

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit interdisziplinärem Schwerpunkt
Neuroonkologie

**Erfassung der klinischen Betreuung und
Behandlung von Patienten mit operierten
ZNS-Metastasen im Zeitraum 2005-2012
am Universitätsklinikum Tübingen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Ebert, Juliane

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. Dr. G. Tabatabai

2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Weiß

Tag der Disputation: 11.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1. Einleitung	2
1.1. Epidemiologie	2
1.2. Die häufigsten Primärtumore	3
1.2.1. Bronchialkarzinom	3
1.2.2. Mammakarzinom	3
1.2.3. Malignes Melanom	3
1.2.4. Nierenzellkarzinom	3
1.2.5. Gastrointestinales Karzinom	4
1.3. Ätiologie	4
1.4. Klinik	5
1.5. Diagnostik	5
1.6. Prognose	6
1.7. Therapie der ZNS Metastasen	7
1.7.1. Operation	8
1.7.2. Radiotherapie	9
1.7.2.1. Stereotaktische Bestrahlung	9
1.7.2.2. Ganzhirnbestrahlung	10
1.7.3. Chemotherapie und Targeted Therapy	10
1.8. Lebensqualität	11
1.8.1. Neurokognition	12
1.9. Ziel der Arbeit	13
2. Material und Methoden	14
2.1. Patientenkollektiv	14
2.2. Statistische Analyse und Methoden	14
2.2.1. Patientencharakteristika	14
2.2.2. Zeitlicher Abstand zwischen der Diagnose des Primarius und der ZNS-Metastase	16
2.2.3. Bildgebung	16
2.2.4. Neurologische/Neuroonkologische Vorstellung im	

Krankheitsverlauf	16
2.2.5. Psychoonkologische Beratung	17
2.2.6. Neurokognition	17
2.2.7. Lumbalpunktion	17
2.2.8. EEG	17
2.2.9. Radiotherapie und Systemtherapie	17
3. Ergebnisse	18
3.1. Patientenkollektiv	18
3.2. Zeitlicher Abstand zwischen der Diagnose des Primarius und der ZNS-Metastase	21
3.3. Bildgebung	21
3.4. Neurologische/Neuroonkologische Vorstellung im Krankheitsverlauf	22
3.5. Psychoonkologische Beratung	23
3.6. Neurokognition	23
3.7. Lumbalpunktion	24
3.8. Epileptischer Anfall und EEG	24
3.9. Radiotherapie des ZNS	25
3.10. Systemtherapie	25
3.11. Palliative Versorgung	26
3.12. Tabellen	28
3.13. Abbildungen	31
4. Diskussion	42
4.1. Zeitlicher Abstand zwischen der Diagnose des Primarius und der ZNS-Metastase	44
4.2. Bildgebung	44
4.3. Neurologische/Neuroonkologische Vorstellung im Krankheitsverlauf	45
4.4. Psychoonkologische Beratung	46
4.5. Neurokognition	46
4.6. Lumbalpunktion	47
4.7. Epileptischer Anfall und EEG	49
4.8. Radiotherapie des ZNS	49
4.9. Systemtherapie	50

4.10. Palliative Versorgung	52
4.11. Schlussfolgerung und Ausblick	53
5. Zusammenfassung	55
6. Literaturverzeichnis	57
7. Erklärung zum Eigenanteil	63

Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastische Lymphomkinase
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (Isoform B)
CT	Computertomographie
EEG	Elektroenzephalogramm
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FET	O-(2-[18F]Fluorethyl)-L-Tyrosin
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HER2/neu	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HRQoL	Health Related Quality of Life
KPS	Karnofsky Performance Status (Karnofsky Index)
MC	Meningeosis carcinomatosa
MET	[11C-methyl]-L-Methionin
MRT	Magnetresonanztomographie
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
PC	Palliative Care
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom
ZNO	Zentrum für Neuroonkologie
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Die Diagnose ZNS-Metastasierung stellt für Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung eine neue Dimension der Bedrohung dar. Dabei steht neben der infausten Prognose (das mediane Überleben nach Diagnose beträgt 3,9-4 Monate) vor allem die Angst, kognitive Einschränkungen beziehungsweise Persönlichkeitsstörungen zu entwickeln, im Vordergrund. (1, 2)

Auch die behandelnden Ärzte stehen mit dieser Diagnose vor einer Herausforderung, da eine enge Zusammenarbeit zahlreicher medizinischer Disziplinen erforderlich ist. Allein die beteiligten neurologischen Fachbereiche umfassen Neurologie, Neuroradiologie, Neurochirurgie und Neuropathologie. Hinzu kommen die behandelnden Disziplinen der zugrundeliegenden Tumorerkrankung und nicht-cerebraler Metastasen. Folglich ist die interdisziplinäre Kommunikation außerordentlich wichtig und entscheidend.

1.1. Epidemiologie

Metastasen im zentralen Nervensystem machen bei Erwachsenen einen deutlich größeren Anteil der Raumforderungen im Gehirn und Rückenmark aus als primäre Hirntumore. (3) Mit 56,4% sind Männer insgesamt häufiger betroffen als Frauen. (4) 48% der Patienten sind älter als 60 Jahre. (5) Die Inzidenz von ZNS-Metastasen liegt zwischen 20,0% und 40,0%. (2)

Die steigende Inzidenz von ZNS-Metastasen wird durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst. Einerseits lässt sie sich auf die sich stetig verbessernde Diagnostik durch die MRT-Bildgebung und einer damit einhergehenden besseren Früherkennung zurückführen. Andererseits gibt es fortlaufend neue Therapieansätze und -erfolge in der Behandlung verschiedener Primärtumore. Die Patienten profitieren von einer längeren Überlebenszeit, die Tumorzellen haben jedoch auch mehr Zeit in andere Organe wie das Gehirn zu metastasieren. (1, 6)

Mit wachsendem zeitlichem Abstand zur Diagnose des Primärtumors steigt auch die kumulative Inzidenz der ZNS-Metastasen. Ein Jahr nach Diagnose des Tumors in der Brust wird beispielsweise bei 1,0% der Patientinnen mit Mammakarzinom die ZNS-Metastasierung diagnostiziert und fünf Jahre nach Diagnose sind bereits 5,0% betroffen. (7)

1.2. Die häufigsten Primärtumore

1.2.1. Bronchialkarzinom

Die Inzidenz von ZNS-Metastasen in primären Bronchialkarzinomen beträgt 16,3-19,9% und ist am höchsten bei Patienten, die im Alter von 40-49 Jahren die Diagnose Bronchialkarzinom erhielten. (7, 8)

Das kleinzellige Bronchialkarzinom metastasiert häufiger ins Gehirn als das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom. (7)

1.2.2. Mammakarzinom

Die Inzidenz von ZNS-Metastasen in Mammakarzinomen beträgt 5,0-5,1%. (7, 8)

Sie ist am höchsten bei Patienten, die im Alter von 20-39 Jahren die Diagnose Mammakarzinom erhielten und sinkt mit steigendem Alter. (8) Ein erhöhtes Risiko für ZNS-Metastasen haben Patienten mit Triple-negativen Tumoren (keine Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren und keine Überexpression von HER2/neu) und Patienten mit positivem HER2/neu-Status. (9)

1.2.3. Malignes Melanom

Die Inzidenz von ZNS-Metastasen in Melanomen beträgt 6,9-7,4%. (7, 8)

Einen Höhepunkt erreicht sie bei Patienten, die im Alter von 50-59 Jahren die Diagnose Melanom erhielten. Bei männlichen Patienten beträgt die Inzidenz 8,7%, bei Patientinnen nur 4,8%. (8)

1.2.4. Nierenzellkarzinom

6,5-9,8% aller Patienten, die an einem Nierenzellkarzinom leiden, entwickeln im Lauf ihrer Erkrankung eine ZNS-Metastase. (7, 8)

Die höchste Inzidenz haben Patienten, bei denen zwischen 50 und 59 Jahren ein Nierenzellkarzinom diagnostiziert wurde. (8)

1.2.5. Gastrointestinales Karzinom

ZNS-Metastasen sind beim kolorektalen Karzinom seltener als bei den bereits aufgeführten Primärtumoren. 1,2-1,8% der Karzinome metastasieren ins Gehirn. (7, 8)

Der größte Anteil der Neuerkrankungen mit ZNS-Metastasen findet sich bei Patienten, deren Diagnose kolorektales Karzinom im Alter von 50 bis 59 Jahren gestellt wurde. (8)

1.3. Ätiologie

Grundsätzlich kann jeder maligne Tumor ins zentrale Nervensystem metastasieren. Die Metastasierung erfolgt üblicherweise über den hämatogenen Weg. Das bedeutet, die Tumorzellen gelangen vom Primärtumor über die Blutgefäße in andere Organe und bilden dort Metastasen. Im Gegensatz dazu findet die lymphogene Metastasierung über die Ausbreitung der Tumorzellen entlang der Lymphgefäße statt.

Aufgrund dieses Metastasierungswegs neigt das Bronchialkarzinom besonders dazu ins zentrale Nervensystem zu metastasieren. (4)

Neben dem Bronchialkarzinom (39,0-52,0%) dominieren das Mammakarzinom (12,3-17,0%), das maligne Melanom (3,9-11,0%), das kolorektale Karzinom (5,0-13,0%) und das Nierenzellkarzinom (3,0-11,0%) als Primarien der ZNS-Metastasen, bei 5,0-7,5% ist der Primärtumor unbekannt. (1, 2, 4)

Der Entwicklung einer Metastase im zentralen Nervensystem liegt ein mehrstufiger Prozess zugrunde. Dieser beginnt mit der Ablösung der Tumorzellen vom Primärtumor und ihrer Intravasion. Anschließend zirkulieren sie in arteriellen Blutgefäßen bis in die Kapillaren des zentralen Nervensystems. Schließlich erfolgt die Extravasion mit Überwindung der Bluthirnschranke und die Proliferation der Tumorzellen im Hirnparenchym. Dabei findet man verschiedene Wachstumsmuster: scharf begrenztes Wachstum, diffuse Infiltration oder „Gefäß-Vereinnahmung“ („Co-Option“). (10)

Ob ein Tumor dazu neigt, ins Gehirn oder Rückenmark zu metastasieren oder nicht, hängt stark davon ab, ob die nötigen biochemischen Voraussetzungen für das Wachstum der Tumorzelle gegeben sind. (11)

Liegt ausschließlich eine Metastase im Gehirn vor, spricht man von einer solitären ZNS-Metastase. Bei zusätzlich extrakraniellen Metastasen und einer einzelnen ZNS-Metastase handelt es sich um eine singuläre Metastase.

Als Meningeosis carcinomatosa wird die Aussaat von metastasierenden Tumorzellen in die Meningen und den Liquor cerebrospinalis bezeichnet. (12, 13)

Am häufigsten wird diese durch Bronchialkarzinome, Mammakarzinome und maligne Melanome verursacht. (13)

1.4. Klinik

Eine typische Symptomatik für ZNS-Metastasen ist nicht definiert, da sie von Patient zu Patient in Art und Ausprägung äußerst variabel ist. Einerseits bleiben manche Metastasen asymptomatisch, andererseits gibt es jedoch auch Symptome, die häufiger vorkommen. Dazu gehören Kopfschmerz und Schwindel, veränderter mentaler Zustand, Krampfanfälle, Paresen, Gehstörungen (zum Beispiel Ataxien), Sehstörungen, Hirnnervenstörungen, Übelkeit/Erbrechen, Sprachstörungen (zum Beispiel Aphasie) und Sensibilitätsstörungen. (2, 14)

Aufgrund dieser heterogenen Manifestationen erfordert jede neurologische Symptomatik eine diagnostische Abklärung, wenn der Patient an einer malignen Tumorerkrankung leidet. (2, 6)

Teilweise ist die neurologische Symptomatik aber auch der erste Hinweis für eine Krebserkrankung überhaupt, besonders häufig beim Bronchialkarzinom. (15, 16)

Circa zwei Drittel der Patienten mit Hirnmetastasen (58,8-67,0%) weisen zudem eine oder mehrere extrakranielle Metastasenmanifestationen des Primärtumors auf. (1, 4, 8)

1.5. Diagnostik

Häufig wird die Diagnose der ZNS-Metastase innerhalb eines Jahres nach Diagnose des Primärtumors gestellt. (7)

Neben der klinisch-neurologischen Untersuchung kommen bei der Diagnostik die Bildgebungen CT und MRT, jeweils mit oder ohne Kontrastmittel, zum Einsatz. Die MRT ist der CT in der Darstellung von metastatischen Läsionen im Gehirn überlegen, da sie auch kleinere Läsionen sichtbar macht. So kann eine Metastase in der CT als singulär detektiert werden, in der MRT werden jedoch multiple Metastasen festgestellt. Diese Differenzierung kann sowohl Prognose als auch Therapieentscheidung maßgeblich beeinflussen. (17)

Asymptomatische Metastasen können nur zufällig, zum Beispiel bei Screening-Untersuchungen, entdeckt werden. (2, 11, 16)

Wird eine Operation oder Biopsie durchgeführt, erfolgt in der Regel eine neuropathologische und immunhistochemische Untersuchung des entnommenen Gewebes. Die Diagnose Metastase wird so gesichert, da auch bei einer bekannten Tumorerkrankung die radiologisch festgestellten Läsionen anderen Ursprungs sein können. (18) Außerdem kann sie bei Metastasen mit unbekanntem Primärtumor Aufschluss über die Herkunft der Metastase geben und differentialdiagnostisch können mögliche Hirnparenchym-läsionen wie Entzündungen, Meningeome und Gliome ausgeschlossen werden.

Meningeosis carcinomatosa kann ebenfalls durch eine MRT diagnostiziert werden sowie durch eine Lumbalpunktion mit nachfolgender zytologischer Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. (13)

1.6. Prognose

Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Methoden entwickelt, um die individuelle Prognose der Patienten besser einschätzen zu können. Bestandteil dieser Graduierungsmethoden ist der Karnofsky-Index, der in 10er-Schritten die Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung von onkologischen Patienten einteilt. (12)

Dazu gehört die RPA (Recursive Partitioning Analysis), die in den 1990er Jahren entwickelt wurde. Patienten, die einen Karnofsky-Index über 70 haben, jünger als 65 Jahre alt sind und keine extrakraniellen Metastasen haben (RPA Class I), haben in der RPA die beste Prognose. Im Gegensatz dazu ist ein Karnofsky-Index unter 70 prognostisch ungünstig (RPA Class III). (5)

Der GPA-Score (Graded Prognostic Assessment) bewertet die Prognose unter Einbeziehung von Karnofsky-Index, Alter, Anzahl der Hirnmetastasen und Vorhandensein von extrakraniellen Metastasen. Laut ihm sind ein Karnofsky-Index von 90-100, Alter unter 50 Jahren und eine solitäre ZNS-Metastase prognostisch besonders günstig. Wohingegen die Kombination eines Karnofsky-Index unter 70, einem Alter über 60 Jahre, mehr als drei Hirnmetastasen und zusätzlicher extrakranieller Metastasen am schlechtesten bewertet wird. (19)

Die Weiterentwicklung des GPA-Scores definiert Prognosefaktoren unter zusätzlicher Einbeziehung der diversen Primärtumorentitäten. Die Kriterien des DS-GPA (Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment) für das kleinzellige und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom entsprechen den Kriterien des GPA-Scores. Für das Melanom und Nierenzellkarzinom sind der Karnofsky-Index und die Metastasenanzahl wichtig, für gastrointestinale Karzinome nur der Karnofsky-Index. Die signifikanten Faktoren beim Mammakarzinom sind Karnofsky-Index und das Vorhandensein von extrakraniellen Metastasen, die aber im Score nicht berücksichtigt werden. (20)

Die Prognosefaktoren für das Mammakarzinom wurden noch weiterentwickelt, sodass der DS-GPA Karnofsky-Index, Alter und Rezeptorausstattung (HER2/neu, Progesteronrezeptor, Östrogenrezeptor) einschließt. Je höher der DS-GPA, desto länger ist das mittlere Überleben. (20, 21)

1.7. Therapie der ZNS-Metastasen

Während vor Jahrzehnten lediglich die supportive Therapie und die Ganzhirnbestrahlung zur Verfügung standen, sind die Möglichkeiten, eine Metastase des zentralen Nervensystems anzugehen, heutzutage vielfältig. Dieser Umstand ist einerseits ein großer Fortschritt, da das Patientenkollektiv sehr heterogen ist und so die Therapie viel individueller gestaltet werden kann. Andererseits sind die Therapiemöglichkeiten und die unterschiedlichen Voraussetzungen auch komplizierende Faktoren bei der Entscheidung für die optimale Therapie für den einzelnen Patienten. Jedoch haben alle verfügbaren Therapieoptionen das Ziel, die Prognose und/oder die Lebensqualität eines Patienten zu verbessern. In Frage kommen die lokalen Therapieverfahren wie operative Komplett- beziehungsweise Teilresektion oder die stereotaktische Bestrahlung beziehungsweise Radiochirurgie (einmalige stereotaktische Bestrahlung), die auch miteinander kombiniert werden können. Die stereotaktische Radiotherapie ist eine sehr präzise lokale Bestrahlung mit sehr hohen Strahlendosen (18 Gy-25 Gy), die das umliegende gesunde Hirnparenchym schont. (22) Diese beiden Methoden werden in erster Linie bei guter Prognose und kleinen singulären Metastasen angewandt und kommen heutzutage wesentlich häufiger zum Einsatz als zum Beispiel vor 30 Jahren. (1)

Sowohl die Operation als auch die stereotaktische Bestrahlung erreichen eine lokale Tumorkontrolle und Symptomverbesserung. (23)

Ergänzend dazu oder als Primärtherapie ist nach wie vor die Ganzhirnbestrahlung eine wichtige lokale Therapieoption. (1) Diese dient einerseits der lokalen Kontrolle von in der Bildgebung sichtbaren Metastasen und andererseits der Kontrolle von Mikrometastasen.

Die systemische Therapie beinhaltet Chemotherapie und die in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewinnenden Targeted Therapies. (6) Bei Letzteren handelt es sich um Stoffe, die direkt vom Tumor exprimierte, spezifische molekulare Strukturen angreifen.

Verwendet werden die Stoffe, die bei der systemischen Therapie der jeweiligen Primärtumore indiziert sind. (24)

Auch Meningeosis carcinomatosa ist Ziel systemischer Chemotherapie und Bestrahlung. Außerdem wird sie lokal durch intrathekale Chemotherapie behandelt. Methotrexat und Cytarabin werden hierbei vorrangig appliziert. (13) Mit dieser Methode umgeht man die Blut-Hirn-Schranke und belastet nicht den gesamten Körper. (24)

Glukokortikoide (Dexamethason) stellen eine rein symptomatische Behandlungsoption dar. Aufgrund der tumorassoziierten Hirnödeme und der therapieassoziierten Radionekrose, einer Nebenwirkung der Bestrahlung, erhalten fast alle Patienten Glukokortikoide im Laufe ihrer Behandlung. (2, 6, 16) Glukokortikoide werden sowohl bei neurologischer Symptomatik als auch prophylaktisch eingesetzt. Die prophylaktische Gabe wird jedoch aufgrund des Nebenwirkungsprofils und des fehlenden belegbaren Nutzens für die Patienten allgemein kritisch gesehen. (25)

Die supportive Therapie umfasst, neben Glukokortikoiden, auch antiepileptische Medikamente und Analgetika. Ein weiterer Bestandteil ist die Kontrolle der Nebenwirkungen der eben genannten Medikamente sowie der Chemotherapie und Radiotherapie. (26)

1.7.1. Operation

17,0-32,0% der Patienten werden primär an ihrer Metastase operiert. (1, 5)

Sowohl Patienten mit singulären, aber auch Patienten mit zwei bis drei Metastasen, profitieren von einer Metastasenresektion. (2, 27)

Es kommen jedoch nicht alle Erkrankten für eine Operation in Frage, da Voraussetzungen wie chirurgische Zugänglichkeit und eine kontrollierte Tumorerkrankung gegeben sein müssen. Folglich werden überwiegend junge Patienten in relativ gutem Allgemeinzustand und mit einer solitären oder singulären ZNS-Metastase operiert. (2, 14)

Notwendig ist die Operation, wenn die Metastase durch ihr Wachstum Symptome verursacht. Fokale neurologische Defizite, Symptome durch erhöhten Hirndruck und epileptische Anfälle können durch eine Operation verbessert werden. (6)

1.7.2. Radiotherapie

1.7.2.1. Stereotaktische Bestrahlung

Wohingegen große und folglich symptomatische Metastasen eine OP-Indikation sind, können kleine und nicht durch ihre Masse symptomatische Metastasen mit Radiochirurgie behandelt werden. Das gilt für singuläre ebenso wie für multiple Metastasen. (28)

Die Vorteile der stereotaktischen Bestrahlung sind durch die Minimalinvasivität bedingt. Die Behandlung ist präzise lokalisiert und effizient, der Krankenhausaufenthalt ist kurz und es können direkt Behandlungen angeschlossen werden. Zudem erreicht man bei 80,0-90,0% der Metastasen eine lokale Kontrolle. Die Nachteile ergeben sich aus den Nebenwirkungen der Radiotherapie, ob stereotaktisch oder Ganzhirnbestrahlung. Kurzfristig treten epileptische Anfälle, Kopfschmerzen und Hämorrhagie auf und langfristig kann es zur Bildung einer Radionekrose kommen. Je größer die Metastase, desto größer das mitbestrahlte gesunde Hirnparenchym und desto größer das Risiko eines Ödems, welches eine medikamentöse oder operative Behandlung erforderlich machen würde. (6, 22)

Die stereotaktische Bestrahlung kann auch einer Operation angeschlossen werden, um das Risiko eines lokalen Rezidivs zu vermindern, aber mit weniger starken postradiologischen Nebenwirkungen, die durch eine Ganzhirnbestrahlung verursacht werden. (6, 18, 29)

Eigentlich werden das maligne Melanom und das Nierenzellkarzinom zu den strahlenresistenten Tumoren gezählt, ZNS-Metastasen dieser Primarien werden jedoch erfolgreich stereotaktisch bestrahlt. (22)

1.7.2.2. Ganzhirnbestrahlung

Ein niedriger Karnofsky-Index und eine fortschreitende primäre Tumorerkrankung sind Indikationen für eine Ganzhirnbestrahlung. (6)

Patienten, die primär mit einer Ganzhirnbestrahlung therapiert werden, haben drei oder mehr ZNS-Metastasen. (30)

Angeschlossen an eine Operation kann eine Ganzhirnbestrahlung das Rezidivrisiko verringern und das progressionsfreie Überleben verlängern. (31)

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, an eine Ganzhirnbestrahlung einen stereotaktischen „Boost“ anzuschließen. (32)

1.7.3. Chemotherapie und Targeted Therapy

Auch die Chemotherapie kommt in der Therapie der ZNS-Metastasen zum Einsatz, insbesondere bei Metastasen mit chemosensitiven Primärtumoren wie kleinzelligem Lungenkarzinom und Mammakarzinom.

Bei der neueren Targeted Therapy kann die bessere Wirksamkeit dieser Stoffe im Gegensatz zur Chemotherapie beobachtet werden. Andererseits können sich Primärtumor und ZNS-Metastase hinsichtlich der molekularen Strukturen unterscheiden. Dies kann beispielsweise ein Ansprechen des Primärtumors und gleichzeitig ein fehlendes Ansprechen der Metastase auf die systemische Therapie bedeuten und andersherum. Zudem spielt die sekundäre Resistenz der Tumorzellen eine entscheidende Rolle, die wie im vorherigen Fall zu einem unterschiedlichen Ansprechen von Primarius und Metastase führen kann.

Das NSCLC ist ein chemosensitiver Tumor und auch beim Auftreten von Hirnmetastasen wird systemisch therapiert. Bei EGRF-exprimierenden Tumoren kommen EGRF-Tyrosinkinasaseinhibitoren zum Einsatz und bei Mutationen des ALK-Gens ALK-Inhibitoren. (6)

Zahlreiche Chemotherapeutika sind weitere Optionen, um ins Gehirn metastasierten Brustkrebs zu behandeln. Unter anderem sprechen die Metastasen bei HER2/neu-positivem Brustkrebs auf eine Kombination aus Lapatinib und Capecitabine an. (6)

Systemisch können Patienten mit malignem Melanom mit Fotemustin oder Temozolomid sowie mit Ipilimumab therapiert werden. Außerdem steht der BRAF-Inhibitor Vemurafenib bei BRAF-mutierten Patienten zur Verfügung. (6)

Sunitinib (Tyrosinkinaseinhibitor) stellt eine systemische Therapieoption für Patienten mit Nierenzellkarzinom dar. (6)

1.8. Lebensqualität

Der Erhalt der Lebensqualität sollte bei der Therapieentscheidung bei allen Patienten mit malignen Tumorerkrankungen mit im Vordergrund stehen. Unter anderem Faktoren wie der Erhalt der funktionellen Selbstständigkeit, Beschwerde- und Schmerzkontrolle sind dafür essenziell. Da die Lebensqualität einer subjektiven Einschätzung und Empfindung unterliegt, ist ihre Untersuchung schwierig. Der EORTC Quality of Life Questionnaire C30 und der EORTC QLQ Brain Cancer Module sind Methoden zur Erfassung der Lebensqualität durch das Abfragen von Parametern aus den Bereichen Funktionalität und Gesundheit. (33) Wie auch bei der Prognose spielt der Performance Status beim Einschätzen der Lebensqualität eine wichtige Rolle. Die „Health-Related Quality of Life“ (HRQoL) ist bei Patienten mit einem niedrigen KPS auch geringer. Bei niedrigem KPS haben die Patienten eine stärkere Beeinträchtigung von körperlicher, kognitiver und Rollenfunktion und von motorischen Fähigkeiten. Außerdem ist die Fatigue stärker ausgeprägt. Im Laufe der Zeit kann die körperliche Funktionsfähigkeit sinken und Fatigue sich verschlechtern. (34)

Patienten mit singulären ZNS-Metastasen, die primär operiert werden, haben eine bessere Lebensqualität (KPS >70%), Patienten mit fortgeschrittenem Alter und disseminierter Erkrankung eine schlechtere. (18) Bei den meisten Patienten mit singulären Metastasen kann das Abfallen des Karnofsky-Index durch eine Operation zunächst verhindert werden. (35) Auch die Verschlechterung der neurologischen Symptomatik wird durch die operative Therapie verhindert. (27)

Jedoch können therapeutische Interventionen auch eine negative Auswirkung auf die Lebensqualität zur Folge haben. Durch die Ganzhirnbestrahlung können körperliche und kognitive Fähigkeiten und die alltägliche Rollenfunktion beeinträchtigt werden. (33)

Unter stereotaktischer Radiotherapie allein verschlechtert sich die HRQoL nicht. (34)

Durch die Therapie mit Dexamethason erfahren Patienten eine Beeinträchtigung der Lebensqualität aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen wie periphere Ödeme, erhöhte Blutzuckerwerte und psychische Probleme. (25)

1.8.1. Neurokognition

Die Lebensqualität wird im Rahmen von Tumoren im zentralen Nervensystem auch durch die Neurokognition beeinflusst. Diese wiederum wird durch zahlreiche Einflussfaktoren beeinträchtigt. Die neuroanatomische Lokalisation der Metastase, epileptische Anfälle, Depressionen, Schlafstörungen und Nebenwirkungen der Therapie können sich negativ auf die Neurokognition auswirken. (24) Auch Fatigue kann neurokognitive Einschränkungen bewirken. (33)

Einerseits gilt es die Neurokognition der Patienten weitestgehend zu schützen, andererseits können sich Behandlungen negativ auf Gedächtnis und Sprache auswirken.

Nach der Ganzhirnbestrahlung kommt es zwar zu weniger Rezidiven und somit einer geringeren Notwendigkeit von Folgetherapien. Die neurokognitiven Funktionen wie Sprache und Erinnerungsvermögen werden durch die Ganzhirnbestrahlung jedoch stärker beeinflusst als durch neu auftretende Metastasen. (36)

Deshalb ist es wichtig abzuwägen, ob an die Primärtherapie direkt eine Ganzhirnbestrahlung angeschlossen wird oder ob mit regelmäßigen Kontrollen, die in jedem Fall notwendig sind, Rezidive früh erkannt und behandelt werden. (6, 33, 36)

Aufgrund dessen werden therapeutische Ansätze bevorzugt, die die Neurokognition erhalten. Dazu zählen Bestrahlungs-Regimes, die den Hippocampus aussparen, und ein sparsamer Einsatz von Glukokortikoiden.

Die stereotaktische Bestrahlung wirkt sich nicht negativ auf die Neurokognition aus. (34)

Für die Einschätzung der Neurokognition gibt es verschiedene Testverfahren wie die neuropsychologische Testung. Der MMSE (Mini-Mental State Examination) ist bei Patienten mit Hirnmetastasierung jedoch nicht ausreichend, da seine Sensitivität bei Hirntumoren niedrig ist. (37)

1.9. Ziel der Arbeit

In der Einleitung wurde deutlich, dass Patienten mit ZNS-Metastasen in vielerlei Hinsicht eine heterogene Gruppe bilden. Erstens unterscheiden sich Primären, da sie unterschiedlich schnell in das zentrale Nervensystem metastasieren und zum Zeitpunkt der Metastasierung bereits divers therapiert wurden. Zweitens lässt sich keine typische Symptomatik definieren. Und schließlich gibt es zahlreiche therapeutische Optionen, die keinen definierten Behandlungswegen folgen, da diese miteinander kombiniert werden können und immer eine individuelle Abwägung nötig ist.

Grund hierfür ist, dass ZNS-Metastasen ein häufiges Ausschlusskriterium für wissenschaftliche Studien darstellen und folglich wenig randomisierte prospektive Studien vorhanden sind.

Das Ziel der Arbeit besteht in der Abbildung des Kollektivs der Patienten mit Metastasen des zentralen Nervensystems, die im Zeitraum 2005-2012 an der Universitätsklinik Tübingen operiert wurden und in der Beschreibung existierender Behandlungsstrukturen dieser Patienten.

Die Erfassung von Diagnostik- und Therapiewegen soll die Identifizierung von Bereichen oder Systemen, die der Optimierung bedürfen, erlauben. Dies soll als Basis zur Planung von Veränderungen zur Verbesserung der interdisziplinären medizinischen Versorgung dienen.

Neben den Baseline Characteristics wurden hierfür folgende Parameter untersucht: Bildgebung des ZNS, Neurologische oder Neuroonkologische Vorstellung, Psychoonkologische Vorstellung, Liquorpunktion, EEG, epileptische Anfälle, Neurokognition, Radiotherapie und Systemtherapie und palliative Versorgung.

In der Diskussion erfolgt eine Einordnung der Ergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Alle Patienten, die in die Analyse integriert wurden, wurden in der Neurochirurgie am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2012 an einer oder an mehreren Metastasen des zentralen Nervensystems operiert. Anschließend erfolgte eine histopathologische Untersuchung und Diagnostik durch die Pathologie der Universität Tübingen. Die Auswahl der Patienten für die Analyse erfolgte durch eine Abfrage der Neuropathologie der Universität Tübingen. Die Voraussetzung für den Einschluss war somit die neuropathologische Diagnose einer ZNS-Metastase. Dies traf in besagtem Zeitraum auf 348 Patienten zu.

53 weitere Patienten in der Abfrage mit ossären Metastasen der Wirbel oder des Kraniaums jedoch ohne Infiltration des zentralen Nervensystems wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen. Patienten mit ossären Metastasen, die jedoch auch eine Infiltration der Meningen aufwiesen, wurden in die Analyse eingeschlossen.

Die Abfrage der Daten wurde durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen genehmigt (Ethikvotum 186/2017BO1).

2.2. Statistische Analyse/Methoden

Die Charakteristika und klinischen Parameter wurden anhand des klinischen Dokumentationsprogramms (ISH) des UKT retrospektiv und anonymisiert tabellarisch gesammelt. Verwendet wurde Microsoft[®] Excel[®] für Office 365. Die Methode der Wahl in Bezug auf die Zielsetzung der Arbeit und zur Charakterisierung des inkongruenten Patientenkollektivs ist die statistische Deskription.

2.2.1. Patientencharakteristika

Bei der Betrachtung und der durchgeführten Analyse wurden im Normalfall jeweils nur die primär operierten Metastasen ohne Rezidiv-OPs berücksichtigt. Falls diese doch berücksichtigt wurden, ist dies an der jeweiligen Stelle explizit erwähnt.

Das mediane Überleben wurde ab Zeitpunkt des primären Verdachts auf eine ZNS-Metastase durch ein bildgebendes Verfahren erfasst. Das Cut-off-date bei noch lebenden Patienten wurde auf den 15.01.2018 festgelegt. Diese 23 Patienten wurden bei der Untersuchung des Überlebens eingeschlossen: Melanom n=10, Mammakarzinom n=1, kleinzelliges Bronchialkarzinom n=0, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom n=5, übrige n=7. 35 Patienten waren Lost-to-follow-up und wurden folglich aus der Untersuchung ausgeschlossen.

Die Lokalisation schließt alle Metastasen zum Zeitpunkt der ersten Operation ein - unabhängig von ihrer Anzahl oder der operierten Metastase.

Die Aufnahmebefunde im Rahmen der Erstoperation dienten zur Bestimmung der klinisch-neurologischen Symptomatik.

Bei der Untersuchung der Prognose der Patienten erfolgte die Einteilung in den RPA-Score und den GPA-Score.

Da bei einem Patienten der Karnofsky-Index unbekannt war, wurde er beim RPA-Score aus der Analyse ausgeschlossen. Die Score-Zuteilung erfolgte nach der Analyse (RTOC-RPA = Radiation Therapy Oncology Group - Recursive Partitioning Analysis) von Gaspar et al., die die Patienten in drei Prognoseklassen einteilt. (5) Patienten mit unbekanntem Status des Primärtumors und unbekanntem Status bezüglich Metastasen außerhalb des zentralen Nervensystems wurden demnach Gruppe II zugeteilt.

Für den GPA-Score erfolgte die Zuteilung nach der Studie von Sperduto et al. (2008), die den Graded Assessment Score (GPA) entwickelte, der durch ein Punktesystem die Prognose einschätzt. Für diesen Score wurde kein Patient ausgeschlossen.

Das Resektionsausmaß wurde für alle 416 im Zeitraum erfolgten Operationen bestimmt.

2.2.2. Zeitlicher Abstand zwischen der Diagnose des Primarius und der ZNS-Metastase

Bei der Untersuchung des Abstands zwischen Diagnose des Primarius und der ZNS-Metastase ist eine zeitgleiche Diagnose definiert als Diagnostik der ZNS-Metastase vor oder innerhalb von zwei Monaten nach Erstdiagnose des Primarius. Der Zeitpunkt der Diagnose der ZNS-Metastase entspricht der ersten Darstellung in der Bildgebung. Lag in der Dokumentation der Erstdiagnose des Primarius kein exaktes Datum vor, wurde bei bekanntem Monat der 1. Tag dieses Monats gewählt, bei bekanntem Jahr der 1. Januar. Nicht berücksichtigt wurden ZNS-Metastasen mit unbekanntem Primarius.

Keine Angabe aufgrund einer nicht eindeutigen Zuordnung schließt beispielsweise Metastasen eines okkulten malignen Melanoms ein. Außerdem traten Fälle auf, für die kein Datum der Erstdiagnose des Primarius feststellbar war. Diese wurden unter „keine Angabe aufgrund unvollständiger Dokumentation“ zusammengefasst.

2.2.3. Bildgebung

Bei Auswertung der Bildgebung wurden alle MRTs berücksichtigt, die im Krankheitsverlauf der ZNS-Metastase erfolgten. „Unvollständige spinale MRT“ bedeutet, dass nicht die gesamte Wirbelsäule mit Rückenmark dargestellt wurde, sondern beispielsweise nur die Brustwirbelsäule. Patienten, die keine MRT hatten, wurden mittels CT untersucht.

2.2.4. Neurologische/Neuroonkologische Vorstellung im Krankheitsverlauf

Es wurde untersucht, ob eine neurologische oder neuroonkologische Vorstellung und eine Vorstellung in der Tumorkonferenz des Zentrums für Neuroonkologie stattfanden. Die neurologische/neuroonkologische Vorstellung konnte sowohl in der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Tübingen als auch in einer anderen Klinik stattgefunden haben. Unterschieden wurde zwischen einer Vorstellung bei Erstdiagnose oder einer Vorstellung im Krankheitsverlauf.

2.2.5. Psychoonkologische Beratung

Eine psychoonkologische Beratung wurde als „erfolgt“ betrachtet bei Dokumentation der Anmeldung und/oder der Beratung selbst.

2.2.6. Neurokognition

Als Testverfahren zur Einschätzung der Neurokognition ließen sich lediglich die MMSE (Mini Mental State Examination) sowie die neuropsychologische Testung nachvollziehen.

2.2.7. Lumbalpunktion

Die Lumbalpunktion wurde als „nicht erfolgt“, „erfolgt“ zur Abklärung einer Meningeosis carcinomatosa und „erfolgt bei anderer Indikation“, zum Beispiel Infektion, erfasst.

2.2.8. EEG

Bei Erfassung der epileptischen Anfälle im Krankheitsverlauf wurde in „fokal“, „komplex fokal“ und „generalisiert“ unterschieden. Trat sowohl ein fokaler als auch ein generalisierter Anfall auf, so wurde der generalisierte Anfall verwendet. Wurde keine Dokumentation eines EEGs im klinischen Dokumentationsprogramm gefunden, gilt es als „nicht durchgeführt“.

2.2.9. Radiotherapie und Systemtherapie

Die Durchführung einer Radiotherapie des zentralen Nervensystems oder einer Systemtherapie wurde jeweils bezogen auf vor und nach der primären Operation einer ZNS-Metastase untersucht. Chemotherapie, Immuntherapie und Hormontherapie sind unter Systemtherapie zusammengefasst. Patienten mit einer Systemtherapie aufgrund einer anderen Krebserkrankung ohne ZNS-Metastasierung wurden ausgeschlossen.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Zunächst wird ein Überblick über das Patientenkollektiv der Arbeit in Hinblick auf klinische Parameter gegeben. Insgesamt wurden in den Jahren 2005 bis 2012 in der neurochirurgischen Abteilung am Universitätsklinikum Tübingen 348 Patienten an einer oder mehreren ZNS-Metastasen operiert. 53 der 348 Patienten wurden mehrfach operiert. Im besagten Zeitraum erfolgten 416 Operationen. 283 Patienten (81,3%) wurden einmal operiert, 44 Patienten (12,6%) zwei Mal, 17 Patienten (4,9%) drei Mal. Jeweils zwei Patienten (0,6%) wurden vier und fünf Mal im Rahmen einer Metastase des zentralen Nervensystems operiert. (Tabelle 1)

Eine Übersicht über die Verteilung der Operationen über den Zeitraum gibt Tabelle 3.

Die häufigsten malignen Grunderkrankungen machten das maligne Melanom (31,3%, n=109), das kleinzellige und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (23,5%, n=82) und das Mammakarzinom (12,6%, n=44) aus. 9,5% (n=33) der Metastasen lag ein unbekannter Primärtumor zugrunde. Primärtumorentitäten mit einer Häufigkeit von mehr als 3,0% waren zudem das klarzellige Nierenzellkarzinom (4,6%, n=16), das Prostatakarzinom (3,7%, n=13) und das Adenokarzinom des Sigmas oder Rektums (3,4%, n=12). (Tabelle 1)

203 (58,3%) der Patienten waren männlich, 145 (41,7%) weiblich. (Tabelle 1)

Der Median des Alters bei Erstdiagnose der Metastase lag bei 60 Jahren, das Maximum bei 89 Jahren und das Minimum bei 20 Jahren. (Tabelle 1)

Durch Auswertung der Befunde der Bildgebung ließ sich die Anzahl der ZNS-Metastasen zum Zeitpunkt der ersten Operation bestimmen. 66,7% (n=232) hatten eine singuläre ZNS-Metastase. 17,0% (n=59) hatten zwei, 7,2% (n=25) drei, 1,7% (n=4) vier, 4,0% (n=14) fünf bis zehn Metastasen. Mehr als zehn Metastasen lagen bei 3,4% (n=12) vor. (Tabelle 1)

Der Karnofsky-Index, zur Einschätzung der Aktivität und Selbstversorgung der Patienten, betrug bei 5,5% (n=19) 50% oder weniger, bei 6,6% (n=23) 60%, bei 13,3% (n=46) 70%, bei 26,5% (n=92) 80% und bei 48,1% (n=167) 90-100%. Bei einem Patienten war der Karnofsky-Index nicht erhebbar. (Tabelle 1)

Die Analyse der Prognose mittels RPA ergab, dass in diesem Kollektiv 5,8% (n=20) der Patienten in Klasse I waren, dementsprechend einen KPS von mindestens 70% hatten, eine stabile Primärerkrankung, ein Alter von unter 65 Jahren und keine Metastasen außerhalb des ZNS. 12,1% (n=42) der Patienten waren mit einem KPS von unter 70% Klasse III zuzuordnen. Somit wurden Klasse II 82,1% (n=285) der Patienten zugeordnet. (Abbildung 1)

Im GPA erhielten 12,6% (n=44) 0-1 Punkt, 65,2% (n=227) 1,5-2,5 Punkte, 15,5% (n=54) 3 Punkte und 6,6% (n=23) 3,5-4 Punkte. (Abbildung 2)

Weiterhin wurde das Resektionsausmaß der Metastase im zentralen Nervensystem untersucht. Bei 244 (58,7%) der insgesamt 416 Operationen waren die Patienten tumorfrei. Es konnte weder ein Resttumor noch eine andere ZNS-Metastase festgestellt werden. 151 (36,3%) Operationen waren Teilresektionen, da entweder keine mikroskopisch vollständige Resektion erfolgte oder zusätzliche nicht operierte Metastasen im ZNS bestanden. Für die übrigen Operationen war das Resektionsausmaß nicht bekannt oder der chirurgische Eingriff beschränkte sich auf eine Biopsieentnahme. (Tabelle 1)

Außerdem wurde zurückverfolgt, ob der Primarius vor der Diagnose der ZNS-Metastase bereits therapiert wurde. Dies war bei 13,0% (n=45) der Patienten nicht der Fall. Fand eine Primärtherapie des Primarius statt, war dies entweder eine Operation, eine Systemtherapie, eine Radiatio, eine kombinierte Radiochemotherapie oder eine Radioiodtherapie. (Tabelle 1)

Das mediane Überleben nach dem ersten Verdacht in der Bildgebung betrug 35 Monate mit einem Minimum von 0 Monaten und einem Maximum von 152 Monaten. Das Mammakarzinom zeigte ein medianes Überleben von 19 Monaten, das maligne Melanom

von zehn Monaten, das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom von neun Monaten und das kleinzellige Bronchialkarzinom von 12,5 Monaten. (Tabelle 2)

Das Ergebnis der Untersuchung der Symptomatik, die die ZNS-Metastase hervorrief, wird im folgenden Abschnitt dargestellt:

35,6% (n=124) der Patienten zeigten Gleichgewichtsstörungen, Koordinationsstörungen oder eine Ataxie. Zudem traten Kopfschmerzen (29,9%, n=104), Störungen der Motorik (22,4%, n=78), Übelkeit und/oder Erbrechen (18,4%, n=64), Schwindel (15,2%, n=53) und Sehstörungen (12,6%, n=44) auf. Nicht symptomatisch waren 19,8% (n=69) der ZNS-Metastasen. Weitere seltenere Symptome waren Sensibilitätsstörungen, Aphasie, Dysarthrie, Vigilanzminderung oder Bewusstseinsstörungen, kognitive Störungen, Hirnnervenausfälle, auffällige Reflexprüfungen, Lumboischialgie, Blasen- und/oder Mastdarmstörungen, Hirndrucksymptomatik (nur wenn als solche bezeichnet, ansonsten Erfassung der einzelnen Symptome), Leistungsminderung und Müdigkeit. (Abbildung 3)

Die Untersuchung der Lokalisation aller vorhandenen ZNS-Metastasen ergab, dass insgesamt 92,5% (n=322) ausschließlich cerebrale Metastasen aufwiesen. 3,4% (n=12) hatten nur spinale Metastasen und jeweils 2,0% (n=7) multiple Metastasen der gesamten Neuroachse und multiple ossäre ins ZNS eingewachsene Metastasen im Bereich der Wirbelsäule und/oder des Schädels. (Abbildung 4)

Die Metastasen waren vorwiegend im Bereich beider Hemisphären (20,1%, n=70), rechts frontal (9,8%, n=34), links frontal (7,5%, n=26), rechts parietal/zentral/präzentral/postzentral (6,9%, n=24), links parietal/zentral/präzentral/postzentral (4,9%, n=17), rechts im Kleinhirn (5,7%, n=20) oder links im Kleinhirn (5,7%, n=20) lokalisiert.

Es folgt nun die Analyse der diagnostischen Wege und der Therapiestrukturen der Metastasen. Die Diagnostik beinhaltet einerseits den Zeitpunkt und Art der Diagnostik der ZNS-Metastase selbst, andererseits die weiterführende Diagnostik und neurologische Beurteilung der Patienten.

3.2. Zeitlicher Abstand zwischen der Diagnose des Primarius und der ZNS-Metastase

Es wurde untersucht, ob die ZNS-Metastasen zeitgleich mit dem Primarius oder erst später diagnostiziert wurden.

Aufgrund einer nicht eindeutigen Zuordnung war bei 11,1% (n=35) der Patienten keine Angabe möglich. Da die Dokumentation nicht vollständig war, war dies bei 1,6% (n=5) ebenfalls nicht möglich. Zeitgleich erfolgte die Diagnose bei 18,1% (n=57) und erst nach mehr als zwei Monaten bei 69,2% (n=218).

Diese Analyse wurde für die häufigsten Primarien darüber hinaus getrennt durchgeführt. Von den 109 Melanompatienten erhielten 72,5% (n=79) die Diagnose einer ZNS-Metastase nach mehr als zwei Monaten und 2,8% (n=3) zeitgleich mit dem Primärtumor. 23,9% (n=26) hatten zum Zeitpunkt der Bildgebung des ZNS mit Verdacht auf eine cerebrale Metastase, die im Verlauf histopathologisch einem malignen Melanom zugeordnet wurde, noch keinen bekannten Primärtumor im Sinne eines okkulten Melanoms.

Beim Mammakarzinom wurde die ZNS-Metastase bei 95,5% (n=42) aller 44 Patientinnen nach mehr als zwei Monaten nach Diagnose der malignen Grunderkrankung festgestellt.

Beim Bronchialkarzinom wird in kleinzelliges (SCLC = small cell lung cancer) und nicht-kleinzelliges (NSCLC = non-small cell lung cancer) Bronchialkarzinom unterschieden. Zeitgleich wurden beim SCLC 46,2% (n=6) der 13 Patienten diagnostiziert, beim NSCLC 47,8% (n=33) der 69 Patienten. Später wurden beim SCLC 46,2% (n=6) und beim NSCLC 44,9% (n=31) diagnostiziert. (Abbildung 5)

3.3. Bildgebung

ZNS-Metastasen können mit Sicherheit durch eine histopathologische Untersuchung diagnostiziert werden. Besteht der klinische Verdacht, ist jedoch primär die Bildgebung Mittel der Wahl. Sie kommt entweder zum Einsatz, um den Verdacht durch Nachweis einer Raumforderung zu erhärten oder diese auszuschließen. Zudem dient sie der Lokalisation.

Im Rahmen der Diagnostik wurde bei 8,0% (n=28) der Patienten keine MRT-Bildgebung durchgeführt. Eine cerebrale MRT erfolgte bei 68,4% (n=238) und eine MRT der gesamten Neuroachse bei 17,0% (n=59) der Patienten. Eine ausschließlich spinale MRT

gab es bei 2,6% (n=9). Bei 4,0% (n=14) wurde eine cerebrale MRT mit einer nicht vollständigen spinalen MRT durchgeführt.

Die MRT-Bildgebung fand zu 84,1% (n=269) innerhalb von zwei Monaten vor oder nach der Operation der Metastase statt.

Patienten, die nur cerebrale Metastasen hatten, erhielten zu 73,6% (n=237) eine cerebrale MRT, 13,7% (n=44) eine MRT der gesamten Neuroachse, 4,0% (n=13) eine cerebrale MRT sowie eine unvollständige spinale MRT und 8,4% (n=27) keine MRT.

Bei 50% (n=6) der Patienten mit ausschließlich spinalen Metastasen wurde eine MRT der gesamten Neuroachse durchgeführt, bei den anderen 50,0% (n=6) eine spinale MRT.

Patienten mit multiplen Metastasen der gesamten Neuroachse erhielten zu 71,4% (n=5) eine MRT der gesamten Neuroachse, bei jeweils einem Patienten (14,3%) gab es ausschließlich eine cerebrale MRT oder eine spinale MRT.

Bei 57,1% (n=4) der Patienten mit multiplen ossär eingewachsenen Metastasen von Schädel und/oder Wirbelsäule wurde eine MRT der gesamten Neuroachse durchgeführt. Jeweils ein Patient (14,3%) erhielt eine spinale MRT und eine cerebrale MRT mit unvollständiger spinaler MRT. Ein weiterer Patient (14,3%) hatte keine MRT. (Abbildung 6)

Zur weiterführenden Diagnostik und Beurteilung der Patienten wurden die neurologische Vorstellung (3.4.), psychoonkologische Beratung (3.5.), die Untersuchung des Liquors (3.7.), Neurokognition (3.6.) und Elektroenzephalogramm (3.8.) durchgeführt.

3.4. Neurologische/Neuroonkologische Vorstellung im Krankheitsverlauf

Die neurologische oder neuroonkologische Vorstellung mit der neurologischen/neuroonkologischen Anamnese und klinischen Untersuchung dient zur Beurteilung des Patienten hinsichtlich der Symptomatik. Bei Erstdiagnose erfolgte eine neurologische bzw. neuroonkologische Vorstellung bei 29,6% (n=103) der Patienten, bei 6,0% (n=21) war es aufgrund unzureichender Dokumentation unbekannt. Bei allen übrigen Patienten war keine neurologische Vorstellung dokumentiert.

23,9% (n=83) der Patienten wurden bei Verlaufskontrollen neurologisch vorstellig, bei 13,2% (n=46) war dies wiederum aufgrund fehlender Dokumentation unbekannt.

Bei gemeinsamer Betrachtung erfolgte bei 61,5% (n=214) eine neurologische Vorstellung weder bei Erstdiagnose noch bei einer Verlaufskontrolle, ausschließlich bei Erstdiagnose erfolgte sie bei 14,7% (n=51), ausschließlich bei einer Verlaufskontrolle bei 8,9% (n=31). Sowohl bei Erstdiagnose der cerebralen Metastase als auch bei einer Verlaufskontrolle fand eine Vorstellung in der Neurologie bei 14,9% (n=52) statt. (Abbildung 7) In der Tumorkonferenz des Zentrums für Neuroonkologie (ZNO) der Universitätsklinik Tübingen wurden 9,5% (n=33) der Patienten bei Erstdiagnose der ZNS-Metastase vorgestellt, bei 76,7% (n=267) der Patienten war unbekannt, ob es zu einer Vorstellung kam. 38 (10,9%) Patienten wurden nicht vorgestellt und bei zehn (2,9%) Patienten fand die Vorstellung im weiteren Krankheitsverlauf statt.

3.5. Psychoonkologische Beratung

Zur psychologischen Unterstützung in einer akuten Belastungssituation, wie es die Diagnose einer Metastase im zentralen Nervensystem darstellt, kann eine psychoonkologische Beratung dienen. Diese erhielten 9,5% (n=33) bei Erstdiagnose oder bei einem späteren Besuch. Sie fand bei 19,5% (n=68) nicht statt. Ob eine psychoonkologische Beratung erfolgte war bei 71,0% (n=247) unbekannt. (Abbildung 8)

3.6. Neurokognition

Bei 326 (93,9%) der Patienten wurde keinerlei neurokognitive Diagnostik durchgeführt. 18 (5,2%) Patienten machten eine Mini Mental State Examination (MMSE) und 4 (1,2%) Patienten wurden mit einer neuropsychologischen Testung eingeschätzt. (Abbildung 9) 80,0% (n=24) der Patienten mit einer kognitiven Störung im klinisch-neurologischen Befund bei Erstdiagnose der Metastase wurden keiner neurokognitiven Diagnostik zugeführt, 13,3% (n=4) wurden mithilfe einer MMSE untersucht und 6,7% (n=2) unterliefen eine neuropsychologische Testung.

Die Patienten ohne pathologischen kognitiven Befund in der klinisch-neurologischen Untersuchung wurden zu 95,0% (n=302) nicht weiter kognitiv untersucht. Eine MMSE

absolvierten 4,4% (n=14) und eine neuropsychologische Testung 0,6% (n=2). (Abbildung 10)

3.7. Lumbalpunktion

Die Lumbalpunktion dient zur Gewinnung des Liquors und durch die Untersuchung dessen zur diagnostischen Sicherung der Meningeosis carcinomatosa, einer Streuung der Tumorzellen in die Meningen und den Subarachnoidalraum. 81,9% (n=285) der Patienten wurden nicht punktiert. Durchgeführt wurde die Lumbalpunktion bei 17,8% (n=62) der Patienten.

Zur Abklärung einer anderen Indikation erfolgte die Lumbalpunktion bei einem der Patienten (0,3%). (Abbildung 11)

3.8. Epileptischer Anfall und EEG

Der epileptische Anfall ist eine mögliche Manifestation einer ZNS-Metastase. 79,9% (n=278) der Patienten erlitten keinen epileptischen Anfall im Krankheitsverlauf, 10,1% (n=35) hatten einen generalisierten epileptischen Anfall, 6,6% (n=23) einen fokalen und 0,3% (n=1) einen komplex fokalen. Bei 3,2% (n=11) der Patienten wurde zwar ein epileptischer Anfall dokumentiert, aber nicht näher bezeichnet.

Zur Standarddiagnostik eines epileptischen Anfalls gehört das EEG. Bei Patienten ohne epileptischen Anfall wurde bei 18,0% (n=50) ein EEG durchgeführt. Bei fokalen Anfällen erfolgte zu 52,2% (n=12) ein EEG. Bei dem Patienten mit komplex fokalem Anfall erfolgte keine EEG-Diagnostik. Bei 77,1% (n=27) der generalisierten Anfälle erfolgte ein EEG. Bei den Anfällen, die nicht näher bezeichnet wurden, ist bei 36,4% (n=4) ein EEG vorgenommen worden. (Abbildung 12)

Abschließend wird die Therapie der ZNS-Metastase und die Systemtherapie (3.10.) in zeitlichem Zusammenhang zur ersten Operation untersucht. Auch die palliative Versorgung wird analysiert (3.11.).

Da 100,0% der Patienten eine chirurgische Therapiemaßnahme erhielten, folgt die Analyse der Radiotherapie des zentralen Nervensystems.

3.9. Radiotherapie des ZNS

Das zentrale Nervensystem kann sowohl vor als auch nach einer Operation bestrahlt werden.

Vor der ersten Operation einer ZNS-Metastase erfolgte bei 8,6% (n=30) eine Radiotherapie des ZNS. Die übrigen 91,4% (n=318) wurden im Bereich des zentralen Nervensystems nicht bestrahlt. (Abbildung 13)

Nach der Operation wurden 55,8% (n=232) der Patienten bestrahlt, 17,8% (n=74) wurden nicht bestrahlt und bei 26,4% (n=111) war aufgrund der fehlenden Dokumentation keine Angabe über eine Radiotherapie nach der Operation einer ZNS-Metastase möglich. (Abbildung 14)

3.10. Systemtherapie

Des Weiteren wurde die Systemtherapie im Hinblick auf den zeitlichen Zusammenhang mit der ersten Operation einer ZNS-Metastase untersucht.

Vor der ersten Operation wurden 51,0% (n=176) systemisch therapiert und bei 48,1% (n=166) erfolgte keine Systemtherapie. Bei drei Patienten (0,9%) war keine Angabe aufgrund fehlender Dokumentation möglich. Bei drei Patienten erfolgte eine Systemtherapie mit anderer Indikation aufgrund einer weiteren Krebserkrankung, diese wurden nicht im Diagramm aufgeführt. (Abbildung 15)

Nach der ersten Operation einer ZNS-Metastase wurden 44,8% (n=156) systemisch therapiert und 17,5% (n=61) nicht. Aufgrund fehlender Dokumentation ist bei 37,6% (n=131) nicht bekannt, ob eine nachfolgende systemische Therapie erfolgte. (Abbildung 16)

Zusätzlich wurde die Durchführung der Systemtherapie für die häufigsten Primarien getrennt untersucht. Bezüglich der Systemtherapie vor der ersten Operation konnten folgende Ergebnisse ermittelt werden: Im Patientenkollektiv hatten insgesamt 109 Personen ZNS-Metastasen bei einem malignen Melanom. In dieser Gruppe erfolgte vor Operation zu 56,0% (n=61) eine Systemtherapie. 42 (93,2%) der insgesamt 44 Mammakarzinompatientinnen wurden systemisch therapiert. Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom waren es 46,2% (n=6) von insgesamt 13 Patienten. Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom

lag bei 69 der Patienten zugrunde. Aus dieser Gruppe wurden 31,9% systemisch therapiert (n=22). 2,9% (n=2) wurden zwar systemisch therapiert, aber aufgrund anderer Indikation. 63,8% (n=44) hatten keine Systemtherapie und bei einem Patienten (1,4%) konnte aufgrund fehlender Dokumentation keine Angabe gemacht werden. (Abbildung 17)

Folgendes ergab die Untersuchung der Systemtherapie nach der ersten Operation einer ZNS-Metastase: Das maligne Melanom wurde zu 61,5% (n=67) nach der ersten Operation systemisch therapiert. Das Mammakarzinom zu 50,0% (n=22), das kleinzellige Bronchialkarzinom zu 38,5% (n=5) und das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom zu 34,8% (n=24). (Abbildung 18)

Neuere Methoden der systemischen Therapie sind die Targeted Therapy sowie die Immuntherapie. Die Targeted Therapy wurde bei 8,6% der Patienten vor der Operation angewandt und bei 9,9% (n=34) der Patienten nach der Operation. 13,2% (n=46) wurden vor der Operation mit einer Immuntherapie behandelt, 6,3% (n=22) danach. (Tabelle 4)

Untersuchungen von Mutationen im BRAF V600E, MRAS oder KRAS Gen im Melanom gab es im Patientenkollektiv nicht. Eine HER2/neu Überexpression wurde in 29 von 44 Patientinnen mit Mammakarzinom festgestellt. Triple-Negativ waren sechs von 44 Patientinnen. Beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom wurde die EGFR-Expression in vier von 69 Patienten untersucht (n=2 positiv, n=2 negativ). Aufgrund dieser geringen Untersuchungsrate haben diese Analysen im hier untersuchten Patientenkollektiv keine Relevanz.

3.11. Palliative Versorgung

Sowohl das Fortschreiten der malignen Grunderkrankung als auch der Metastasierung außerhalb und innerhalb des ZNS können Gründe für die Notwendigkeit einer palliativen Versorgung eines Patienten sein. Es wird nun untersucht, ob und in welcher Form eine Palliativbehandlung stattfand.

Bei 85,3% (n=297) der Patienten lässt sich keine Aussage über eine Palliativbehandlung machen, da hierzu keine Dokumentation vorliegt. 6,6% (n=23) hatten keine palliative Betreuung. Jeweils 1,7% (n=6) waren in einem Hospiz, einer Palliativstation oder einer SAPV (Spezialisierte ambulante Palliativversorgung) in Behandlung. 2,9% (n=10)

erhielten eine andere palliative Betreuung beispielsweise durch den Hausarzt oder während eines stationären Aufenthalts auf der radioonkologischen Station. (Abbildung 19)

3.12. Tabellen

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Primärtumor	Absolute Anzahl n	Häufigkeit in Prozent [%]
Melanom	109	31,3%
nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	69	19,8%
Mammakarzinom	44	12,6%
Unbekannter Primarius	33	9,5%
Klarzelliges Nierenzellkarzinom	16	4,6%
Kleinzelliges Bronchialkarzinom	13	3,7%
Prostatakarzinom	13	3,7%
Adenokarzinom Sigma/Rektum	12	3,4%
Urothelkarzinom Blase	6	1,7%
neuroendokrines Karzinom	6	1,7%
Schilddrüsenkarzinom	5	1,4%
Adenokarzinom Ösophagus	4	1,1%
Ovarialkarzinom	4	1,1%
Parotiskarzinom	3	0,9%
Keimzelltumor	2	0,6%
Kolonkarzinom	2	0,6%
papilläres Nierenadenokarzinom	2	0,6%
Larynxkarzinom	1	0,3%
HCC	1	0,3%
Corpuskarzinom Magen	1	0,3%
Mittelohrkarzinom	1	0,3%
Merkelzelltumor	1	0,3%

Geschlecht	Absolute Anzahl n	Häufigkeit in Prozent [%]
Weiblich	145	41,7%
Männlich	203	58,3%

Anzahl der Metastasen zum Zeitpunkt der ersten Operation	Absolute Anzahl n	Häufigkeit in Prozent [%]
1	232	66,7%
2	59	17,0%
3	25	7,2%
4	6	1,7%
5-10	14	4,0%
>10	12	3,4%

Alter bei Erstdiagnose Metastase	Alter in Jahren
Median	60
Maximum	89
Minimum	20

Karnofsky-Index in % bei erster Operation	Absolute Anzahl n	Häufigkeit in Prozent [%]
KPS ≤50	19	5,5%
KPS 60	23	6,6%
KPS 70	46	13,3%
KPS 80	92	26,5%
KPS 90-100	167	48,1%
(KPS nicht erhebbar oder unbekannt)	1	

Anzahl der Operationen an ZNS-Metastasen pro Patient	Absolute Anzahl n	Häufigkeit in Prozent [%]
1	283	81,3%
2	44	12,6%
3	17	4,9%
4	2	0,6%
5	2	0,6%

Resektionsausmaß aller operierter Metastasen	Absolute Anzahl n	Häufigkeit in Prozent [%]
Komplettresektion (kein Rest, keine anderen Metastasen)	244	58,7%
Teilresektion (Reste oder sonstige Metastasen verblieben)	151	36,3%
unbekanntes Resektionsausmaß	7	1,7%
nur Biopsie erfolgt	14	3,4%

Primärtherapie des Primarius	Absolute Anzahl n	Häufigkeit in Prozent [%]
Operation	194	55,9%
Systemtherapie	70	20,2%
Radiatio	7	2,0%
Kombinierte Radiochemotherapie	8	2,3%
Radioiodtherapie	1	0,3%
Keine Primärtherapie	45	13%
Unbekannt aufgrund fehlender Dokumentation	22	6,3%

Tabelle 2: Überleben

Primärtumor	Überleben in Monaten		
	Median	Minimum	Maximum
Alle (n=313)	35	0	152
Melanom (n=103)	10	0	127
Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (n=62)	9	0	99
Kleinzelliges Bronchialkarzinom (n=10)	12,5	3	22
Mammakarzinom (n=42)	19	2	66
Adenokarzinom Sigma/Rectum (n=11)	13	2	48
Klarzelliges Nierenzellkarzinom (n=11)	16	0	123
Prostatakarzinom (n=9)	10	2	29
Sonstige (n=33)	19	1	152
Unbekannter Primärtumor (n=32)	17	1	143

Tabelle 3: Verteilung der Operationen nach Jahren

Jahr	Anzahl der Operationen
2005	37
2006	33
2007	57
2008	48
2009	47
2010	56
2011	74
2012	64

Tabelle 4: Targeted Therapy und Immuntherapie

	Targeted Therapy		Immuntherapie	
	Absolute Anzahl n	%	Absolute Anzahl n	%
Therapie vor Operation	30	8,6%	46	13,2%
Therapie nach Operation	34	9,9%	22	6,3%

3.13. Abbildungen

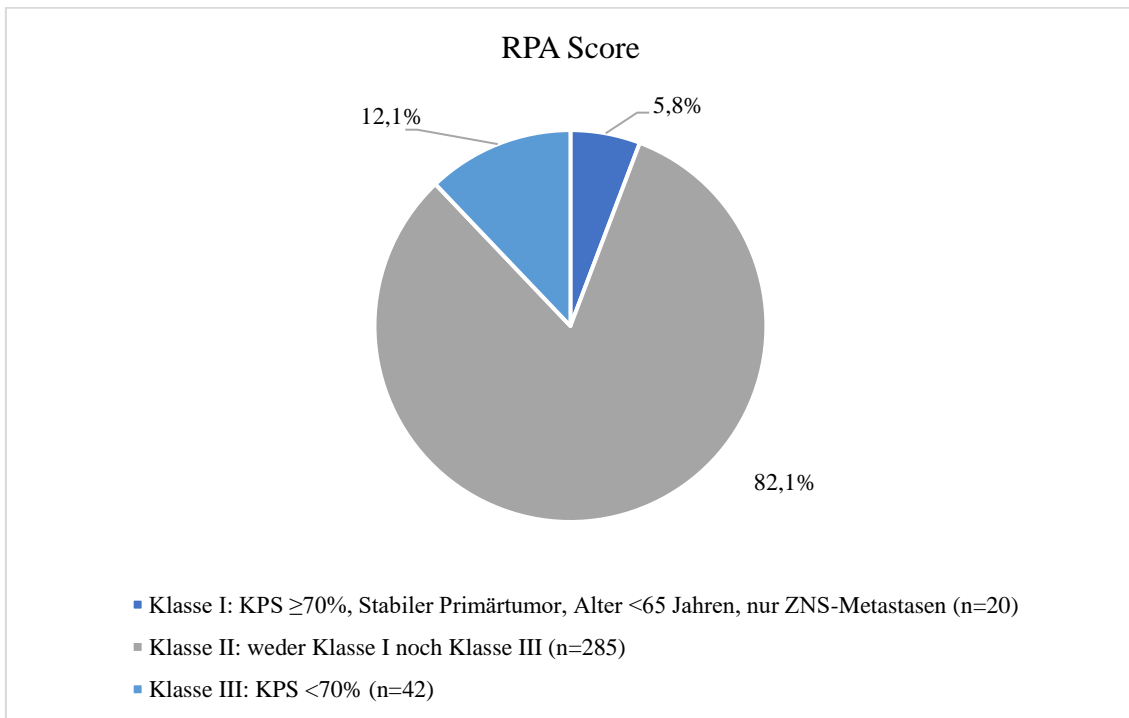


Abbildung 1: Prognose nach RPA

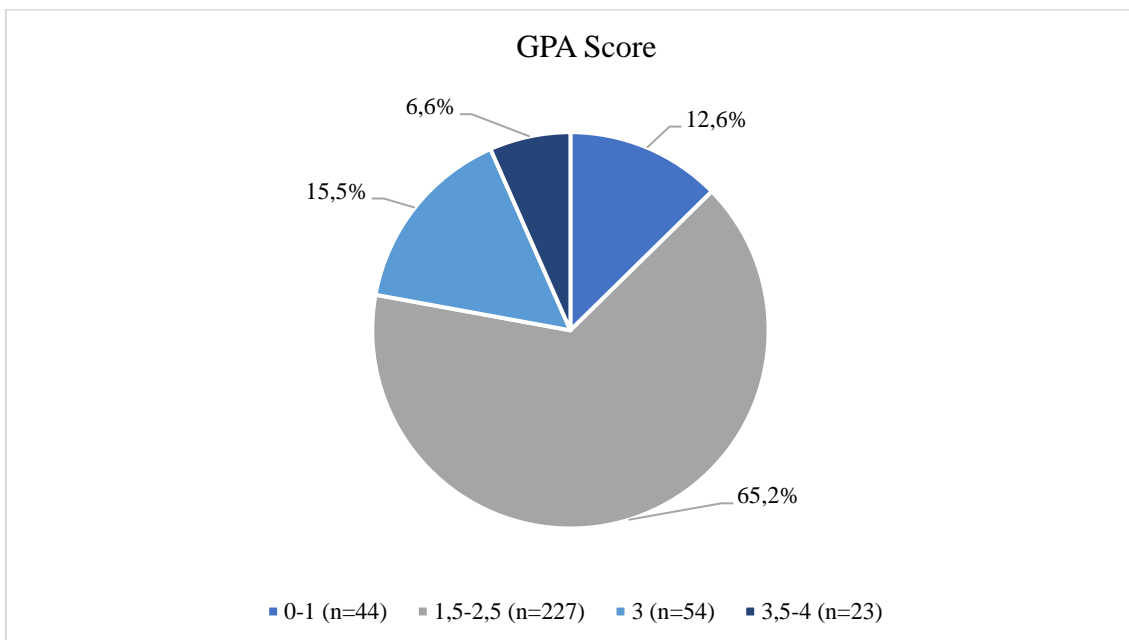


Abbildung 2: Prognose nach GPA

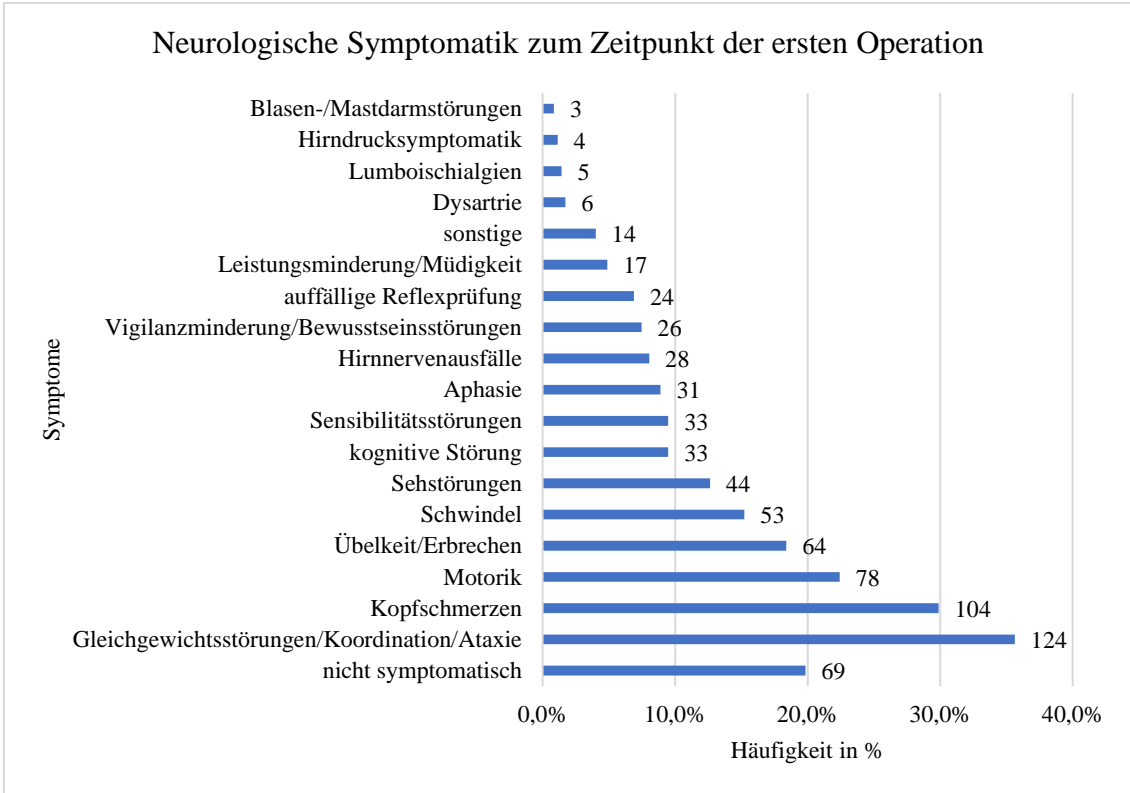


Abbildung 3: Neurologische Symptomatik zum Zeitpunkt der ersten Operation, Mehrfachnennungen pro Patient möglich

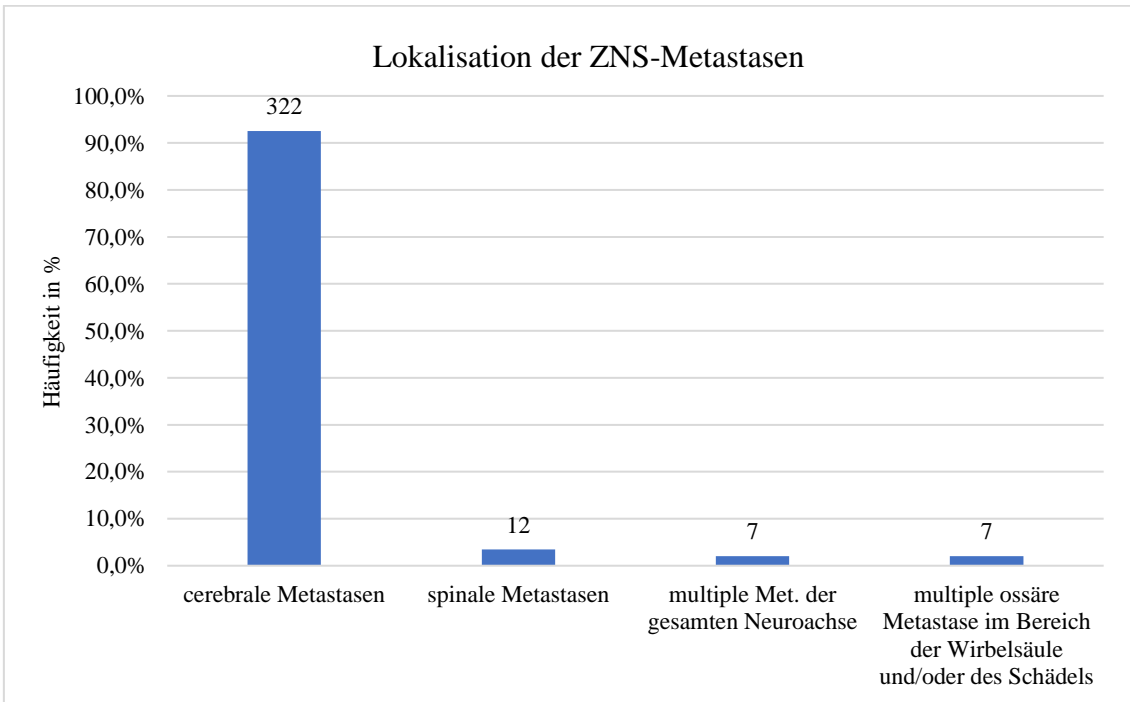


Abbildung 4: Lokalisation der ZNS-Metastasen

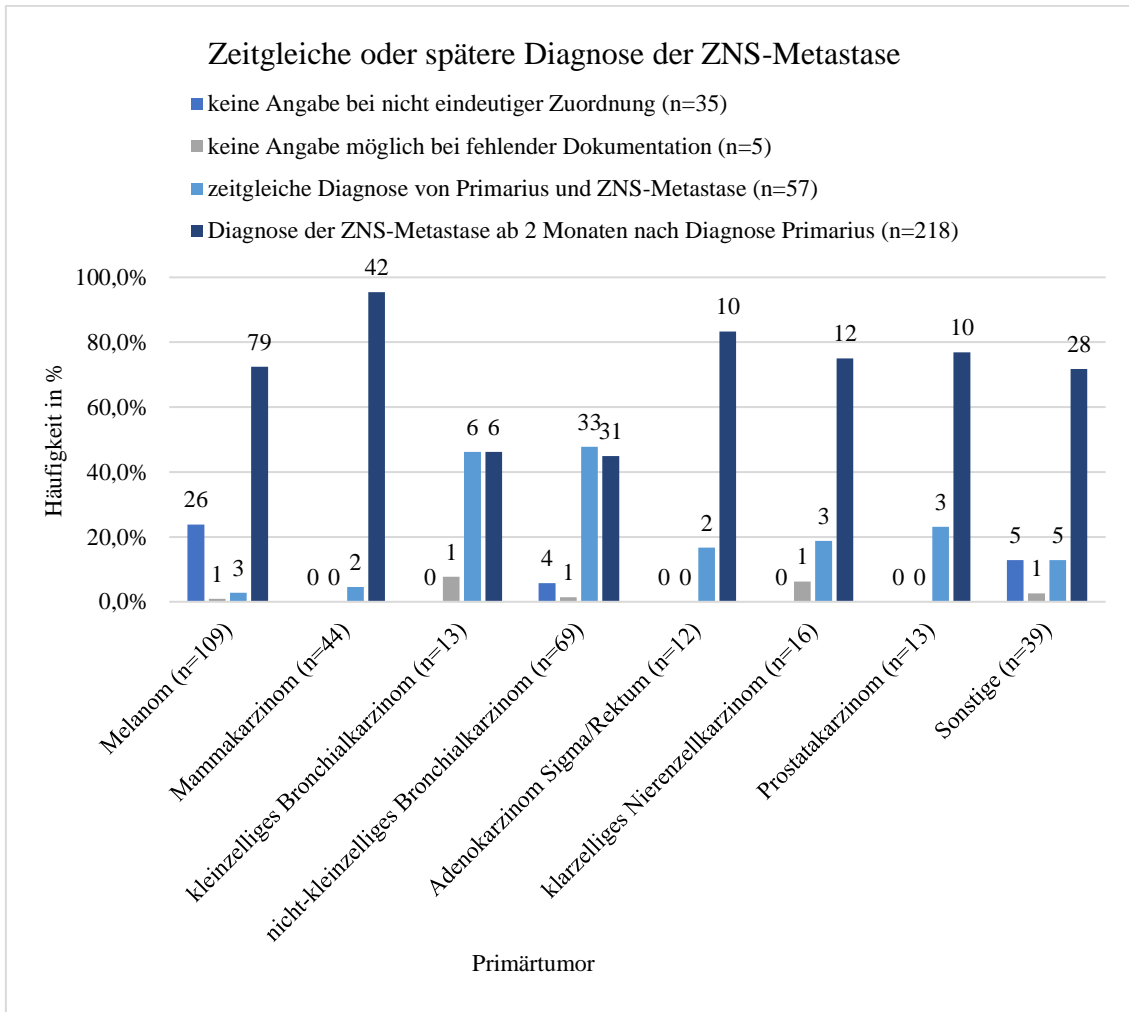


Abbildung 5: Zeitgleiche oder spätere Diagnose der ZNS-Metastase

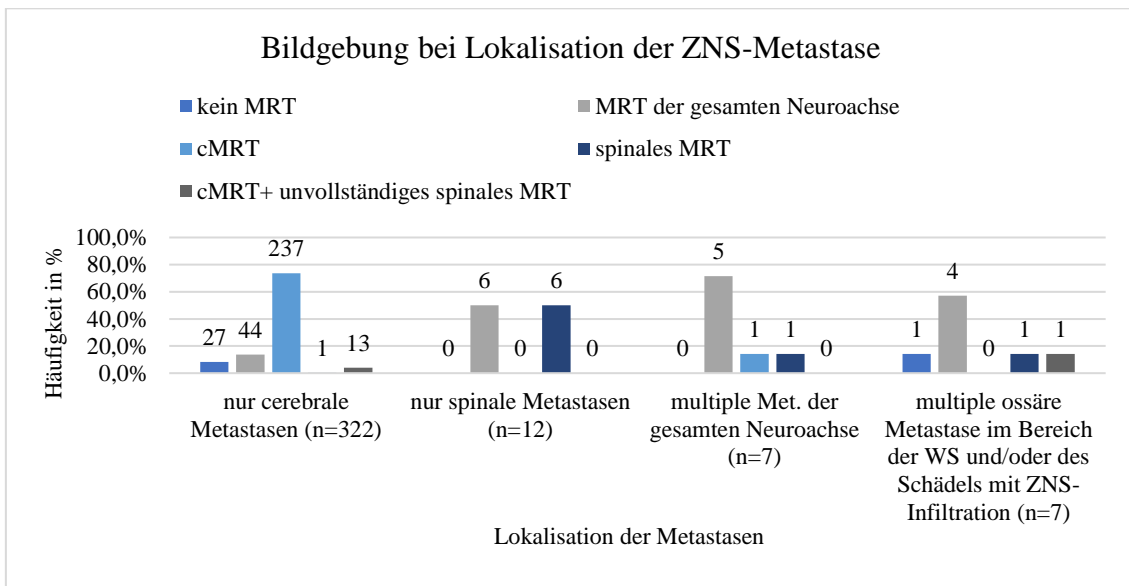


Abbildung 6: Bildgebung bei Lokalisation der ZNS-Metastase

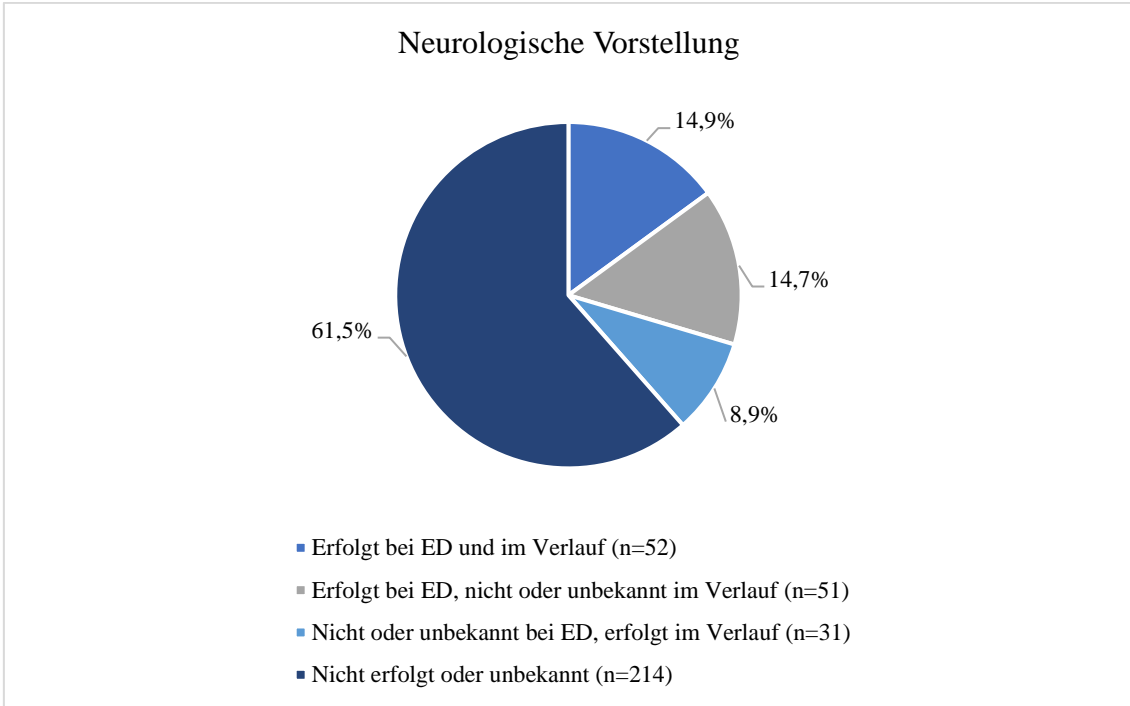


Abbildung 7: Neurologische Vorstellung (ED = Erstdiagnose der ZNS-Metastasierung)

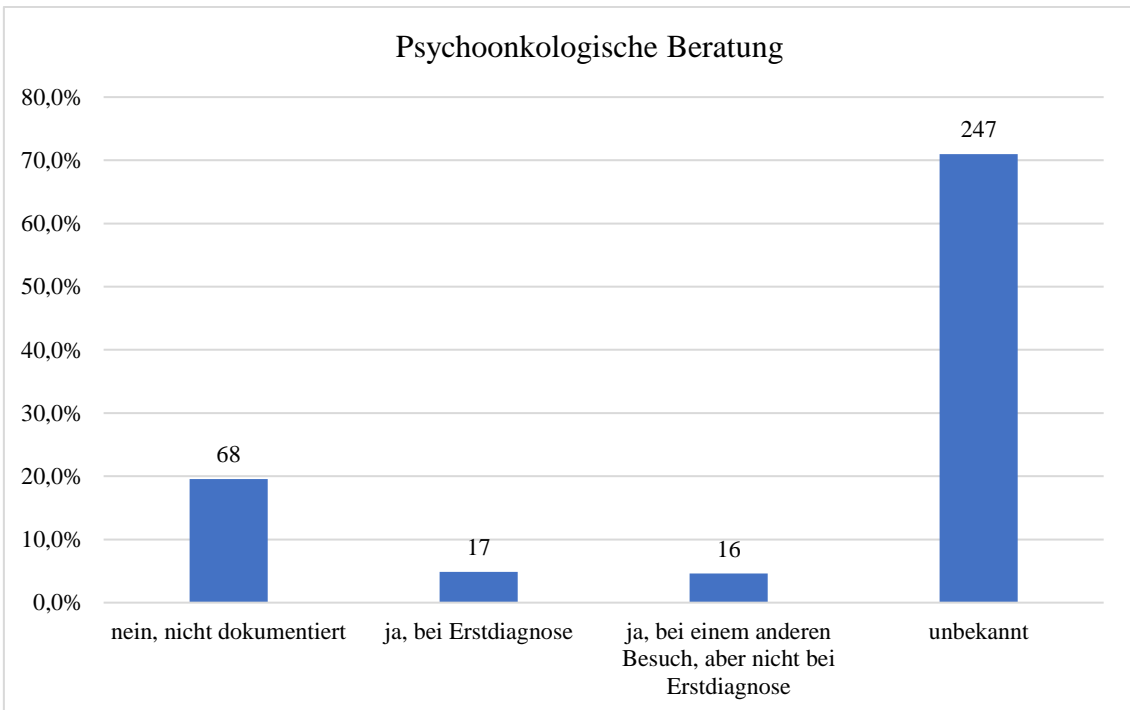


Abbildung 8: Psychoonkologische Beratung

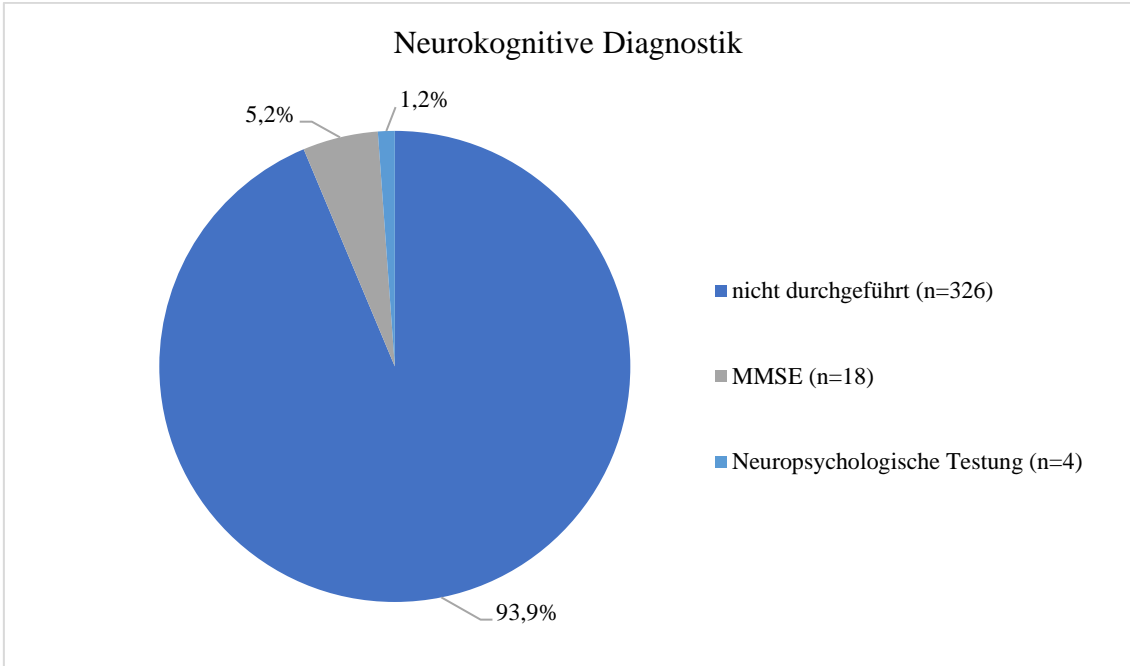


Abbildung 9: Neurokognitive Diagnostik

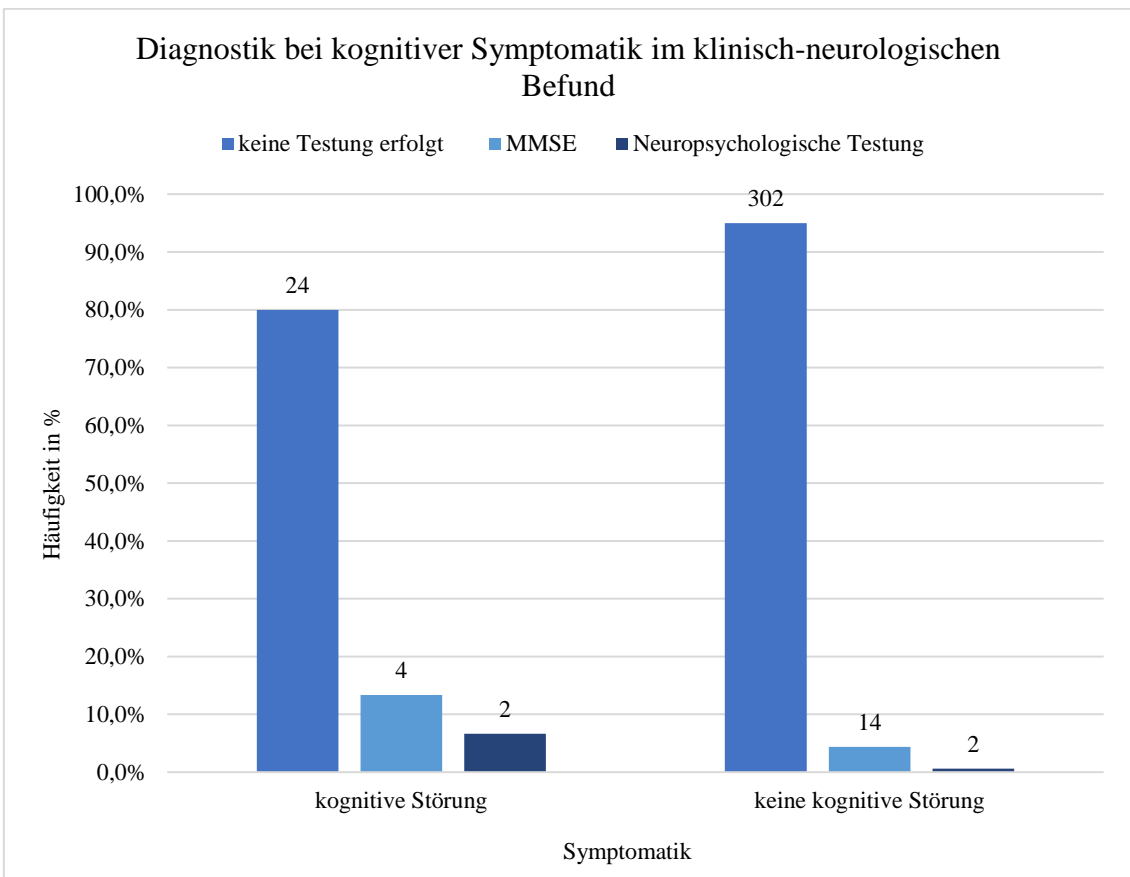


Abbildung 10: Diagnostik bei kognitiver Symptomatik im klinisch-neurologischen Befund

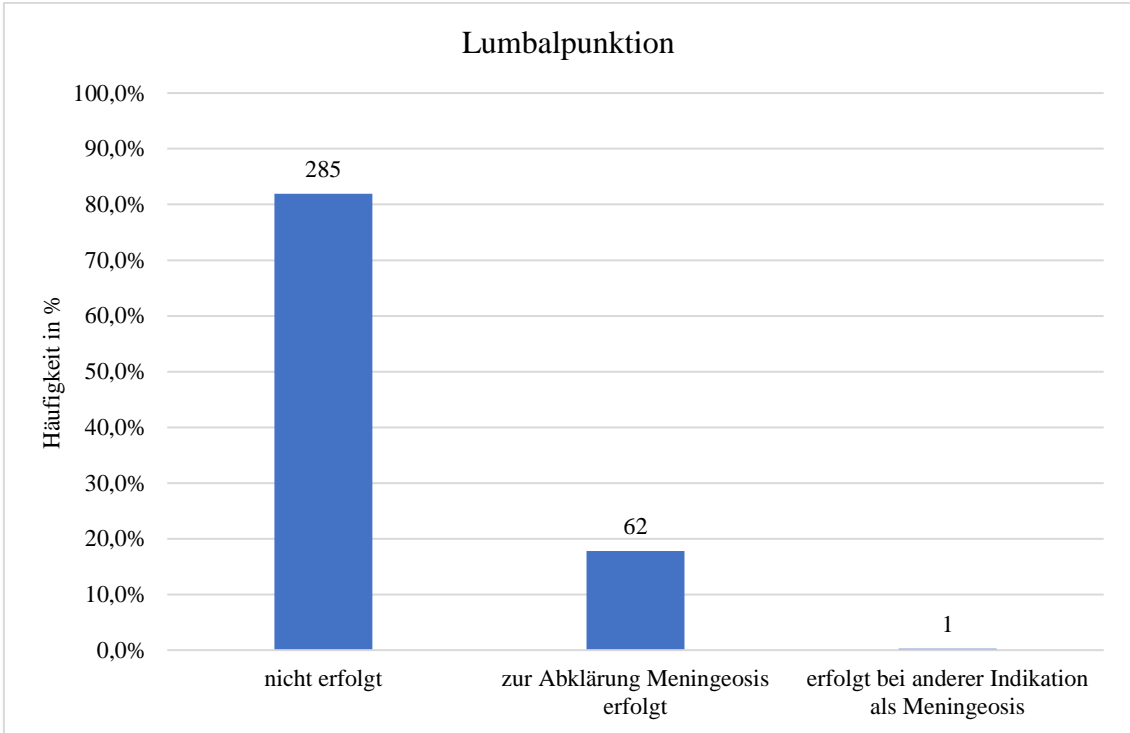


Abbildung 11: Lumbalpunktion

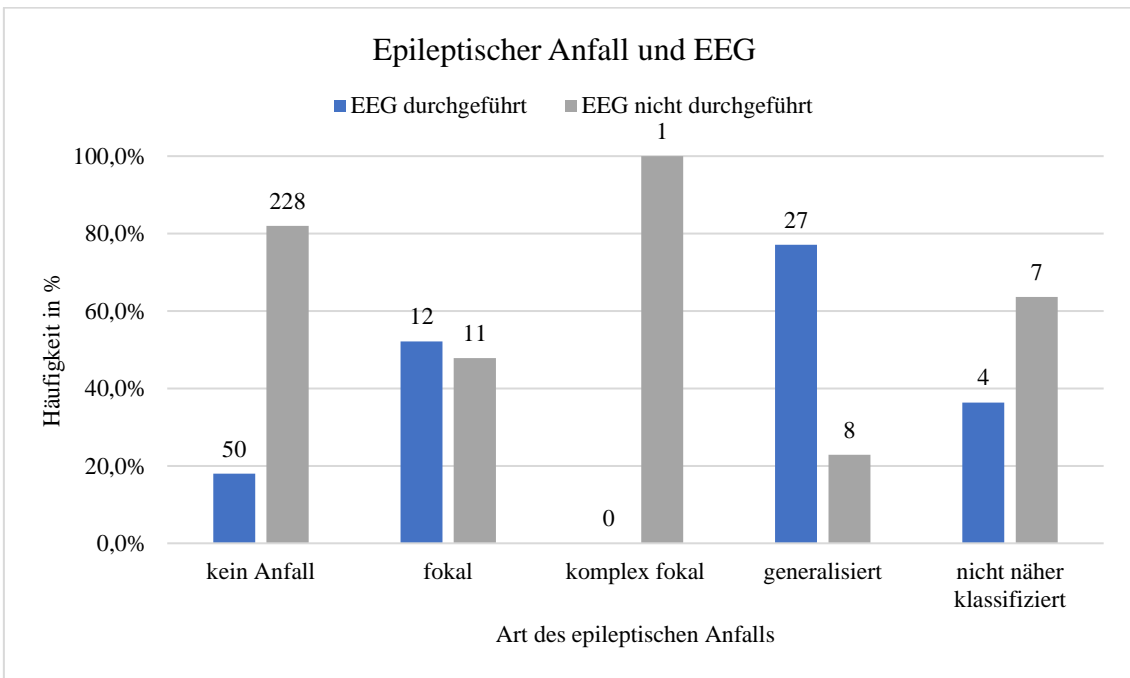


Abbildung 12: Epileptischer Anfall und EEG

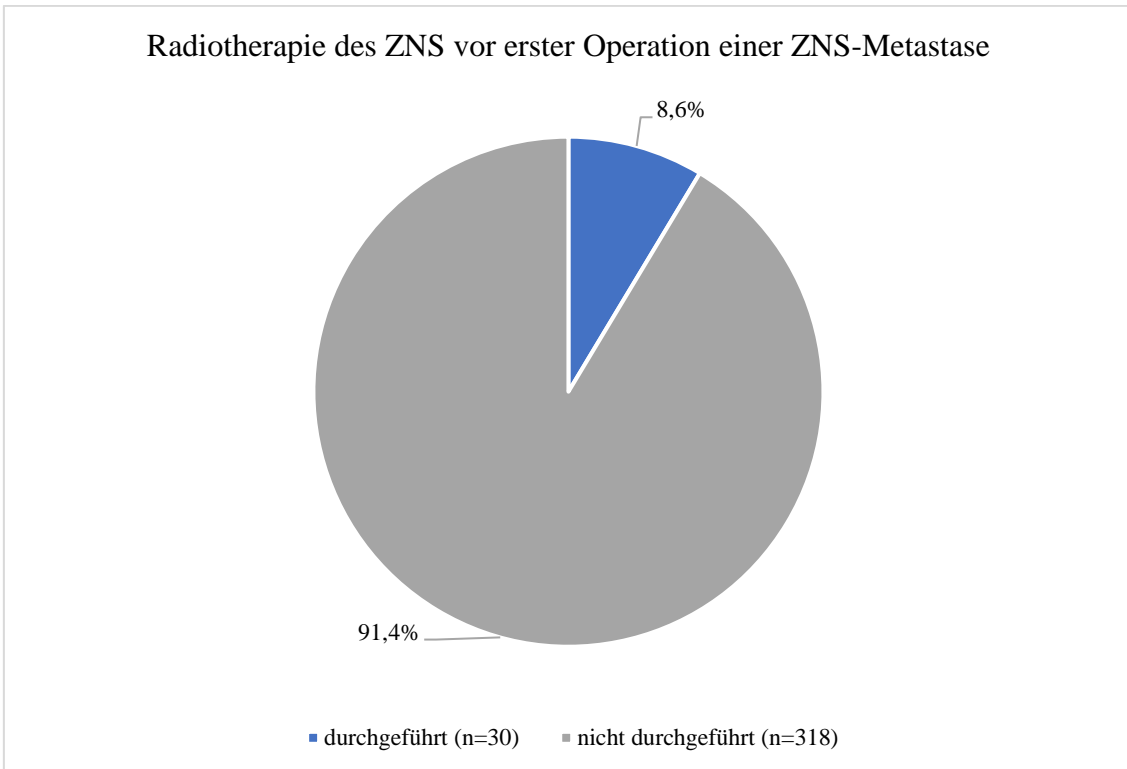


Abbildung 13: Radiotherapie des ZNS vor erster Operation einer ZNS-Metastase

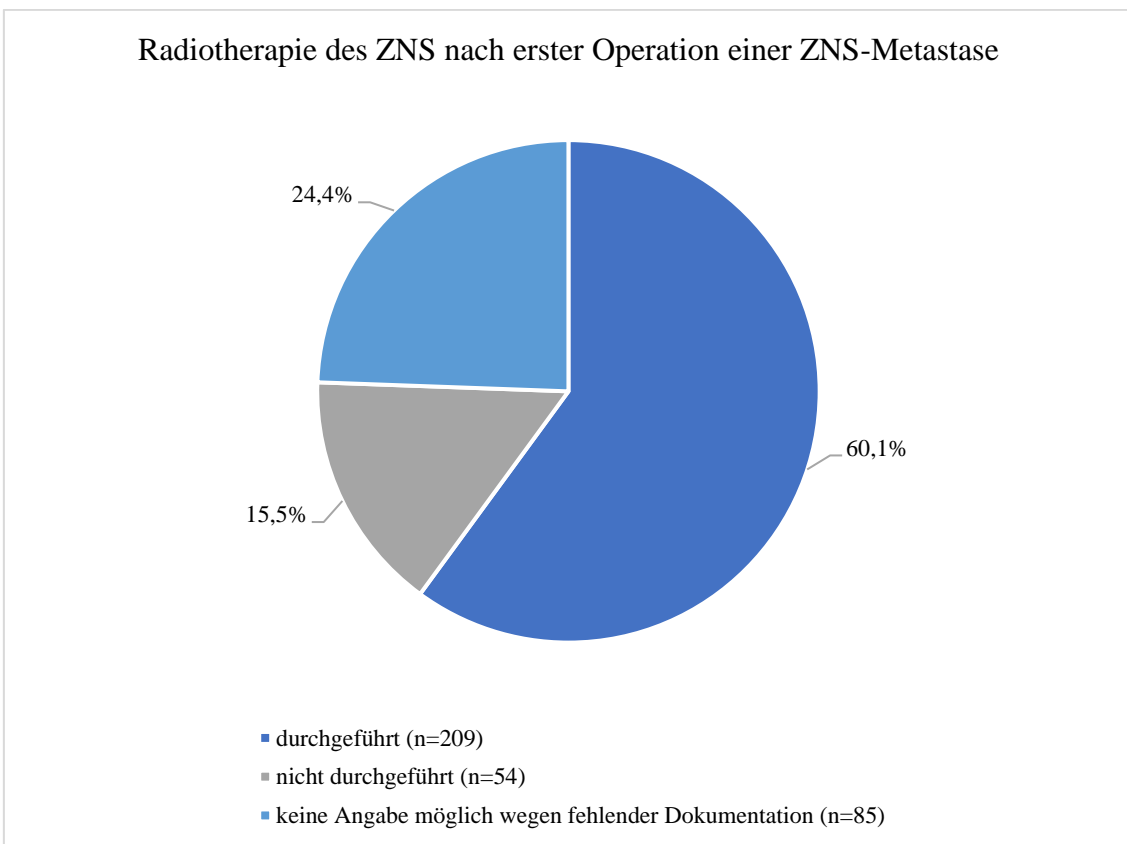


Abbildung 14: Radiotherapie des ZNS nach erster Operation einer ZNS-Metastase

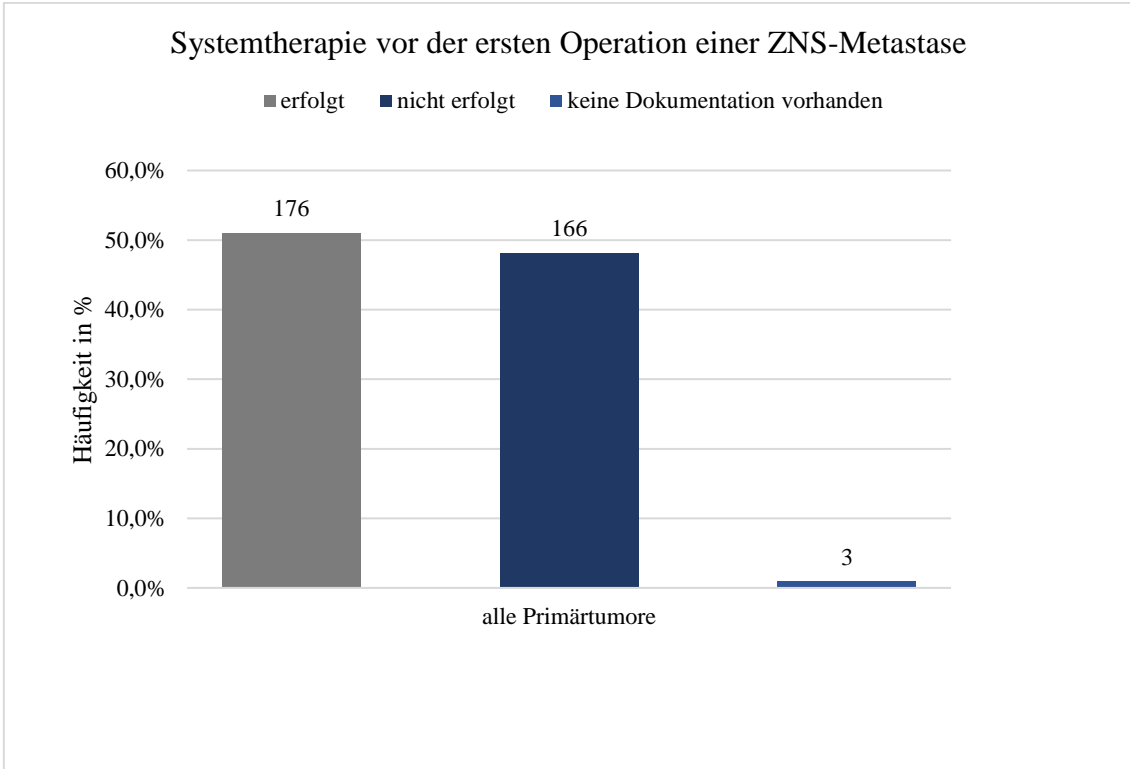


Abbildung 15: Systemtherapie vor der ersten Operation einer ZNS-Metastase

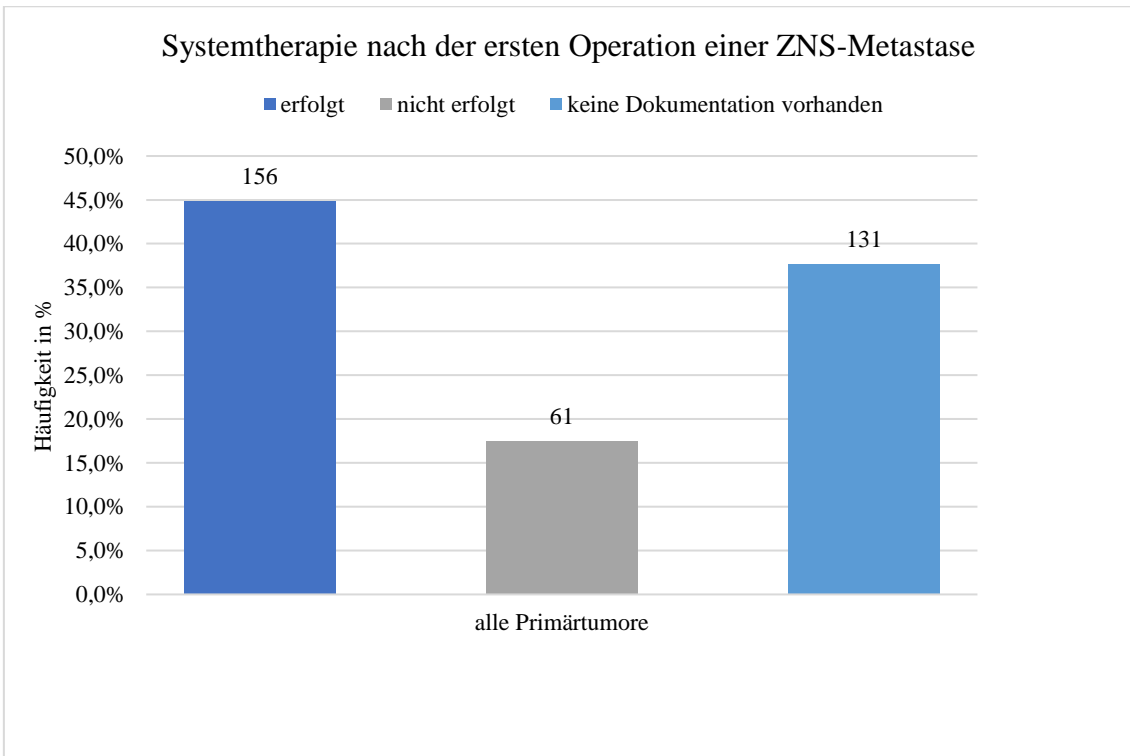


Abbildung 16: Systemtherapie nach der ersten Operation einer ZNS-Metastase

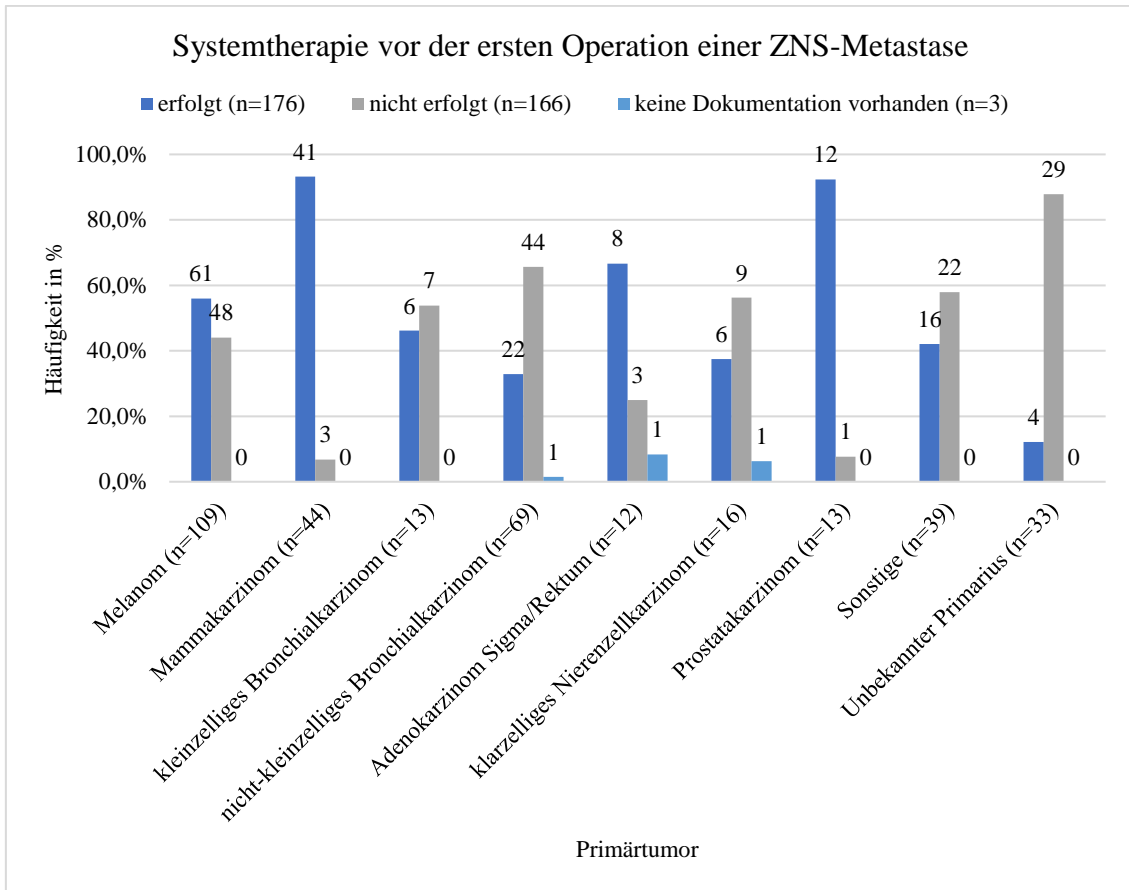


Abbildung 17: Systemtherapie vor der ersten Operation einer ZNS-Metastase in einzelnen Primarien

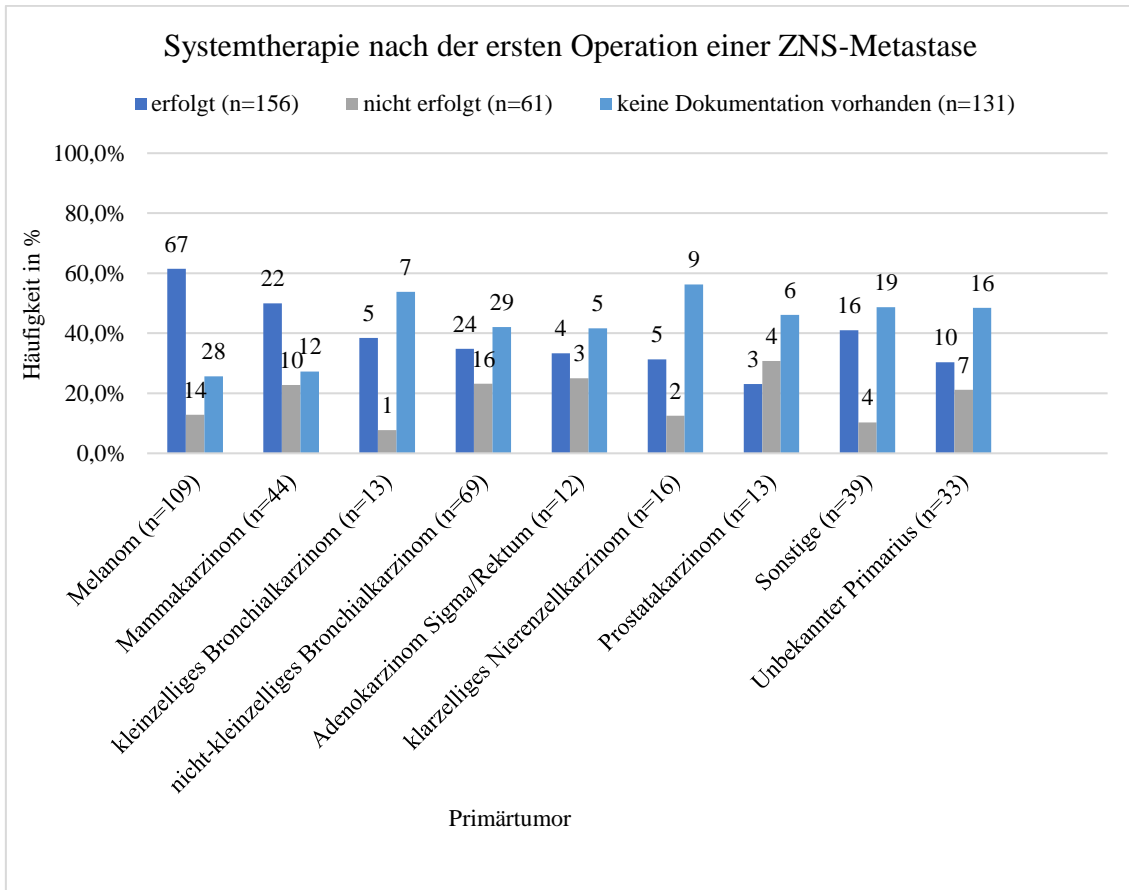


Abbildung 18: Systemtherapie nach der ersten Operation einer ZNS-Metastase in einzelnen Primarien

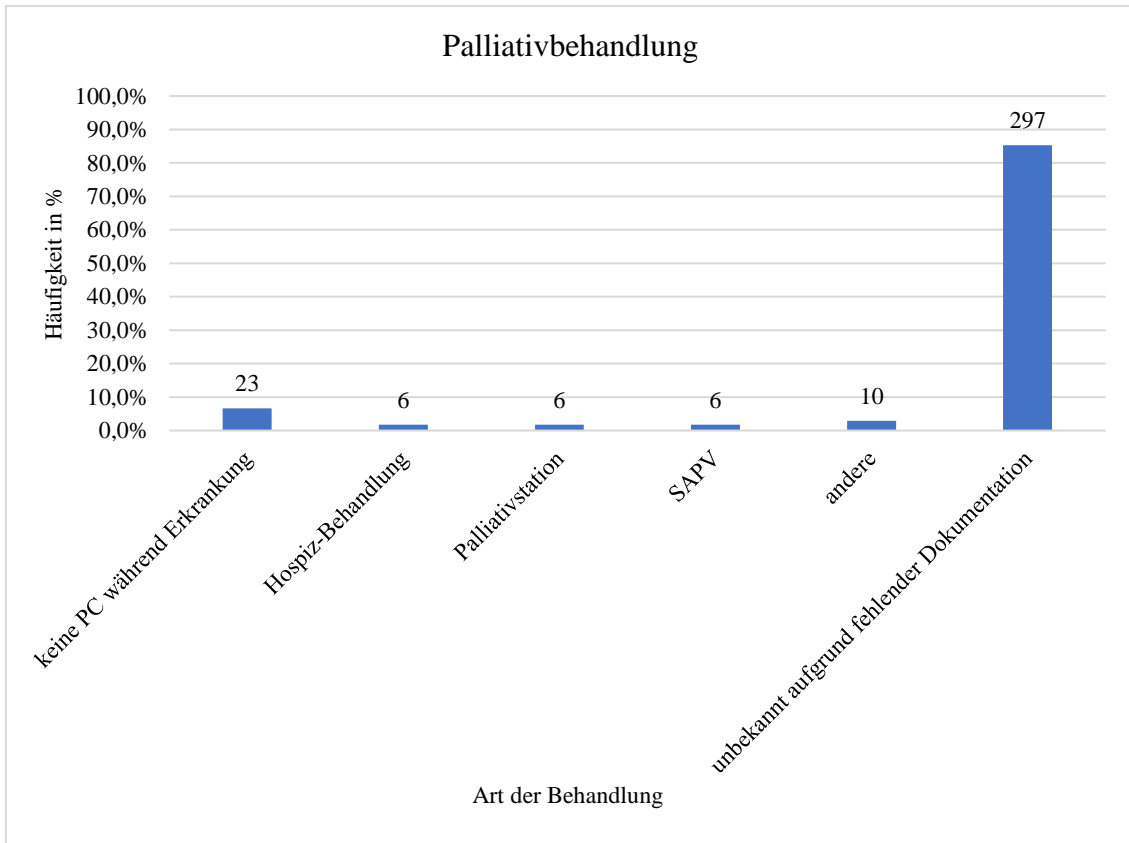


Abbildung 19: Palliativbehandlung

4. Diskussion

Diese Arbeit soll sowohl die diagnostischen und therapeutischen Versorgungsstrukturen der heterogenen Gruppe der Patienten mit ZNS-Metastasen abbilden als auch die Möglichkeit geben, diese weiterzuentwickeln und zu optimieren.

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit unterscheidet sich von der Gesamtmenge der Patienten mit ZNS-Metastasen durch die Voraussetzung der Operation einer ZNS-Metastase zur Aufnahme in die Analyse. Teilweise wurden die Patienten sogar mehrfach operiert. Für eine Operation in Frage kommen jene, die in entsprechendem Allgemeinzustand für eine Operation sind und deren Metastase chirurgisch zugänglich ist. Dies trifft nur auf einen Teil aller Patienten zu. Das hat Auswirkungen auf die Charakteristika des Kollektivs und die Ergebnisse dieser Analyse. Der Karnofsky-Index von 70% oder mehr bei 87,8% der Patienten, der beispielsweise bei der Einschätzung der Prognose eine wichtige Rolle spielt, unterstreicht diesen Umstand. Daran anknüpfend lassen sich 82,1% der Patienten unseres Kollektivs im RPA-Score der Klasse II zuordnen. Auch andere Studien mit chirurgisch therapierten ZNS-Metastasen zeigen, dass vorwiegend Patienten mit einem hohen Karnofsky-Index operiert wurden (Patel et al.: 83,0% mit Karnofsky-Index über 70%). (38)

Auch auf die Verteilung der Primärtumore kann sich die Voraussetzung der Operation in dieser Analyse ausgewirkt haben. Das Bronchialkarzinom stellt im Allgemeinen den häufigsten Primärtumor unter Patienten mit ZNS-Metastasen dar. (39)

Im vorliegenden Kollektiv ist der häufigste Primarius jedoch das maligne Melanom. Mögliche Gründe hierfür wären eine späte Metastasierung ins ZNS und die frühe Diagnose der ZNS-Metastase in einem operablen Zustand. Bei Melanomen in fortgeschrittenem Zustand ist eine MRT des Gehirns zudem fester Bestandteil der Staging-Untersuchungen. Dagegen spricht, dass in den retrospektiven Untersuchungen mit Patienten mit operierten ZNS-Metastasen von Patel et al. (1993-2012, 1033 Patienten) und Pojskic et al. (2005-2014, 229 Patienten) auch das Bronchialkarzinom häufigster Primärtumor war. (38, 40)

Darüber hinaus kann der hohe Anteil an Patienten mit Metastasen des malignen Melanoms durch die räumliche Nähe der Hautklinik der Universität Tübingen und der damit einhergehenden Zusammenarbeit bei der Behandlung von Melanompatienten mit ZNS-Metastasen bedingt sein.

Das mediane Alter bei Diagnose und somit kurz vor der Operation der Metastase betrug 60 Jahre und die Gruppen der männlichen und weiblichen Patienten waren annähernd gleich groß, ähnlich wie in anderen Studien. (14, 38-40)

Die Operation ist eine Therapieoption, die vorwiegend für Patienten mit einer begrenzten Anzahl an Metastasen in Frage kommt. Im vorliegenden Kollektiv hatten zwei von drei Patienten eine singuläre Metastase und 90,8% hatten 1-3 Metastasen. Auch wurden wie in anderen Studien am häufigsten Patienten mit singulären oder solitären Metastasen operiert. (14, 40)

Mit 87,0% wiesen die meisten Patienten einen vortherapierten Primärtumor auf.

Nur bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten im vorliegenden Kollektiv konnte eine Komplettresektion erreicht werden. Entweder konnte die operierte Metastase selbst nicht komplett entfernt werden oder es waren noch weitere Metastasen vorhanden, die chirurgisch nicht angegangen werden konnten. Mehr als eine Operation fand bei 18,7% der Patienten statt. Stark et al. zeigten in einer retrospektiven Studie, dass Patienten jünger als 65 Jahre bei einer Komplettresektion der ZNS-Metastase ein verbessertes Gesamtüberleben haben. Bei Stark et al. erfolgte bei 14,2% der Patienten des gesamten Kollektivs eine erneute Operation. (14)

Dem langen medianen Überleben der Patienten in dieser Kohorte mit 35 Monaten kann eventuell die Tatsache zugrunde liegen, dass nur operierte Patienten eingeschlossen wurden. (Beim Mammakarzinom betrug es 19 Monate, beim malignen Melanom zehn, beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom neun und beim kleinzelligen Bronchialkarzinom 12,5.) Aufgrund einer zu erwartenden niedrigen statistischen Aussagekraft, bedingt durch die Heterogenität unserer Kohorte, führten wir keine weitere statistische Überlebenszeitanalyse durch.

Was die Symptomatik betrifft, so können sich ZNS-Metastasen auf unterschiedlichste Weise und Ausprägung zeigen. Die Patienten wurden überwiegend mit Gleichgewichtsstörungen, Koordinationsstörungen, Ataxie, Kopfschmerzen, Störungen der Motorik und Übelkeit und Erbrechen symptomatisch. Einen beispielhaften Vergleich bietet die Studie von Stark et al. (1994-2004, 309 an einer ZNS-Metastasen operierte Patienten): Hemiparese (21,0%), Kopfschmerz (17,0%), Ataxie (16,0%), Hirnnervenstörungen (10,0%), Aphasie (9,0%), Schwindel (9,0%), Krampfanfälle (7,0%) und andere (34,0%). (14)

Die unterschiedliche Symptomatik wird unter anderem durch die Größe und Wachstumsgeschwindigkeit, aber auch bis zu einem gewissen Maß durch die Lokalisation der Metastase bestimmt. Ebenso wie die Symptomatik ist die Lokalisation sehr divergent.

4.1. Zeitlicher Abstand zwischen der Diagnose des Primarius und der ZNS-Metastase

Sechs von 13 SCLC-Patienten und 33 von 69 NSCLC-Patienten erhielten die Diagnosen von Primarius und ZNS-Metastasierung zeitgleich. Dies war zu erwarten, da das Bronchialkarzinom schon in weniger fortgeschrittenen Stadien und bevorzugt in das Gehirn metastasiert. (41)

Beim Bronchialkarzinom gehört die Bildgebung des Kopfes zur Staging-Untersuchung und jeder fünfte Patient hat bei Erstdiagnose eines Bronchialkarzinoms im Screening mittels MRT bereits ZNS-Metastasen. (42)

Das Mammakarzinom hingegen metastasiert erst spät ins zentrale Nervensystem und eine MRT des ZNS bei Erstdiagnose gehört nicht zum Screening. So erhielten auch in diesem Kollektiv nur zwei der 44 Patientinnen (4,5%) die Diagnose zeitgleich mit der des Primarius.

Dies ergab auch die deskriptive Analyse von Berghoff et al. (1990-2011, 2419 Patienten). Dort war der Anteil zeitgleicher Diagnosen mit 26,8% insgesamt etwas höher als bei unseren Patienten (18,1%), obwohl der Zeitraum für zeitgleiche Diagnose auf 30 Tage beschränkt wurde im Gegensatz zu 60 Tagen in der vorliegenden Untersuchung. (39)

4.2. Bildgebung

MRT ist die Bildgebung der Wahl zur Diagnose, zum Ausschluss und zur Verlaufskontrolle von ZNS-Metastasen. Dennoch gibt es Patienten, die lediglich eine CT-Untersuchung erhalten. Bei uns waren das 28 der 348 Patienten. Natürlich gilt es zu bedenken, dass bei Kontraindikationen gegen eine MRT auf die CT ausgewichen werden muss. In einer retrospektiven Studie von Nieder et al. (2005-2009, 103 Patienten) erhielten Patienten sogar nur zu 64,0% eine MRT. (1) Auch wird in den überwiegenden Fällen keine MRT der gesamten Neuroachse gefahren. Somit erhalten folglich nicht alle Patienten eine sensitive und vollständige Bildgebung. Folglich ist für diese Patienten eine genaue

Lokalisierung aller Metastasen sowie die exakte Bestimmung der Anzahl nicht möglich. Auch für die Diagnose einer Meningeosis carcinomatosa wird neben einer Liquoruntersuchung die MRT der gesamten Neuroachse benötigt. (13)

Darüber hinaus gibt es bereits weiterführende Erkenntnisse in den bildgebenden Verfahren zur Darstellung von ZNS-Metastasen. Um Rezidive von Bestrahlungsschäden nach Radiochirurgie besser differenzieren zu können, postulieren Kang et al. diffusions- und perfusionsgewichtete MR-Bildgebung („diffusion-weighted imaging“, „perfusion-weighted imaging“) und MR-Spektroskopie zu verwenden. (43) Hoefnagels et al. bestätigten dies hinsichtlich der perfusionsgewichteten MRT. (44) FET-PET und MET-PET (FET und MET sind radioaktiv markierte Aminosäuren) sollen laut der Studie von Grosu et al. zusätzlich Informationen zur MRT hinsichtlich der Differenzierung zwischen behandlungsbedingten Läsionen und Residuen und Rezidiven liefern. (45) Die beiden zuletzt genannten Studien weisen jedoch mit 42 beziehungsweise 31 geringe Patientenzahlen und damit eine geringere Aussagekraft auf.

4.3. Neurologische/Neuroonkologische Vorstellung im Krankheitsverlauf

Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit ist wichtig, um die optimalen Behandlungswege für die Patienten zu finden, so Schmieder et al. in ihrer Arbeit „The Interdisciplinary Management of Brain Metastases“. (46) Bei Raumforderungen im zentralen Nervensystem ist die neurologische oder neuroonkologische Einschätzung ein Teil dieser interdisziplinären Kooperation. Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine neurologische Vorstellung bei einem Großteil der Patienten nicht dokumentiert ist.

Um die bestmögliche individuelle Therapie zu erreichen, ist eine Vorstellung der Patienten in einem interdisziplinären Tumorboard unerlässlich. (46) Jedoch ist für lediglich 9,5% der Patienten aus der vorliegenden Analyse sicher bekannt, dass sie in der Tumorkonferenz für Neuroonkologie vorgestellt wurden.

Davon ausgehend liegt hier ein Aspekt der Betreuung der Patienten vor, der kaum berücksichtigt wird. Um die Patienten bestmöglich zu therapieren, ist eine neurologische Vorstellung und die Besprechung des Patienten in einem interdisziplinären Tumorboard sowie eine standardisierte Dokumentation der Ergebnisse anzustreben.

4.4. Psychoonkologische Beratung

Daran anknüpfend lässt sich feststellen, dass auch zur psychoonkologischen Beratung kaum Dokumentation vorliegt. Lediglich bei 9,5% der Patienten ließ sich nachvollziehen, dass die Beratung erfolgte. Der andere Teil erhielt keine oder es ist nicht bekannt. Ist es nicht bekannt, ob die Beratung stattgefunden hat, ist es eher wahrscheinlich, dass es keine gab.

Mehr als die Hälfte aller Patienten mit operiertem Hirntumor zeigen in einer postoperativen psychoonkologischen Beurteilung im Rahmen eines Screenings Auffälligkeiten. Diese stehen in Zusammenhang mit einer erhöhten Zukunftsangst und reduzierter Lebensqualität. (47) Des Weiteren zeigen Patienten mit ZNS-Metastasen mehr depressive Symptome als gesunde Personen. (48)

Triebel et al. zeigten, dass auch die Fähigkeit zu die Therapie betreffenden Entscheidungen („medical decision-making capacity“) bei Patienten mit ZNS-Metastasen beeinträchtigt ist. Besonders das Verstehen von medizinischen Zusammenhängen und das Gegenüberstellen von Therapiemöglichkeiten bereitete den Patienten Schwierigkeiten. (49) Diese Beeinträchtigung wird laut Gerstenecker et al. zumindest teilweise durch eine Einschränkung der Neurokognition verursacht. (50)

Im weiteren Krankheitsverlauf wird diese Situation noch prekärer. Eine Studie mit Patienten auf einer Palliativstation zeigte, dass sich nur ungefähr ein Viertel der Patienten der Prognose bewusst ist und dies bei circa der Hälfte nur teilweise der Fall ist. (51)

Um die Patienten mit der belastenden Diagnose der ZNS-Metastasierung psychologisch zu unterstützen und zu begleiten, sollte folglich eine psychoonkologische Vorstellung stattfinden oder jedenfalls das Angebot, diese zu erhalten, gemacht werden und der Vorgang sollte standardisiert dokumentiert werden.

4.5. Neurokognition

Neurokognitive Tests wurden in diesem Patientenkollektiv kaum durchgeführt, auch nicht bei Patienten mit einer im Aufnahmebefund dokumentierten kognitiven Störung. Gerstenecker et al. zeigen in ihrer Studie, dass mehr als 80% der dort untersuchten Patienten neurokognitive Störungen in den Bereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Sprache

und exekutive Funktionen aufwiesen. (48) Weitere Studien bestätigen diesen hohen Anteil an Patienten mit neurokognitiven Einschränkungen. (52)

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse ist es essenziell die Neurokognition zu evaluieren, zu beobachten und zu erhalten, da sie ein entscheidender Bestandteil der Lebensqualität der Patienten ist. Einflussfaktoren sind die neuroanatomische Lokalisation und Größe der Metastase, epileptische Anfälle und antiepileptische Medikation, Depressionen, Schlafstörungen, Fatigue, Auswirkungen von systemischen Therapien, Spätfolgen einer Ganzhirnbestrahlung und supportive medikamentöse Therapien wie Glukokortikoide. (52-57)

In Zusammenschau dieser unterschiedlichen Faktoren ist eine neuropsychologische Testung nötig, um neben dem Schweregrad auch die Ursache der kognitiven Störung zu untersuchen. (56) In unserem Kollektiv wurden nur vier von 348 Patienten getestet.

Ansonsten wurde der MMSE (Mini Mental State Examination) bei weiteren 18 Patienten angewandt. Auch in diversen Studien wird er zur Untersuchung der Neurokognition verwendet. Es ist jedoch in erster Linie ein Test zur Beurteilung von Demenz und nicht sensitiv genug für Patienten mit ZNS-Metastasen. Folglich können durch die Raumforderung verursachte neurokognitive Störungen hinsichtlich Gedächtnis oder Feinmotorik nicht ausreichend allein durch diesen Test beurteilt werden. (37)

Da es Ansätze gibt, durch therapeutische Strategien die Neurokognition zu schützen - zum Beispiel durch Aussparung des Hippocampus bei der Ganzhirnbestrahlung (58) - ist es umso wichtiger die Neurokognition der Patienten zu beobachten.

Tests für die Neurokognition können im klinischen Alltag zum Beispiel während Wartezeiten der Patienten durchgeführt werden. Die Compliance der Patienten ist dabei hoch. (59)

4.6. Lumbalpunktion

In der Studie von Berghoff et al. mit 2419 Patienten mit ZNS-Metastasen weisen 7,2% bei Diagnose oder im Krankheitsverlauf eine Beteiligung der Meningen auf. (39)

In Autopsiestudien wird eine Meningeosis carcinomatosa (MC) sogar in ca. 20% der Patienten mit soliden Tumorerkrankungen gefunden, wo sie asymptomatisch blieb oder nicht diagnostiziert wurde. (13) 50% der Patienten mit MC in soliden systemischen

Tumoren wie malignes Melanom und Bronchialkarzinom weisen bei Diagnose auch Metastasen des Parenchyms auf. (60)

Ein Problem bei der Diagnostik der MC ergibt sich aus der Tatsache, dass ebenso wie bei ZNS-Metastasen gar keine oder unterschiedlichste neurologische Symptome hervorgerufen werden können. Bei bekannten ZNS-Metastasen ist es schwierig eine neu aufgetretene neurologische Symptomatik auf die Metastase selbst, auf Nebenwirkungen der Therapie oder auf eine MC zurückzuführen.

Darüber hinaus erfordert die Diagnose eine kontrastmittelgestützte MRT der gesamten Neuroachse und/oder eine Liquoruntersuchung, die aber beide trotz Vorliegen einer MC negativ ausfallen können. (13)

Meningeosis carcinomatosa geht mit einer stark eingeschränkten Prognose einher, die jedoch mit frühzeitiger Diagnose und Therapie deutlich verbessert werden kann. (13)

Herrlinger et al. legten in ihrer retrospektiven Studie mit 155 Patienten mit MC die intrathekale Chemotherapie und kraniospinale Bestrahlung bei Patienten mit MC von soliden Tumoren als positive prognostische Faktoren fest. Zudem profitieren Patienten mit einer kontrastmittelaufnehmenden Läsion in der Bildgebung von einer systemischen Chemotherapie. (60) Auch Pan et al. bestätigten in einer prospektiven einarmigen Studie eine Verbesserung der Lebensqualität und der neurologischen Symptomatik bei Patienten mit MC bei soliden Tumoren, wenn eine Radiotherapie kombiniert mit intrathekaler Chemotherapie vorgenommen wurde. (61)

17,8% (n=62) der Patienten erhielten im vorliegenden Kollektiv eine Liquorpunktion zum Ausschluss einer MC. Ungeachtet der Indikation lief eine MRT der gesamten Neuroachse bei 17,0% (n=59).

Obwohl die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie eine Liquorpunktion und MRT der gesamten Neuroachse nur in Verdachtsfällen empfehlen, wäre ein einheitliches Vorgehen sinnvoll. Wie oben erwähnt bleiben viele Fälle undiagnostiziert, obwohl eine Therapie Prognose und Lebensqualität verbessern würde.

4.7. Epileptischer Anfall und EEG

Studien zu epileptischen Anfällen bei Patienten mit ZNS-Metastasen sind kaum vorhanden. Dass Epilepsie bei primären Hirntumoren häufiger auftritt als bei ZNS-Metastasen kann ein Grund hierfür sein. Dennoch liegt die Inzidenz bei 20,0-35,0%. (62)

Wu et al. zeigten in einer retrospektiven Studie, dass Patienten mit präoperativem epileptischem Anfall, die an ihrer ZNS-Metastase operiert wurden, im Anschluss von einer verbesserten Epilepsiekontrolle profitieren. (63)

Auch in der vorliegenden Studie zeigen sich die Versäumnisse hinsichtlich der Diagnostik. Nur wenige Patienten des Kollektivs erhielten ein EEG. Hinzu kommt, dass sogar für Patienten mit epileptischem Anfall keine Dokumentation zu einem EEG vorhanden ist. Bei generalisierten Anfällen ist in 12,9% der Fälle kein EEG dokumentiert, bei fokalen Anfällen sogar in 47,8%. Die Ursache der fehlenden EEGs kann entweder sein, dass sie nicht erfolgten oder dass die Dokumentation in Papierform verloren ging und somit nicht im digitalen Archiv zu finden war. Auch könnte die Annahme, dass der Anfall durch die bekannte ZNS-Metastase verursacht wurde, dazu geführt haben, dass ein EEG nicht für nötig befunden wurde. Das fehlende EEG kann dann auch nicht zur Verlaufskontrolle bei erneutem Auftreten eines Anfalls herangezogen werden. Zudem kann ein Krampfanfall nicht nur durch den Tumor, sondern auch durch Stoffwechselstörungen, Medikamente, Apoplex oder Spätfolgen einer Bestrahlung ausgelöst werden. (64, 65) Neben Ursachen-suche und Bildgebung wäre daher eine Diagnostik zur Lokalisation des Ursprungs eines epileptischen Anfalls sinnvoll.

4.8. Radiotherapie des ZNS

Die postoperative Bestrahlung erfolgt entweder als Ganzhirnbestrahlung oder als stereotaktische Bestrahlung. Die Ganzhirnbestrahlung verlängert die Zeit bis zum Rezidiv, wird aber auch kritisch gesehen, da sie keinen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Dies zeigten Kocher et al. in einer Phase-III-Studie. (31) Auch mit der stereotaktischen Bestrahlung verbessert sich die lokale Kontrolle, was Brennan et al. in einer Phase-II-Studie nachwiesen. (66)

Eine geringe Anzahl der Patienten der vorliegenden Analyse erhielt vor ihrer Operation eine Bestrahlung des ZNS (8,6%, n=30). Der Anteil aller Patienten, die nach ihrer

Operation bestrahlt wurden, ist mit 55,8% deutlich höher. Jedoch konnte bei 26,4% der Patienten keine Aussage, ob eine Bestrahlung stattfand oder nicht, getroffen werden. Die Dokumentation endete unmittelbar nach Operation oder im Verlauf anschließend. Ein Grund hierfür ist, dass Patienten zwar in Tübingen operiert wurden, die übrige Vor- und Nachbehandlung jedoch in einem anderen, heimatnahen Krankenhaus stattfand.

Um die Radiotherapie für Studien nutzen zu können, müsste auch eine Dokumentation der Therapien erfolgen, die nicht im Universitätsklinikum Tübingen stattfinden, da anzunehmen ist, dass der postoperativ bestrahlte Anteil der Patienten größer als 55,8% ist. In der Studie von Pojskic et al. (2005-2014, 229 Patienten) erhielten beispielsweise 79,4% eine postoperative Bestrahlung. (40)

4.9. Systemtherapie

Eine Systemtherapie vor der Operation wurde bei circa der Hälfte der Patienten durchgeführt, bei der anderen Hälfte nicht. Nach der ersten Operation findet man dann einen mit 37,6% großen Anteil an Patienten vor, der keiner Gruppe zugeordnet werden kann. Wie in vorhergehenden Abschnitten ist dies durch die nicht vorhandene Dokumentation nach der Operation bedingt.

Es lassen sich zwischen den Primären dennoch deutliche Unterschiede erkennen. Viele Patientinnen des Mammakarzinoms erhielten mit 93,2% Systemtherapien vor ihrer ersten ZNS-Metastasen-Operation. Melanompatienten wurden zu 56,0% systemisch therapiert. Beim Bronchialkarzinom (sowohl SCLC als auch NSCLC) überwiegen die Patienten, die keine Systemtherapie vorher hatten. Dies verdeutlicht die unterschiedlichen Voraussetzungen, die Patienten mit ZNS Metastasen aufgrund ihrer Primären mitbringen.

Eine mögliche Erklärung für die Unterschiede ist der Zeitpunkt der Diagnose der Metastase. Die ZNS-Metastase beim Bronchialkarzinom wird häufig zeitgleich mit dem Primärtumor diagnostiziert, sodass keine Systemtherapie stattgefunden haben kann. Beim Mammakarzinom hingegen haben die Systemtherapie, neoadjuvant oder adjuvant, die endokrine Therapie bei positivem Östrogenrezeptor-Status und die Antikörper-Therapie einen hohen Stellenwert und ZNS-Metastasen treten meist erst in einem späteren Krankheitsstadium auf. (9, 67)

Viel eingeschränkter ist jedoch die Aussagekraft der Daten nach der Operation. Zwar ist auch hier der Anteil der Patienten mit Systemtherapie bei malignem Melanom und Mammakarzinom größer als der ohne Systemtherapie. Auch beim Bronchialkarzinom ist dies der Fall. Jedoch gibt es bei allen Primären Patienten, für die keine Dokumentation zur postoperativen Systemtherapie vorhanden ist.

Auch in diesem Fall wäre es sinnvoll, eine Dokumentation der Systemtherapie zu vereinheitlichen, um diese für Studien nutzen zu können.

In diesem Patientenkollektiv wurden die Targeted Therapy und Immuntherapie kaum angewandt. Auch eine Untersuchung von Mutationen, die Angriffspunkt dieser Therapie sein können, wie BRAF V600E beim malignen Melanom oder EGRF und ALK beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, wurde kaum bis gar nicht durchgeführt. Einerseits waren diese Therapien im Zeitraum 2005-2012 noch nicht so etabliert wie in der aktuellen Tumorthherapie, andererseits schließen Studien Patienten mit ZNS-Metastasen häufig aus. Bis heute besteht keine definierte Systemtherapie für Patienten mit ZNS-Metastasen. Aber die Zahl der prospektiven Studien zu Systemtherapie und Targeted Therapy, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, wächst. (68)

Im Folgenden sollen zwei Beispiele genannt werden. Freedman et al. untersuchten in einer kleinen einarmigen Studie die Wirkung von Neratinib (verursacht eine irreversible Hemmung der Signaltransduktion von HER2/neu u.a.) in Patienten mit HER2/neu-positivem Mammakarzinom und ZNS-Metastasierung. Die Ansprechrate auf die Therapie war jedoch gering. (69) Eine nichtrandomisierte Phase-II-Studie von Goldberg et al., die Pembrolizumab (PD1-Inhibitor) bei Patientinnen mit unbehandelten oder progredienten ZNS-Metastasen des malignen Melanoms und des NSCLCs untersuchte, zeigte eine begrenzte Wirkung auf die ZNS-Metastasen in beiden Primären bei geringer Toxizität. (70) Daran anknüpfend lässt sich feststellen, dass Studien zur Aktivität von systemischer Therapie bei ZNS-Metastasierung zwar mehr werden, von einer einheitlichen, wirkungsvollen Therapie ist man dennoch weit entfernt.

4.10. Palliative Versorgung

Tumorerkrankungen mit ZNS-Metastasierung sind limitierende Erkrankungen. Hinzu kommen neurologische Symptome, die eine starke Einschränkung für die Patienten bedeuten können. Auch nach einer Operation ist die Lebenserwartung begrenzt. Neben Symptomkontrolle sind laut Ostgathe et al. kognitive und funktionale Einschränkungen sowie soziale Aspekte Gründe für eine palliative Versorgung. (71) Becker et al. zeigten, dass 38,9% der Patienten mit ZNS-Metastasen den Bedarf einer palliativen Therapie haben. (72) Schmerzen, Fatigue und Dyspnoe sind die häufigsten Allgemeinsymptome, denen in einer palliativen Behandlung begegnet werden muss; die häufigsten auf den Tumor zurückzuführenden Symptome sind Bewusstseinsstörungen, Kopfschmerzen, Hirnnervenausfälle und Delir. (51)

Bei 8,0% unserer Patienten konnte eine palliative Versorgung nachvollzogen werden und bei 6,6% fand sie sicher nicht statt. Bei 85,3% ist keine Aussage über eine palliative Betreuung möglich. Es gab entweder keine, die Organisation lief nicht über eine Abteilung der Universitätsklinik Tübingen oder falls doch, wurde dies nicht weiter dokumentiert.

Wenige Studien sind zur palliativen Betreuung von Patienten mit ZNS-Metastasen vorhanden. In der retrospektiven Studie von Gofton et al. wurden lediglich 24 Patienten mit ZNS-Metastasen eingeschlossen. 30,0% davon hatten eine Beratung zur Palliativbehandlung. Zehn Patienten starben im Untersuchungszeitraum und von diesen hatten fünf Gespräche bezüglich einer Hospiz-Behandlung. (73)

Seekatz et al. zeigten, dass Patienten mit hoher Belastung durch die Symptomatik des Hirntumors, die eine spezialisierte palliative Betreuung erhalten, im Verlauf (Follow-up nach 2 Monaten) eine gleichbleibende oder sogar verbesserte Symptomlast haben. Auch die Situation für die Bezugsperson verbesserte sich oder blieb gleich. Ohne die Betreuung blieb eine Verbesserung aus oder die Symptomlast verschlechterte sich. (74)

4.11. Schlussfolgerung und Ausblick

Die fehlende (Verlaufs-)Dokumentation ist ein limitierender Faktor für die Aussagekraft einiger der Untersuchungen. Dies ist einerseits auf das retrospektive Modell dieser Arbeit zurückzuführen, andererseits gibt es noch kein Konzept, Therapien wie die Bestrahlung auch weiterhin zu dokumentieren, wenn die Behandlung nicht im Universitätsklinikum Tübingen stattfindet. So gehen wichtige Daten zur Untersuchung des Patientenkollektivs verloren. Für Studien wäre es in Zukunft wichtig, auch diese Daten zur Diagnostik und Therapie der Patienten festzuhalten.

Aufgrund dessen und wegen der Heterogenität des Patientenkollektivs wurde auf eine statistische Analyse von Korrelationen verzichtet, da eine sehr begrenzte Aussagekraft und Übertragbarkeit auf alle Patienten mit ZNS-Metastasen zu erwarten wäre. In zukünftigen Untersuchungen wäre zum Beispiel der statistische Vergleich von Überlebensraten verschiedener Patientengruppen interessant.

Außerdem ist es wichtig in Zukunft einheitliche Diagnostikwege zu verfolgen, um den Bedürfnissen und der klinischen Situation der Patienten gerecht zu werden. Dies sollte mit dem Ziel geschehen, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern, zum Beispiel durch die Untersuchung, Verlaufsbeobachtung und Erhaltung der Neurokognition. Hierzu sind auch insbesondere die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Vorstellung der Patienten im zentralen neuroonkologischen Tumorboard und die Einbeziehung der Neurologie/Neuroonkologie und psychoonkologische Beratung wichtig. Mit dieser Kooperation kann auch eine gemeinsame Therapiestrategie gefunden werden, die für den Patienten individuell optimal ist.

Von besonderem Interesse sind die Ergebnisse der Analyse der Diagnostik und Behandlung in den anschließenden Jahren. Die fortschreitende Entwicklung der Diagnostik- und Therapiemethoden lässt sicherlich positive Resultate im Hinblick auf den Erhalt der Lebensqualität und die Prognose erwarten. Außerdem ist die Erfassung der Daten prospektiv für die kommenden Jahre sinnvoll. Aber auch ein Vergleich mit den aktuell erhobenen Daten ist wichtig, um einen Überblick über die Entwicklung der Behandlung und Betreuung der Patienten mit ZNS-Metastasen zu erhalten.

Darüber hinaus werden durch integrative Forschungsansätze in der Grundlagenforschung und in klinischen Studien, in die Patienten mit ZNS-Metastasen eingeschlossen werden,

ständig neue Erkenntnisse gewonnen, die in Zukunft eine Weiterentwicklung der Therapie-Optionen ermöglichen.

5. Zusammenfassung

Die Inzidenz von ZNS-Metastasen steigt und ihre Diagnose stellt sowohl Patienten als auch Ärzte vor viele Herausforderungen. Zu den häufigsten Primärtumoren gehören das Bronchialkarzinom, das Mammakarzinom, das Nierenzellkarzinom, das gastrointestinale Karzinom und das maligne Melanom.

Die ZNS-Metastasen bleiben asymptomatisch oder äußern sich beispielsweise durch Kopfschmerz und Schwindel, veränderten mentalen Zustand, Krampfanfälle, Paresen, Gehstörungen (zum Beispiel Ataxien), Sehstörungen, Hirnnervenstörungen, Übelkeit/Erbrechen, Sprachstörungen (zum Beispiel Aphasie) und Sensibilitätsstörungen.

Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik ist die kontrastmittelgestützte MRT, eine endgültige Diagnose liefert die histopathologische Untersuchung des Gewebes.

Die Prognose der Patienten lässt sich mit Hilfe des RPA-Scores, des GPA-Scores und für die einzelnen Primärtumorentitäten mit Hilfe des DS-GPA-Scores einschätzen.

Die Therapieoptionen der ZNS-Metastasen umfassen die Chirurgie, die Radiotherapie, die systemische Therapie und die supportive Therapie.

Aufgrund der limitierten Prognose der Patienten spielt unter anderem der Erhalt der Neurokognition für die Lebensqualität eine wichtige Rolle.

Das Ziel dieser Arbeit war eine Darstellung des Patientenkollektivs, das im Zeitraum 2005-2012 an der Universitätsklinik Tübingen an einer ZNS-Metastase operiert wurde und seiner Diagnostik- und Therapiewege. Auf Grundlage dessen soll eine Weiterentwicklung der vorhandenen Strukturen möglich sein.

Es wurde eine retrospektive Erfassung und deskriptive Analyse der Daten durchgeführt. Im besagten Zeitraum wurden 348 Patienten an einer oder mehreren ZNS-Metastasen operiert und in die Untersuchung eingeschlossen.

Die häufigsten Grunderkrankungen waren das maligne Melanom, das Mammakarzinom und das Bronchialkarzinom. Die meisten Patienten hatten eine singuläre Metastase. 87,8% der Patienten hatten einen Karnofsky-Index von mindestens 70%.

18,1% der Patienten erhielt die Diagnose der ZNS-Metastase zeitgleich mit der des Primarius und bei 92,0% wurden eine MRT durchgeführt.

Bei 61,5% der Patienten war keine neurologische oder neuroonkologische Vorstellung dokumentiert, 12,3% wurden im Tumorboard des Zentrums für Neuroonkologie vorgestellt und 9,5% erhielten eine psychoonkologische Beratung.

Keine neurokognitive Diagnostik wurde bei 93,9% der Patienten. Keine Liquorpunktion bei 81,9% durchgeführt.

Einen epileptischen Anfall erlitten 20,1% der Patienten im Krankheitsverlauf. Patienten ohne epileptischen Anfall wurden zu 18,0% mittels EEG untersucht, Patienten mit generalisiertem Anfall zu 77,1% und Patienten mit fokalem Anfall zu 52,2%.

Vor der ersten Operation erfolgte eine Radiotherapie des ZNS bei 8,6% und eine Systemtherapie bei 51,0% der Patienten, nach der ersten Operation wurden 55,8% bestrahlt und 44,8% systemisch therapiert. Bei 8,0% der Patienten ist bekannt, dass sie palliativ betreut wurden.

Die Patientencharakteristika verdeutlichen die Heterogenität der malignen Tumorerkrankungen mit ZNS-Metastasen. Bei der Analyse zeigte sich, dass nicht alle Patienten allen diagnostischen Wegen wie neurologische Vorstellung und Vorstellung im Tumorboard, sowie der Durchführung von Untersuchungen wie EEG, Liquorpunktion und neurokognitiver Diagnostik zugeführt wurden.

Einige Aspekte der Arbeit waren durch den retrospektiven Ansatz nur eingeschränkt aussagekräftig. Die rückwirkend häufig sehr schwierig nachzuvollziehenden Behandlungswege aufgrund der fehlenden Dokumentation trugen hierzu bei. Insbesondere Therapien wie Bestrahlung des ZNS, Systemtherapie und palliative Betreuung, die nach der Operation stattfanden, waren davon betroffen.

Es lässt sich zudem festhalten, dass es zukünftig wichtig ist, einheitliche Diagnostik- und Therapiestrategien zu verfolgen und diese interdisziplinär und mit Vorstellung der Patienten im Tumorboard festzulegen.

Außerdem ist es für zukünftige und an den Zeitraum meiner Arbeit anschließende Analysen wichtig, auch Daten festzuhalten, die die Patienten nach Abschluss ihrer Behandlung am Universitätsklinikum Tübingen betreffen.

Von besonderem Interesse sind die Daten und Ergebnisse der anschließenden Jahre aufgrund der fortschreitenden und positiven Entwicklung neuer Therapiemethoden.

6. Literaturverzeichnis

1. Nieder C, Spanne O, Mehta MP, Grosu AL, Geinitz H. Presentation, patterns of care, and survival in patients with brain metastases: what has changed in the last 20 years? *Cancer*. 2011;117(11):2505-12.
2. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. 1996;78(8):1781-8.
3. Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. *Neurosurgery clinics of North America*. 1996;7(3):337-44.
4. Vuong DA, Rades D, Vo SQ, Busse R. Extracranial metastatic patterns on occurrence of brain metastases. *J Neurooncol*. 2011;105(1):83-90.
5. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997;37(4):745-51.
6. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-oncology*. 2017;19(2):162-74.
7. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002;94(10):2698-705.
8. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(14):2865-72.
9. Leone JP, Leone BA. Breast cancer brain metastases: the last frontier. *Experimental hematology & oncology*. 2015;4:33.
10. Berghoff AS, Rajky O, Winkler F, Bartsch R, Furtner J, Hainfellner JA, et al. Invasion patterns in brain metastases of solid cancers. *Neuro-oncology*. 2013;15(12):1664-72.
11. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol*. 2005;75(1):5-14.
12. Pschyrembel *Klinisches Wörterbuch*. 267., neu bearbeitete Auflage ed: Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston; 2017.
13. Le Rhun E, Taillibert S, Chamberlain MC. Carcinomatous meningitis: Leptomeningeal metastases in solid tumors. *Surgical neurology international*. 2013;4(Suppl 4):S265-88.
14. Stark AM, Stohring C, Hedderich J, Held-Feindt J, Mehdorn HM. Surgical treatment for brain metastases: Prognostic factors and survival in 309 patients with regard to patient age. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2011;18(1):34-8.
15. Mavrakis AN, Halpern EF, Barker FG, 2nd, Gonzalez RG, Henson JW. Diagnostic evaluation of patients with a brain mass as the presenting manifestation of cancer. *Neurology*. 2005;65(6):908-11.
16. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review

of 1292 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1999;43(4):795-803.

17. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol.* 1999;44(3):275-81.

18. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *The New England journal of medicine.* 1990;322(8):494-500.

19. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2008;70(2):510-4.

20. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2010;77(3):655-61.

21. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2012;82(5):2111-7.

22. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beaney R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer treatment reviews.* 2014;40(1):48-59.

23. Kim HJ, Huh JW, Jung TY, Kim IY, Kim HR, Jung S, et al. Clinical outcome with gamma-knife surgery or surgery for brain metastases from colorectal cancer. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* 2013;20(10):1417-21.

24. Tabatabai G, Koch M, Roggia C, Ebert J, Garbe C, Meier F, et al. Interdisciplinary management of central nervous system metastasis and neoplastic meningitis: recent developments and future perspectives. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment.* 2016;2(5):163-75.

25. Hempen C, Weiss E, Hess CF. Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects? *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2002;10(4):322-8.

26. Taillibert S, Delattre JY. Palliative care in patients with brain metastases. *Current opinion in oncology.* 2005;17(6):588-92.

27. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. Surgical treatment of multiple brain metastases. *Journal of neurosurgery.* 1993;79(2):210-6.

28. Pollock BE, Brown PD, Foote RL, Stafford SL, Schomberg PJ. Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease. *J Neurooncol.* 2003;61(1):73-80.

29. Luther N, Kondziolka D, Kano H, Mousavi SH, Engh JA, Niranjana A, et al. Predicting tumor control after resection bed radiosurgery of brain metastases. *Neurosurgery.* 2013;73(6):1001-6; discussion 6.

30. Fabi A, Felici A, Metro G, Mirri A, Bria E, Telera S, et al. Brain metastases from solid tumors: disease outcome according to type of treatment and therapeutic resources of the treating center. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR.* 2011;30:10.

31. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(2):134-41.
32. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2004;363(9422):1665-72.
33. Soffiatti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial of Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation in Patients With One to Three Brain Metastases From Solid Tumors After Surgical Resection or Radiosurgery: Quality-of-Life Results. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(1):65-72.
34. Habets EJ, Dirven L, Wiggenraad RG, Verbeek-de Kanter A, Lycklama ANGI, Zwinkels H, et al. Neurocognitive functioning and health-related quality of life in patients treated with stereotactic radiotherapy for brain metastases: a prospective study. *Neuro-oncology*. 2016;18(3):435-44.
35. Paek SH, Audu PB, Sperling MR, Cho J, Andrews DW. 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. *Neurosurgery*. 2005;56(5):1021-34; discussion -34.
36. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(11):1037-44.
37. Meyers CA, Wefel JS. The use of the mini-mental state examination to assess cognitive functioning in cancer trials: no ifs, ands, buts, or sensitivity. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(19):3557-8.
38. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Rao VY, Fox BD, Sawaya R. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *Journal of neurosurgery*. 2015;122(5):1132-43.
39. Berghoff AS, Schur S, Fureder LM, Gatterbauer B, Dieckmann K, Widhalm G, et al. Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers. *ESMO open*. 2016;1(2):e000024.
40. Pojskic M, Bopp MHA, Schymalla M, Nimsky C, Carl B. 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. *Surgical neurology international*. 2017;8:259.
41. Feld R, Rubinstein LV, Weisenberger TH. Sites of recurrence in resected stage I non-small-cell lung cancer: a guide for future studies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1984;2(12):1352-8.
42. Kim SY, Kim JS, Park HS, Cho MJ, Kim JO, Kim JW, et al. Screening of brain metastasis with limited magnetic resonance imaging (MRI): clinical implications of using limited brain MRI during initial staging for non-small cell lung cancer patients. *Journal of Korean medical science*. 2005;20(1):121-6.

43. Kang TW, Kim ST, Byun HS, Jeon P, Kim K, Kim H, et al. Morphological and functional MRI, MRS, perfusion and diffusion changes after radiosurgery of brain metastasis. *European journal of radiology*. 2009;72(3):370-80.
44. Hoefnagels FW, Lagerwaard FJ, Sanchez E, Haasbeek CJ, Knol DL, Slotman BJ, et al. Radiological progression of cerebral metastases after radiosurgery: assessment of perfusion MRI for differentiating between necrosis and recurrence. *Journal of neurology*. 2009;256(6):878-87.
45. Grosu AL, Astner ST, Riedel E, Nieder C, Wiedenmann N, Heinemann F, et al. An interindividual comparison of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl-11C]methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;81(4):1049-58.
46. Schmieder K, Keilholz U, Combs S. The Interdisciplinary Management of Brain Metastases. *Deutsches Arzteblatt international*. 2016;113(24):415-21.
47. Hoffmann K, Kamp M, Steiger HJ, Sabel M, Rapp M. Correlation of psychooncological distress- screening and quality of life assessment in neurosurgical patients. *Oncotarget*. 2017;8(67):111396-404.
48. Gerstenecker A, Nabors LB, Meneses K, Fiveash JB, Marson DC, Cutter G, et al. Cognition in patients with newly diagnosed brain metastasis: profiles and implications. *J Neurooncol*. 2014;120(1):179-85.
49. Triebel KL, Gerstenecker A, Meneses K, Fiveash JB, Meyers CA, Cutter G, et al. Capacity of patients with brain metastases to make treatment decisions. *Psycho-oncology*. 2015;24(11):1448-55.
50. Gerstenecker A, Meneses K, Duff K, Fiveash JB, Marson DC, Triebel KL. Cognitive predictors of understanding treatment decisions in patients with newly diagnosed brain metastasis. *Cancer*. 2015;121(12):2013-9.
51. Yamanaka R, Koga H, Yamamoto Y, Yamada S, Sano T, Fukushima T. Characteristics of patients with brain metastases from lung cancer in a palliative care center. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2011;19(4):467-73.
52. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, Mehta MP, Liebmann J, Illidge T, et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(1):157-65.
53. Baschnagel A, Wolters PL, Camphausen K. Neuropsychological testing and biomarkers in the management of brain metastases. *Radiation oncology (London, England)*. 2008;3:26.
54. Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;68(5):1388-95.
55. Brown ES. Effects of glucocorticoids on mood, memory, and the hippocampus. Treatment and preventive therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1179:41-55.
56. Witgert ME, Meyers CA. Neurocognitive and quality of life measures in patients with metastatic brain disease. *Neurosurgery clinics of North America*. 2011;22(1):79-85, vii.

57. Carreno M, Donaire A, Sanchez-Carpintero R. Cognitive disorders associated with epilepsy: diagnosis and treatment. *The neurologist*. 2008;14(6 Suppl 1):S26-34.
58. Suh JH. Hippocampal-avoidance whole-brain radiation therapy: a new standard for patients with brain metastases? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(34):3789-91.
59. Herman MA, Tremont-Lukats I, Meyers CA, Trask DD, Froseth C, Renschler MF, et al. Neurocognitive and functional assessment of patients with brain metastases: a pilot study. *American journal of clinical oncology*. 2003;26(3):273-9.
60. Herrlinger U, Forschler H, Kuker W, Meyermann R, Bamberg M, Dichgans J, et al. Leptomeningeal metastasis: survival and prognostic factors in 155 patients. *Journal of the neurological sciences*. 2004;223(2):167-78.
61. Pan Z, Yang G, He H, Zhao G, Yuan T, Li Y, et al. Concurrent radiotherapy and intrathecal methotrexate for treating leptomeningeal metastasis from solid tumors with adverse prognostic factors: A prospective and single-arm study. *International journal of cancer*. 2016;139(8):1864-72.
62. Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. *Handbook of clinical neurology*. 2016;134:267-85.
63. Wu A, Weingart JD, Gallia GL, Lim M, Brem H, Bettgowda C, et al. Risk Factors for Preoperative Seizures and Loss of Seizure Control in Patients Undergoing Surgery for Metastatic Brain Tumors. *World neurosurgery*. 2017;104:120-8.
64. Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *The Lancet Oncology*. 2012;13(9):e375-82.
65. Singh G, Rees JH, Sander JW. Seizures and epilepsy in oncological practice: causes, course, mechanisms and treatment. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(4):342-9.
66. Brennan C, Yang TJ, Hilden P, Zhang Z, Chan K, Yamada Y, et al. A phase 2 trial of stereotactic radiosurgery boost after surgical resection for brain metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;88(1):130-6.
67. Sledge GW, Mamounas EP, Hortobagyi GN, Burstein HJ, Goodwin PJ, Wolff AC. Past, present, and future challenges in breast cancer treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(19):1979-86.
68. Lin NU, Gaspar LE, Soffiatti R. Breast Cancer in the Central Nervous System: Multidisciplinary Considerations and Management. *American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*. 2017;37:45-56.
69. Freedman RA, Gelman RS, Wefel JS, Melisko ME, Hess KR, Connolly RM, et al. Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC) 022: A Phase II Trial of Neratinib for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(9):945-52.
70. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(7):976-83.
71. Ostgathe C, Gaertner J, Kotterba M, Klein S, Lindena G, Nauck F, et al. Differential palliative care issues in patients with primary and secondary brain tumours.

Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2010;18(9):1157-63.

72. Becker G, Hatami I, Xander C, Dworschak-Flach B, Olschewski M, Momm F, et al. Palliative cancer care: an epidemiologic study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(6):646-50.

73. Gofton TE, Graber J, Carver A. Identifying the palliative care needs of patients living with cerebral tumors and metastases: a retrospective analysis. *J Neurooncol*. 2012;108(3):527-34.

74. Seekatz B, Lukaszczik M, Lohr M, Ehrmann K, Schuler M, Kessler AF, et al. Screening for symptom burden and supportive needs of patients with glioblastoma and brain metastases and their caregivers in relation to their use of specialized palliative care. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2017;25(9):2761-70.

7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde im Zentrum für Neurologie, Abteilung Neurologie mit interdisziplinärem Schwerpunkt Neuroonkologie, Klinik für Neurochirurgie unter Betreuung von Univ. Prof. Dr. Dr. G. Tabatabai durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. I. Gepfner-Tuma und Univ. Prof. Dr. Dr. G. Tabatabai.

Die Erhebungen wurden von mir mit Unterstützung durch Dr. med. I. Gepfner-Tuma, W. Lang und K. Kaltenbach durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Schwäbisch Hall, den 10.05.2020