur 50% der Patienten ausgewertet werden. Aus dem gleichen Grund war die Klassifizierung nach Risikostratifizierung (wie z. B.: RPA Klassen und GPA Score) nicht möglich. Unsere Studie unterstreicht die Wichtigkeit der kompletten Datenerfassung in Rahmen eines Krebszentrums.

In Rahmen der Literaturrecherche stellten wir fest, dass die retrospektiven Studien eher mit geringen Fallzahlen und verschiedenen Tumorentitäten aufgebaut wurden, was die Datenlage immer noch sehr heterogen darstellt. Zukünftig sind weitere prospektive Studien erforderlich, um die Therapieentscheidung insbesondere bei Patienten mit MHM zu standardisieren.

In Anbetracht der beschriebenen Indikationen und Ergebnisse, scheint eine Operation nicht nur für Patienten mit einzelnen HM in Bezug auf das Überleben und die Lebensqualität sinnvoll zu sein, sondern sollte auch bei Patienten mit MHM in Betracht gezogen werden. Die mikrochirurgische Entfernung kann die Überlebenszeit und die Lebensqualität auch bei Patienten mit MHM verbessern.

Literaturverzeichnis

- 1 Moskopp D, Wassmann H: Neurochirurgie. Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagwerk. 2. Aufl. Schattauer. Stuttgart, 2015. S. 640 - 649.
- 2 Hayat M.A: Brain Metastases from primary Tumors, Epidemiology, Biology and Therapie. 2. Aufl. Elsevier. London-San Diego-Oxford. 2015, pp 3 – 164.
- 3 Nugent, John L., Bunn Jr., Paul A., Matthews, Mary J., Ihde, Daniel C., Cohen, Martin H., Gazdar, Adi, Minna, John D (1979): CNS Metastases in small cell bronchogenic carcinoma. Increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer*. 44:1885 - 1893.
- 4 Greenberg MS: Handbook of Neurosurgery. 8. Edition. Thieme. New York-Stuttgart-Delhi-Rio de Janeiro, 2016, pp 800 – 813.
- 5 Rees J, Patrick Y Wen: Blue book of neurology series. 1 Edition. Saunders und Elsevier. Philadelphia. 2010. Neuro-Oncology. S. 284 – 296.
- 6 Auperin, A., Arriagada, R., Pignon, J. P., Le Pechoux, C., Gregor, A., Stephens, R. J., Kristjansen, P. E., Johnson, B. E., Ueoka, H., Wagner, H., Aisner, J. (1999) Prophylactic Cranial Irradiation for Patients with Small-Cell Lung Cancer in Complete Remission. *N. Engl. J. Med.* 341:476-484.
- 7 Slotman B, C. Faivre-Finn, G. Kramer, E. Rankin, M. Snee, M. Hatton, et al. (2007) Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 357:664-672.
- 8 Pottgen, C., Eberhardt, W., Grannass, A., Korfee, S., Stuben, G., Teschler, H., Wilke, H. J., Stuschke, M. (2007) Prophylactic Cranial Irradiation in Operable Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Neoadjuvant Chemoradiotherapy: Results from a German Multicenter Randomized Trial. *J. Clin. Oncol.* 25: 4987-92.
- 9 Zakrzewski J., Geraghty, L. N., Rose, A. E., Christos, P. J., Mazumdar, M., Polsky, D., Shapiro, R., Berman, R., Darvishian, F., Hernando, E., Pavlick, A., Osman, I. (2011) Clinical variables and primary tumor characteristics predictive of the development of melanoma brain metastases and post-brain metastases survival. *Cancer*. 8:1711-1720.
- 10 Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB, Papadopoulos N, Hwu WJ, Hwu P, Bedikian A (2011) Prognostics factor for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer*. 117:1687-1696.

- 11 Staudt M., Lasithiotakis, K., Leiter, U., Meier, F., Eigentler, T., Bamberg, M., Tatagiba, M., Brossart, P., Garbe, C (2010) Determinants of survival in patients with brain metastases from cutaneous melanoma. *Br. J. Cancer.* 102:1213–1218.
- 12 Zacest AC., Besser, M., Stevens, G., Thompson, J. F., McCarthy, W. H., Culjak, G. (2002) Surgical management of cerebral metastases from melanoma: Outcome in 147 patients treated at a single institution over two decades. *J. Neurosurg.* 96:552- 558.
- 13 Patchell RA., Tibbs, P. A., Walsh, J. W., Dempsey, R. J., Maruyama, Y., Kryscio, R. J., Markesbery, W. R., Macdonald, J. S., Young, B. (1990) A Randomized Trial of Surgery in the Treatment of Single Metastases to the Brain. *N. Engl. J. Med.* 322: 494-500.
- 14 Vecht CJ., Haaxma-Reiche, H., Noordijk, E. M., Padberg, G. W., Voormolen, J. H., Hoekstra, F. H., Tans, J. T., Lambooi, N., Metsaars, J. A., Wattendorff, AR (1993) Treatment of single brain metastasis: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery. *33 (6):583-590.*
- 15 Sampson MJ., Carter, J. H., Jr., Friedman, A. H., Seigler, HF (1998) Demographics, prognosis, and therapy of 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J. Neurosurg.* 88:11 – 20.
- 16 Fife KM., Colman, M. H., Stevens, G. N., Firth, I. C., Moon, D., Shannon, K. F., Harman, R., Petersen, Schaefer, K., Zacest, A. C., Besser, M., Milton, G. W., McCarthy, W. H., Thompson, JF (2004) Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J. Clin. Oncol.* 22:1203 – 1300.
- 17 Niwinska A, Murawska, M., Pogoda, K (2010) Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT). *Ann. Onco.* 21:942 – 948.
- 18 DeAngelis, LM., Posner, JB (1995) Neurologic Complications of Cancer, Contemporary Neurology Series. *Neurol.* 45 (9)1791 -1792.
- 19 Moore JA: principles and practice. 6 Edition. Springer. 2004, pp,81 -288.
- 20 Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2014) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Hirnmetastasen und Meningeosis neoplasica. Aufl. 6. AWMF- 030/060, S. 1 – 41.
- 21 Pollock BE., Bruce E (1999) Management of patients with multiple brain metastases. *Contemp. Neurosurg.* 21(18):1 - 6.

- 22 Gaspar L., Scott, C., Rotman, M., Asbell, S., Phillips, T., Wasserman, T., McKenna, W. G., Byhardt, R (1997) Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37(4):745 -751.
- 23 Sperduto PW., Berkey, B., Gaspar, L. E., Mehta, M. Curran, W (2008) A new Prognostic Index and Comparison to Three Other Indices for Patients with Brain Metastases: An Analysis of 1,960 Patients in the RTOG Database. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70: 510 – 514.
- 24 Bindal RK., Sawaya, R., Leavens, ME., Lee, JJ (1993) Surgical treatment of multiple brain metastases. *J. Neurosurg.* 79:210 -216.
- 25 Tobler WD., Sawaya, R., Tew, J. M., Jr. (1996) Successful Laser-assisted Excision of a Metastatic Midbrain Tumor. *J. Neurosurg.* 18:795 -797.
- 26 Schakert G., Steinmetz, A., Meier, U., Sobottka, SB (2001) Surgical Management of Single and Multiple Brain Metastases: Results of a Retrospective Study. *Onkology.* 24:246–255.
- 27 Patel AJ., Suki, D., Hatiboglu, M. A., Abouassi, H., Shi, W., Wildrick, D. M., Lang, F. F., Sawaya, R. (2010) Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *J. Neurosurg.* 113:181 – 189.
- 28 Yoo H, Kim, Young Zoon, Nam, Byung Ho, Shin, Sang Hoon, Yang, Hee Seok, Lee, Jin Soo, Zo, Jae Il Lee, SH (2009). Reduce local recurrence of a single brain metastases through microscopic total resection. *J. Neurosurg.* 110:730 – 736.
- 29 Patchell R., Tibbs, Phillip A, Regine, William F, Dempsey, Robert J, Mohiuddin, Mohammed, Kryscio, Richard J, Markesbery, William R, Foon, Kenneth A, Young, B (1998) Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastasis to the brain: a randomized trial. *JAMA.* 280:1985 – 1989.
- 30 Aoyama H., Shirato, H., Tago, M., Nakagawa, K., Toyoda, T., Hatano, K., Kenjyo, M., Oya, N., Hirota, S., Shioura, H., Kunieda, E., Inomata, T., Hayakawa, K., Katoh, N., Kobashi, G. (2006) Stereotactic Radiosurgery Plus Whole-Brain Radiation Therapy vs Stereotactic Radiosurgery Alone for Treatment of Brain Metastases: A randomized Controlled Trial. *JAMA.* 295:2483 – 2491.

- 31 Fuentes R., Fuentes, R., Bonfill, X., Exposito, J. (2006) Surgery versus radiosurgery for patients with a solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer. *Cochrane*. 1:CD004840.
- 32 Kocher M., Soffietti, R., Abacioglu, U., Villa, S., Fauchon, F., Baumert, B. G., Fariselli, L., Tzuk-Shina, T., Kortmann, R. D., Carrie, C., Ben Hassel, M., Kouri, M., Valeinis, E., van den Berge, D., Collette, S., Collette, L. Mueller, RP (2011) Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study. *J. Clin. Oncol.* 29:134 -141.
- 33 Zhang RD, J. E. Price, T. Fujimaki, C. D. Bucana and I. J. Fidler (1992) Differential permeability of the blood-brain barrier in experimental brain metastases produced by human neoplasms implanted into nude mice. *Am. J. Pathol.* 141:1115 – 1124.
- 34 Metha M. P., W. R. Shapiro, S. C. Phan, R. Gervais, C. Carrie, P. Chabot (2009) Motexafin Gadolinium Combined With Prompt Whole Brain Radiotherapy Prolongs Time to Neurologic Progression in Non–Small-Cell Lung Cancer Patients With Brain Metastases: Results of a Phase III Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 73:1069 – 1076.
- 35 Leyland-Jones B (2009) Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and central nervous system metastases. *J. Clin. Oncol.* 27:5278 – 5286.
- 36 Kennecke H, R. Yerushalmi, R. Woods, M. C. Cheang, D. Voduc, C. H. Speers (2010) Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J. Clin. Oncol.* 28:3271 – 3277.
- 37 Melisko M, M. Glantz and H. S. Rugo (2009) New challenges and opportunities in the management of brain metastases in patients with ErbB2-positive metastatic breast cancer. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 6:25–33.
- 38 Long GV, U. Trefzer, M. A. Davies, R. F. Kefford, P. A. Ascierto, P. B. Chapman (2012) Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicenter, open-label, phase 2 trial. *Lancet. Oncol.* 13:1087 -1095.
- 39 Lebbe C, D. McDermott, C. Robert, P. Lorigan, C. Ottensmeier, J. Wolchok (2010) Ipilimumab improves survival in previously treated, advanced melanoma patients with poor prognostic factors: subgroup analyses from a phase III trial. *Ann. Oncol.* 21:VIII401–VIII407.

- 40 Buckner JC, P. D. Brown, B. P. O'Neill, F. B. Meyer, C. J. Wetmore and J. H. Uhm (2007) Central Nervous System Tumors. *Mayo Clin. Proc.* 82, 10:1271- 1286.
- 41 Schips L, O. Dalpiaz, K. Lipsky, C. Langner, P. Rehak, P. Puerstner (2007) Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Endostatin in Renal Cell Carcinoma Patients Compared to a Control Group. *Eur. Urol.* 51 (1):168 – 174.
- 42 Hazuka MB, W. D. Bureson, D. N. Stroud, C. E. Leonard, K. O. Lillehei and J. J. Kinzie (1993) Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy. *Clin. Oncol.* 11(2):369-73.
- 43 Paek SH, PB. Audu, M. R. Sperling, J. Cho, D. W. Andrews (2005) Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *J. Neurosurg.* 56 (5):1021-34.
- 44 Schmieder K, K. Schmieder, U. Keilholz, S. Combs (2016) The Interdisciplinary Management of Brain Metastases. *Dtsch. Arztebl. Int.* 113:415–21.
- 45 Picarelli H, M. L. Oliveira, G. N. Marta, D. J. F. Solla, M. J. Teixeira and E. G. Figueiredo (2020) Mortality, Morbidity, and prognostic factors in the surgical resection of brain metastases: a contemporary cohort study. *J. Neurol. Surg.* 81:279 – 289.
- 46 Korinth MC., C. Delonge, B. Hütter and J. Gilsbach (2002) Prognostic factor for patients with microsurgically resected brain metastases. *Oncol.* 25:420 – 425.
- 47 Salvati M., M. P. Tropeano, V. Maiola, L. Lavalle, C. Brogna, C. Colonnese (2018) Multiple brain metastases: a surgical series and neurosurgical perspective. *Neurol. Sci.* 39:671 – 677.
- 48 Schackert G, C. Lindner, S. Petschke, M. Leimert and M. Kirsch (2013) Retrospective study of 127 surgically treated patients with multiple brain metastases: indication, prognostic factors, and outcome. *Act. Neuroch.* 155:379 387.
- 49 Pojskic M, M. H. A. Bopp, M. Schymalla, C. Nimsky and B. Carl (2017) Retrospective study of 229 surgically treated patients with brain metastases: Prognostic factors, outcome and comparison of recursive partitioning analysis and diagnosis-specific graded prognostic assessment. *Surg. Neurol. Int.* 8:259.
- 50 Lee CH, D. G. Kim, J. W. Kim, J. H. Han, Y. H. Kim, C. K. Park, et al. (2013) The role of surgical resection in the management of brain metastasis: a 17-year longitudinal study. *Act. Neuroc.* 155:389 – 397.

- 51 Schödel P., KM. Schebesch, A. Brawanski and MA. Proescholdt et al. (2013) Surgical
Resection of Brain Metastases—Impact on Neurological Outcome. *Int. J. Mol. Sci.* 2013,
14:8708-8718
- 52 D' Andrea G., L. Palombi, G. Minniti, A. Pesce and P. Marchetti (2017) Brain Metastases:
Surgical Treatment and Overall Survival, *Neurosurg.* 97:69-177.
- 53 Mintz AH, J. Kestle, M. P. Rathbone, L. Gaspar, H. Hugenholtz, B. Fisher, et al. (1996):
a randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patient
with a single cerebral metastasis. *Cancer.* 78:1470 – 1476.
- 54 R Core Team (2018): A language and environment for statistical computing. R Foundation
for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- 55 RStudio Team (2020). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston,
MA. URL <https://www.rstudio.com/>
- 56 T. M. Churilla, I. H. Chowdhury, E. Handorf, L. Collette, S. Collette, Y. Dong, et al.
(2019): comparison of local control of brain metastases with stereotactic radiosurgery vs
surgical resection. A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 5
(2):243 – 247.

Thesen

1. Patienten mit einzelnen und multiplen Hirnmetastasen haben die gleiche Überlebenszeit.
2. Patienten mit Hirnmetastasen (EHM, MHM) profitieren von einer chirurgischen Therapie.
3. Die Überlebenszeit und die Lebensqualität von Patienten mit HM können durch die Operation verbessert werden.
4. Die häufigste Entität bei Hirnmetastasen (HM) ist das Bronchialkarzinom.
5. Die Inzidenz der HM steigt aufgrund besserer bildgebender diagnostischer Methoden.
6. Die Einteilung der Patienten nach onkologischen Klassifikationen ist hilfreich, um die Operationsindikation zu stellen.
7. Die detaillierte prä- und postoperative Dokumentation sowie die Daten des systemischen Status der Grunderkrankung ermöglichen die Risikostratifizierung und vereinfachen die Indikationsstellung.
8. Die Therapieentscheidung bei HM sollte interdisziplinär in Rahmen eines Tumor-Boards gestellt werden.
9. Nach der mikrochirurgischen Entfernung einer HM ist eine strahlentherapeutische Behandlung zu empfehlen.
10. Unsere Studie unterstreicht die Wichtigkeit der kompletten Datenerfassung in Rahmen eines Krebszentrums.

Anlagen

Schreiben an zuständige Hausärzte



UKH
Universitätsklinikum
Halle (Saale)

Universitätsklinikum Halle (Saale), Ernst-Grube-Straße 40, 06120 Halle

**Universitätsklinik und
Poliklinik für
Neurochirurgie**

Ihre Zeichen Ihr Schreiben vom Unser Zeichen Datum

Direktor:
[Redacted]

Sekretariat:
[Redacted]
neurochirurgie@uk-halle.de

Anschluß:
Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle

Sprechstunden:
Mo.–Fr. 08 - 16 Uhr
Tel.: 0345 557-1442

Privatsprechstunde
(nach Vereinbarung)
Tel.: 0345 557-1407

DKG  **Zertifiziertes
Neuroonkologisches Zentrum**

 **Gesellschaft für
Neurochirurgie e. V.**

Ihre Zeichen Ihr Schreiben vom Unser Zeichen Datum

Sehr geehrte Kollege, sehr geehrter Kollege

die neurochirurgische Resektion von Hirnmetastasen, insbesondere wenn mehr als eine vorliegt, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Deshalb findet bei uns an der Neurochirurgischen Universitätsklinik gerade eine Promotionsarbeit statt, die sich systematisch mit der Frage beschäftigt, wann eine neurochirurgische Intervention bei bestehenden Hirnmetastasen sinnvoll ist. Wir haben uns intensiv bemüht, die relevanten Daten zu erhalten, aber selbst eine Anfrage im Krebsregister hat die Lücken in unserer Datenbank nicht schließen können.

Als uns bekannten Hausarzt darf ich Sie sehr herzlich bitten, uns zu helfen. Nach unserer Unterlagen haben Sie, *hausärztlich behandelt, wurde am an einer Hirnmetastase operativ versorgt. Wir möchten Sie bitten, uns folgende Frage zu beantworten:

1. Ist der Patient noch am Leben? Falls nein, können sie uns bitte mitteilen, wann der Patient gestorben ist.
2. Wir möchten gerne die Lebensqualität des Patienten nach der neurochirurgischen Operation abschätzen und wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie uns entsprechende Befunde (z. B. onkologische Befunde) zukommen lassen können. Sie können dies entweder per Fax unter der Fax-Nr. 0345-557 [Redacted] oder auf dem Postweg: Universitätsklinik Halle, Klinik für Neurochirurgie, [Redacted] Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle. Alternativ können wir die Unterlagen auch gerne persönlich abholen.

Mit freundlichen Grüßen

Erklärungen

(1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

(2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

(3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Datum, Unterschrift

Jhonnell Alejandro Maldonado Méndez

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Christian Scheller, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete. Die zahlreichen Gespräche auf intellektueller und auch auf persönlicher Ebene in einer familiären Atmosphäre werden mir immer als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben.

Ich danke meinem Chef, Herrn Prof. Dr. med. Christian Strauss für die hilfsbereite und wissenschaftliche Mitbetreuung.

Ganz besonders danke ich Frau apl. Prof. Dr. Dr. Konstanze Scheller, die meine Arbeit durch ihre hervorragende Unterstützung und Bemühung immer positiv beeinflusst und beigetragen hat.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Frau und Kollegin Maria Virginia Manzanilla Delfin für ihre unglaublich hilfreiche Unterstützung, Motivation und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

Ferner danke ich Herrn PD. Dr. med. Stefan Ramp, für seine wichtige Hilfe und Beratung bzgl. der Aufbau der Arbeit, relevanten Kritiken und insbesondere der Statistik.

Mein besonderer Dank aber gilt meinen Eltern Amereida J. Méndez D. de Maldonado und Elpidio R. Maldonado R sowie meiner Schwester Adriana L. Maldonado M., die mich immer motivierten und mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten.