

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Heinrich–Heine–Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. Daniel Hänggi

**Die Bedeutung der kompletten Resektion von
Gehirnmetastasen in der frühen postoperativen
Magnetresonanztomographie für die
Entstehungswahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich–Heine–Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Julia Jager (geb. Bühner)

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Marcel Alexander Kamp

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Sebastian Gehrman

Für meine Großeltern Lotte und Hermann Bühner.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Early postoperative magnet resonance tomography after resection of cerebral metastases.

Kamp MA, Rapp M, Bühner J, Slotty PJ, Reichelt D, Sadat H, Dibué-Adjei M, Steiger HJ, Turowski B, Sabel M.

Acta Neurochir (Wien). 2015 Sep;157(9):1573-80. doi: 10.1007/s00701-015-2479-4. Epub 2015 Jul 9.

5-ALA fluorescence of cerebral metastases and its impact for the local-in-brain progression.

Kamp MA, Fischer I, Bühner J, Turowski B, Cornelius JF, Steiger HJ, Rapp M, Slotty PJ, Sabel M.

Oncotarget. 2016 Aug 22. doi: 10.18632/oncotarget.11488.

Zusammenfassung

Metastasen sind die häufigsten intrakraniellen Tumore. Sie kommen circa zehnmal häufiger als die hirneigenen Tumore vor. Patientinnen und Patienten mit einer bösartigen Tumorerkrankung erleiden in 20-40 % der Fälle eine zerebrale Metastasierung. Am häufigsten ist sie beim Bronchialkarzinom zu beobachten, darauf folgen das Mammakarzinom und das Maligne Melanom. Die operative zirkumferenzielle *en bloc* Resektion in Verbindung mit einer adjuvanten Strahlentherapie ist der therapeutische Standard. Eine postoperative Kontrolle des Resektionsausmaßes mittels Magnetresonanztomographie innerhalb von 72 Stunden ist, im Gegensatz zu den hirneigenen Tumoren, noch kein Standard und ihre Bedeutung noch unklar. Dies soll in dieser Dissertation geklärt werden. Das untersuchte Patientenkollektiv dieser retrospektiven Arbeit umfasst 116 Patientinnen und Patienten, die an 130 zerebralen Metastasen operiert wurden. Das Resektionsausmaß wurde durch ein frühes postoperatives MRT mit Kontrastmittelgabe innerhalb von 72 Stunden überprüft und mit der Rate an Lokalrezidiven, distanten Rezidiven und Meningeosis neoplastica korreliert. Zusätzlich wurden das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben ermittelt. Die frühe postoperative MRT innerhalb von 72 Stunden bestätigte bei 80 der 130 operierten Metastasen eine komplette Resektion (61,5 %). Bei 24 Fällen (18,5 %) konnte keine klare Aussage getroffen werden und 26 Metastasen (20,0 %) waren inkomplett reseziert. In 15,4 % führte eine inkomplette Resektion zu einer *second-look* Operation. 39 der 116 Patientinnen und Patienten (33,6 %) erlitten ein Lokalrezidiv, 52 Patientinnen und Patienten (44,8 %) ein distantes Rezidiv und 17 Patientinnen und Patienten (14,7 %) eine Meningeosis neoplastica. Die Rate an Lokalrezidiven stand in hoch signifikantem Zusammenhang mit restlichem Tumorgewebe in der frühen postoperativen MRT ($p = 0,00001$). Zudem zeigte sich eine Tendenz zu einem verlängerten Gesamtüberleben bei einer kompletten Resektion ($p = 0,07$). Insgesamt zeigte sich in bis zu 20 % der Fälle Resttumorgewebe nach einer operativen Resektion einer zerebralen Metastase im postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden. Dies stand in signifikantem Zusammenhang mit der Rate an Lokalrezidiven. Ein frühes postoperatives MRT innerhalb von 72 Stunden sollte deshalb in der klinischen Praxis zur Bestimmung des Resektionsausmaßes und damit zur Optimierung der Planung der weiteren Behandlung durchgeführt werden. Dies wurde in der 2017 publizierten Leitlinie der *European Association of Neuro-Oncology*, kurz EANO, unter Berücksichtigung der dieser Arbeit vorangegangenen Publikation bereits als Empfehlung mit aufgenommen. Dennoch sind weitere Studien zum genauen Anteil an inkompletten Resektionen und den Auswirkungen auf den weiteren onkologischen Krankheitsverlauf nötig.

Abstract

Cerebral metastases are the most common intracranial neoplasms. They are about ten times more frequent than primary brain tumors. About 20-40 % of the patients suffering from malignant systemic tumors sustain cerebral metastases during their disease. Primary tumor is most commonly lung cancer followed by breast cancer and malignant melanoma. Standard therapy is the white-light assisted microsurgical circumferential resection followed by a radiation therapy. Postoperative control of the extend of the surgical resection within 72 hours is in contrast to malignant gliomas not yet standard and its impact is unclear. The aim of this study is to figure this out. This retrospective study analysed 116 patients being treated by 130 cerebral metastases. The extent of surgical resection was detected by an early postoperative contrast-enhanced magnetic resonance imaging within 72 hours after surgery and correlated with local and distant in-brain progression and leptomeningeal carcinomatosis. Progression-free survival and overall survival was determined. The early postoperative magnetic resonance imaging confirmed complete resection in 80 out of the 130 metastases (61,5 %). In 24 metastases (18,5 %) the extent of surgical resection could not clearly be detected and in 26 metastases (20,0 %) residual tumor tissue was seen. As a result, 15,4 % of the patients with residual tumor tissue received a second-look operation. 39 out of 116 patients (33,6 %) suffered from local in-brain progression, 52 out of the 116 patients (44,8 %) suffered from distant in-brain progression and 17 out of the 116 patients (14,7 %) suffered from leptomeningeal carcinomatosis. The incidence of local in-brain progression was correlated with high significance with residual tumor tissue on the early postoperative magnetic resonance imaging ($p = 0,000012$). Moreover, there was a tendency towards a longer overall survival after a complete resection ($p = 0,07$). Overall residual tumor tissue is shown in up to 20 % after resection of cerebral metastasis in an early postoperative magnetic resonance imaging within 72 hours. It was highly significantly correlated with local in-brain progression. Therefore, an early postoperative magnetic resonance imaging should be performed in the clinical routine to determine patients with residual tumor tissue and lead to an optimized adjuvant therapy. The results of this work are already included in the new guideline of the European Association of Neuro-Oncology published in 2017. Nevertheless, further studies to identify the exact rate of incomplete resections and its impact of the oncological course of disease are needed.

Abkürzungsverzeichnis

5-ALA	5-Aminolävulinsäure
AZ	Allgemeinzustand
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CT	Computertomographie
CUP	<i>Cancer of unknown primary</i>
ED	Erstdiagnose
KM	Kontrastmittel
KPS	Karnofsky-Index
MM	Malignes Melanom
MRT	Magnetresonanztomographie
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small-cell lung carcinoma</i>)
OP	Operation
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>)
RKI	Robert Koch-Institut
RPA	<i>Recursive Partitioning Analysis</i>
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>small-cell lung carcinoma</i>)
SD	Standardabweichung
SRT	Stereotaktische Bestrahlung
TE	Echozeit (<i>echo time</i>)
TR	Wiederholungszeit (<i>repetition time</i>)
WBRT	Ganzhirnbestrahlung (<i>whole brain radiotherapy</i>)

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract	II
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Definition und Epidemiologie	1
1.2 Symptomatik	4
1.3 Diagnostik	4
1.4 Therapiestrategien	7
1.4.1 Prognostische Marker	7
1.4.2 <i>Best Supportive Care</i> (BSC)	8
1.4.3 Operation (OP)	9
1.4.4 Ganzhirnbestrahlung (WBRT)	10
1.4.5 Stereotaktische Bestrahlung (SRT)	11
1.5 Neuropathologie der Gehirnmetastasen	12
1.6 Herleitung der Fragestellung	14
1.7 Ziel der Arbeit	15
2 Material und Methoden	16
2.1 Patientenkollektiv	16
2.2 Patientencharakteristika	17
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	18
2.3.1 Einschlusskriterien	18
2.3.2 Ausschlusskriterien	19
2.4 Endpunkt	19
2.5 Operationsverfahren	19
2.6 Bildgebung	20
2.7 Statistische Analyse	20
2.8 Ethikvotum	21
3 Ergebnisse	22
3.1 Patientinnen und Patienten	22
3.2 Klinische Daten	23
3.3 Resektionsausmaß	24
3.4 Gründe für ein unklares Resektionsausmaß im MRT	26

3.5	Rezidivrate	28
3.6	Progressionsfreies Überleben (PFS)	29
3.7	Progressionsfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß in der frühen postoperativen MRT	32
3.8	Gesamtüberleben	33
3.9	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß in der frühen postoperativen MRT	35
4	Diskussion	37
4.1	Rate an Resttumorgewebe in der postoperativen MRT	37
4.2	Mögliche Gründe für Resttumorgewebe nach chirurgischer Resektion	39
4.3	Zusammenhang von Resttumorgewebe mit der Rate an Lokalrezidiven	42
4.4	Zusammenhang von Resttumorgewebe mit dem PFS und dem Gesamtüberleben	43
4.5	Chirurgische Konsequenzen aus ungewollter Resttumorrage	44
4.5.1	Fluoreszenzgestützte OP (mittels 5-ALA)	44
4.5.2	Supramarginale Resektion	48
4.6	Konsequenzen für die adjuvante Therapie	50
4.7	Einschränkungen dieser Dissertation	52
4.8	Schlussfolgerungen und Ausblick	52
5	Literaturverzeichnis	54

1 Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie

Metastasen sind die häufigsten intrakraniellen Tumore [1]. Sie sind circa fünf- bis zehnmal häufiger als die hirneigenen Tumore und besitzen somit einen hohen Stellenwert in der Neurochirurgie [2]. Definiert werden die zerebralen Metastasen als Absiedelungen von Tumorzellen in das Gehirngewebe. Sie gehen von bösartigen systemischen Tumoren außerhalb des Gehirns aus und sind nicht *per continuitatem* mit dem Primärtumor verbunden. Die vom Primarius losgelösten Zellen gelangen meist durch die Blutbahn in das Gehirn, was als hämatogene Metastasierung bezeichnet wird. Im Gehirn angekommen, können sich die Tumorzellen über das Gehirnwasser, den Liquor, ausbreiten und an jeder Stelle solide Metastasen ausbilden. Man unterscheidet solitäre, singuläre und multiple Metastasen. Bei solitären Metastasen handelt es sich um eine einzelne zerebrale Metastase ohne weitere Absiedelungen in anderen Organen. Singuläre Metastasen sind einzelne zerebrale Metastasen bei Vorhandensein weiterer extrazerebraler Metastasen. Von multiplen Metastasen spricht man bei zwei und mehr Tumorherden im Gehirn, unabhängig davon, ob extrazerebrale Metastasen vorhanden sind oder nicht. Synonym zur zerebralen Metastase können die Begriffe „Hirnfiliae“ und „Gehirnmetastase“ verwendet werden. Die gefürchtete Maximalform der zerebralen Metastasierung stellt die Meningeosis neoplastica, auch Meningeosis carcinomatosa genannt, dar. Sie ist eine diffuse Metastasierung entlang der Leptomeningen und des Subarachnoidalraums und entsteht durch die Verteilung der Tumorzellen über den Liquor [3]. Sie tritt in 3-6 % der Fälle bei soliden Tumoren auf. Am häufigsten findet man sie beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC) als Primarius [4]. Daneben kommt sie auch bei hirneigenen Tumoren, Lymphomen und mit 10 % bei lymphatischer Leukämie vor [4]. Ohne Therapie versterben die meisten Patientinnen und Patienten innerhalb von vier bis sechs Wochen nach Auftreten der Meningeosis neoplastica [5]. Unter Therapie kann ein medianes Überleben von bis zu fünf Monaten erreicht werden [6].

Epidemiologische Studien zeigen, dass etwa 20-40 % der Patientinnen und Patienten mit malignen Tumorerkrankungen im Laufe der Zeit eine Metastasierung in das Gehirn erleiden [7, 8]. Bei 40-50 % handelt es sich um nur eine Metastase, 50-60 % zeigen dagegen multiple Metastasen [9, 10]. Mit 80 % ist am häufigsten das Großhirn betroffen, 15 % betreffen das Kleinhirn und 5 % den Hirnstamm [11]. Dies ist in Abbildung 1 dargestellt. Die meisten Metastasen liegen im Parietallappen, vermutlich weil dort alle drei großen zerebralen Arterien zusammenfließen [11].

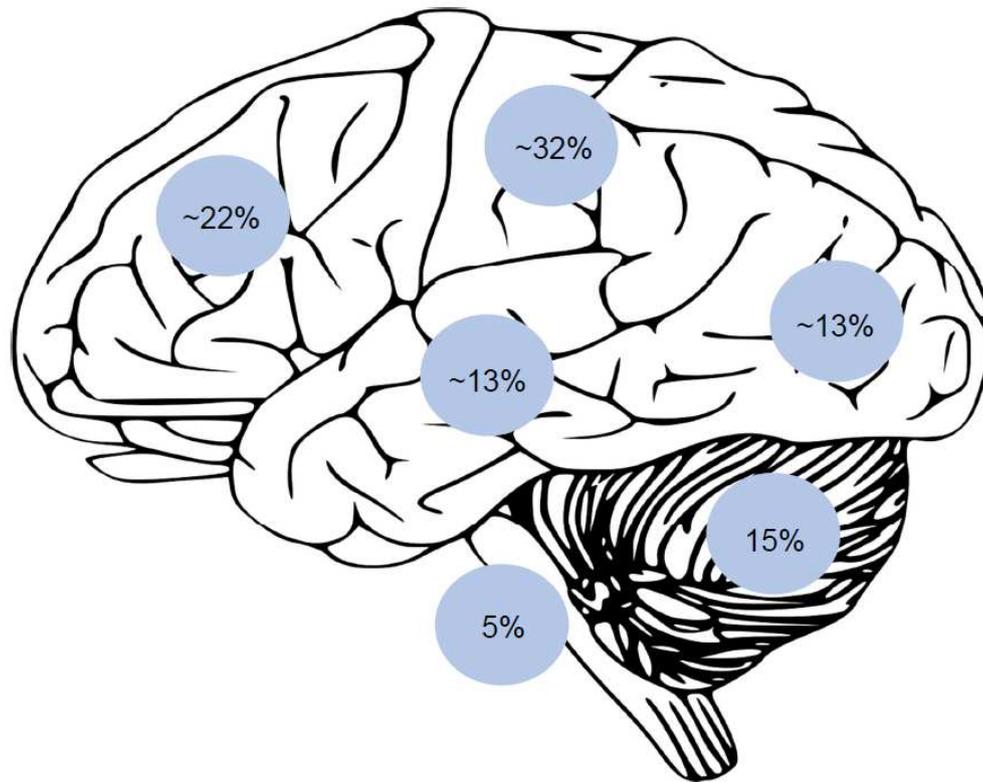


Abb. 1: Verteilung zerebraler Metastasen. Am häufigsten ist das Großhirn betroffen (80 %), dort vor allem der Parietallappen (32 %). Am zweithäufigsten sind Metastasen im Kleinhirn (15 %) und am seltensten im Hirnstamm (5 %).

Leider ist die Datenlage in Bezug auf die genaue Inzidenz der zerebralen Metastasierung schwierig, da zwar Daten zum Primärtumor in Datenbanken wie den Landeskrebsregistern der Bundesländer, dem Krebsregister des Robert Koch-Instituts (RKI) in Deutschland oder dem *Institut of Cancer Research* in England genau erfasst werden, jedoch die Gehirnmetastasierung, selbst bei symptomatischen Metastasen, meistens nicht festgehalten wird [12]. Außerdem wird bei asymptomatischen Tumorpatientinnen und -patienten in der klinischen Praxis eine Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zur Detektion eventuell vorhandener Metastasen nicht routinemäßig durchgeführt. Eine Ausnahme stellt die Erstdiagnose (ED) des SCLC dar, bei der laut S3-Leitlinie im Rahmen des Stagings immer eine kraniale MRT zur Suche nach zerebralen Metastasen durchgeführt werden sollte [13]. Eine Annäherung an die genaue Inzidenz ermöglichen epidemiologische Studien, die auf Daten aus einer Kombination aus Krankenhausberichten, Datenbanken und Sterbeurkunden zurückgreifen. In einer Studie zeigte sich eine Inzidenz von 8,3-14,3 neu aufgetretenen zerebralen Metastasen pro 100.000 Menschen pro Jahr [14]. Eine andere Studie untersuchte die unterschiedlichen Inzidenzen für bestimmte Altersklassen [15]. Dies ist in Tabelle 1 dargestellt. Mit

steigendem Alter steigt hier kontinuierlich auch die Inzidenz an zerebralen Metastasen an.

Altersklasse	Inzidenz
0-24 Jahre	0,6
25-44 Jahre	5,3
45-64 Jahre	31,1
≥ 65 Jahre	42,7

Tabelle 1: Altersabhängige Inzidenz. Diese Tabelle stellt die altersabhängige Inzidenz von zerebralen Metastasen pro Jahr und pro 100.000 Einwohner dar (nach [15]).

Vermutlich liegt die Inzidenz aber höher als diese Studien suggerieren, da asymptomatische Metastasen auch hier nicht detektiert werden oder zum Beispiel bei palliativen Patientinnen und Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Gehirnmetastase keine Diagnostik mehr erfolgt [12]. Laut dem Epidemiologischen Bulletin des RKI vom 2. Februar 2017 sind im Jahr 2013 482.500 Menschen neu an einer bösartigen Krebserkrankung erkrankt. Geht man dabei von einer Metastasierungsrate von 20-40 % in das Gehirn aus, so muss man pro Jahr von neu auftretenden Gehirnmetastasen bei 96.500-193.000 Patientinnen und Patienten im Laufe der Erkrankung rechnen [7, 8].

Am häufigsten ist die Metastasierung ins Gehirn beim Bronchialkarzinom zu beobachten, gefolgt vom Mammakarzinom und dem Malignen Melanom (MM) in absteigender Häufigkeit [10]. In 5-10 % der Fälle ist beim Mammakarzinom die zerebrale Metastasierung sogar die Erstmanifestation der malignen Tumorerkrankung [16]. Wie große Autopsiestudien zeigen, liegt die wahre Gehirnmetastasierungsrate beim MM wohl deutlich höher als klinisch diagnostiziert. Dort ist mit 50-75 % die Präferenz ins Gehirn zu streuen am höchsten [17, 18]. In 3-10 % der Fälle ist der Primärtumor bei ED einer zerebralen Metastase unbekannt [10]. Dies bezeichnet man als *Cancer of Unknown Primary* (CUP), das sogenannte CUP-Syndrom. Weitere Untersuchungen zum Auffinden des Primärtumors sind dann nötig. In einigen Fällen bleiben diese Untersuchungen ergebnislos. Ein möglicher Erklärungsansatz ist die Annahme, dass tumorimmunologische Mechanismen zur Verkleinerung oder Vernichtung des Primärtumors geführt haben, ohne dass diese Mechanismen auch seine undifferenzierten Metastasen betreffen [19]. Die Inzidenz der Gehirnmetastasierung hängt also auch wesentlich von der Art des Primärtumors ab. Warum dies so ist, konnte noch nicht abschließend geklärt werden [20].

In den letzten Jahren zeigt die Inzidenz der Gehirnmetastasierung eine steigende Tendenz [21, 10]. Das liegt zum einen an einer verbesserten Therapie des Primärtumors und einem damit verbundenen verlängerten Überleben. Erwähnenswert sind hier z. B.

neuere Therapien wie die *targeted therapies*, bei denen Substanzen eingesetzt werden, die gezielt an genetischen Besonderheiten des Primärtumors ansetzen [22]. Allerdings können diese Substanzen die Blut-Hirn-Schranke oft schon allein wegen ihrer großen Molekülgröße nicht durchwandern, sodass zerebrale Metastasen von dieser Therapie unberührt bleiben [23]. Zum anderen tragen aber auch konsequentere Nachbehandlung und -betreuung und der vermehrte Einsatz von Schädel-MRTs in den Kliniken dazu bei [24]. Dies alles führt dazu, dass die Forschung auf dem Gebiet der zerebralen Metastasen in den letzten Jahren mehr im Fokus steht.

1.2 Symptomatik

Bei einer einzelnen zerebralen Metastase zeigen sich Symptome in 81 % der Fälle [21]. Erstes Symptom können Kopfschmerzen sein [25]. Ebenso häufig kommen fokale-neurologische Ausfälle wie Paresen, Gesichtsfelddefekte und Sprachstörungen vor. Etwas seltener treten Krampfanfälle oder ein hirnnorganisches Psychosyndrom mit Verhaltensauffälligkeiten auf. Eine Gemeinsamkeit ist, dass sich die Symptomatik in den meisten Fällen schnell entwickelt. Ausgelöst werden die Symptome vor allem durch eine Schwellung um die Metastase, das sogenannte perifokale Ödem, welches durch Einlagerung von Wasser um das Tumorgewebe entsteht. Ein weiterer Grund ist die Invasion und Destruktion des Gehirns. Treten oben genannte Symptome bei Patientinnen und Patienten mit bekanntem systemischem Tumor neu auf, besteht der dringende Verdacht auf eine bereits erfolgte Metastasierung in das Gehirn [24].

1.3 Diagnostik

Das Mittel der Wahl zur Diagnose von intrakraniellen Raumforderungen stellt die MRT mit Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (KM) dar [24, 26]. Hier werden mittels starkem Magnetfeld Schnittbilder des Kopfes generiert, die es ermöglichen, das Gehirn in allen drei Raumebenen darzustellen. Man nutzt die Eigenschaft der Atomkerne, vor allem der Wasserstoffkerne, sich in diesem Magnetfeld wie magnetische Kreisel zu verhalten [27]. Es handelt sich somit um ein Verfahren, das frei von Röntgenstrahlen ist. Ein großer Vorteil ist die genaue Darstellung von Weichteilen und Nervengewebe durch den hohen Weichteilkontrast, sodass das Hirngewebe gut beurteilt werden kann.

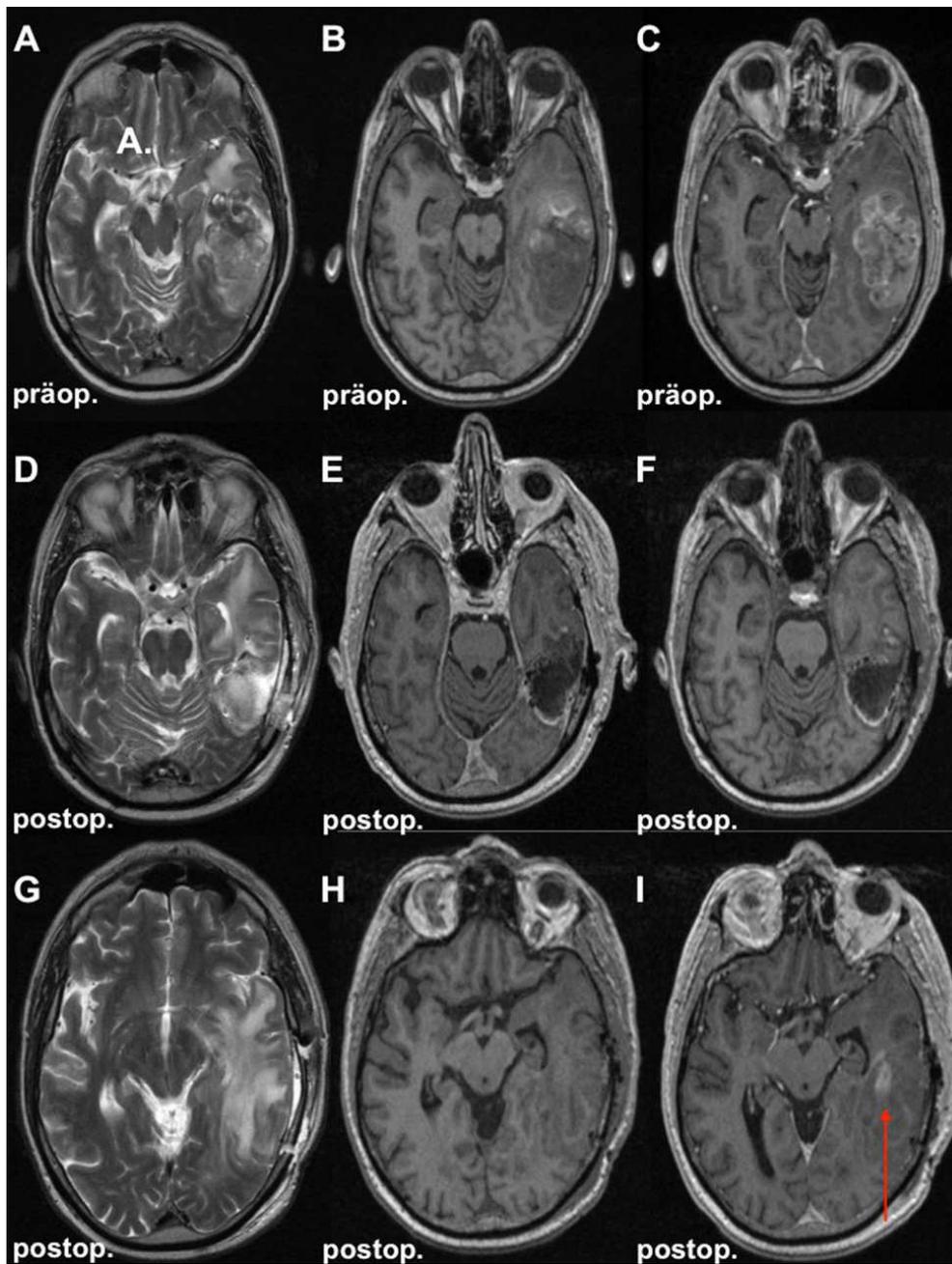


Abb. 2: MRT-Bildgebung einer zerebralen Metastase. Hier sind die Sequenzen T2 und T1 +/- KM vor (A-C) und innerhalb von 72 Stunden nach (D-I) der operativen Resektion einer zerebralen Metastase bei einem 51-jährigen Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) abgebildet. Der rote Pfeil markiert einen Tumorrest am Oberrand der Resektionshöhle (mit Genehmigung des Springer Verlages modifiziert nach [28]).

Typisch sind ringförmig kontrastmittelaufnehmende Raumforderungen. Kleine Läsionen zeigen klassischerweise ein starkes gleichmäßiges KM-Enhancement. Bei größeren Läsionen kommt es durch zentrale Nekrosenbildung zu der charakteristischen ringförmigen Anreicherung von KM im Randbereich [29, 30]. Metastasenverdächtig sind auch multiple auftretende, runde Raumforderungen. Ein ausgeprägtes perifokales Ödem kann vorhanden sein [29, 30]. Raumforderungen im Kleinhirn bei Erwachsenen sind bis zum Beweis des Gegenteils metastasenverdächtig, da hier andere Tumortypen sehr selten sind. Am häufigsten finden sich die Metastasen aber in den Großhirnhemisphären und dort besonders in subkortikaler Lage. Ein Beispiel für das Aussehen einer Metastase im MRT zeigt Abbildung 2. Zusätzlich können diffusionsgewichtete Sequenzen die Unterscheidung zum Abszess bei ringförmig kontrastmittelaufnehmenden Läsionen erleichtern.

Insgesamt ermöglicht die MRT eine sicherere Detektion zerebraler Metastasen im Vergleich zur Computertomographie (CT). Auch können im MRT vor allem kleine leptomeningeale Metastasen und CT-graphisch nicht nachweisebare isodense Metastasen sichtbar gemacht werden [29]. Zusätzlich werden Lokalisation und Ausdehnung exakter dargestellt und die CT-typischen Artefakte in der hinteren Schädelgrube, auch Hounsfield-Balken genannt, umgangen [29]. Das CT hat seinen Stellenwert vor allem in der Notfalldiagnostik bei zerebraler Metastasierung, z. B. bei der Frage nach Einblutung oder Einklemmung, da es deutlich schneller zur Verfügung steht als ein MRT. Zudem kann es bei Patientinnen und Patienten angewendet werden, bei denen z. B. aufgrund eines Herzschrittmachers oder Defibrillators die Durchführung einer MRT nicht möglich ist. Dennoch müssen, sowohl im CT als auch im MRT, die Differentialdiagnosen zur zerebralen Metastase immer in Betracht gezogen werden, da sich Metastasen manchmal atypisch im MRT darstellen können oder selbst bei vorhandenem systemischem Primärtumor andere Diagnosen hinter den Läsionen des zentralen Nervensystems stecken können. Bei starker Unsicherheit kann eine stereotaktische Biopsie mit histologischer Aufarbeitung zur Klärung der Entität vor einer Operation (OP) nötig sein.

1.4 Therapiestrategien

Ohne eine Therapie ist die Prognose bei einer zerebralen Metastasierung sehr schlecht [31]. Die zerebrale Metastasierung stellt somit einen starken Faktor für Morbidität und Mortalität bei Krebspatientinnen und -patienten dar [32]. Die Therapie erfolgt interdisziplinär. Jede Patientin und jeder Patient sollte vor der Therapie in einer Tumorkonferenz vorgestellt werden, an der verschiedene Fachbereiche teilnehmen und mitwirken. Ziel ist es, durch die gemeinsame Erstellung eines individualisierten Behandlungsplanes ein verbessertes Überleben bei guter Lebensqualität zu erreichen [33].

1.4.1 Prognostische Marker

Der Allgemeinzustand (AZ) ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren, die Einfluss auf das Überleben einer Patientin bzw. eines Patienten haben [34]. Zur Einschätzung des AZ der zu behandelnden Person wird meistens der Karnofsky-Index (KPS) verwendet. Dieser gibt die Einschränkungen der Krebserkrankung in den Bereichen Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung wieder. Bei einem KPS > 70 % geht man davon aus, dass die Patientin bzw. der Patient zwar Einschränkungen hat, aber noch in der Lage ist, sich selbstständig zu versorgen. Durch verschiedene Primärtumore, unterschiedliche Metastasenanzahl und -größe und variierendem AZ ist das Patientenkollektiv der zerebral metastasierten Patientinnen und Patienten sehr heterogen [35]. Hilfreich bei der Einschätzung der momentanen Prognose der erkrankten Person können prognostische Scores sein. Goldstandard ist die *Recursive Partitioning Analysis* (RPA)-Klassifikation wie in Tabelle 2 dargestellt [36]. Sie berücksichtigt neben dem AZ, wiedergegeben durch den KPS, auch das Alter und die Tumorlast der Patientin bzw. des Patienten [37]. Anhand dieser Merkmale werden die Patientinnen und Patienten in drei Gruppen eingeteilt. Diese haben jeweils ein unterschiedliches mittleres Überleben, was für die Therapieentscheidung eine wichtige Rolle spielt. Je höher die Gruppe ist, desto schlechter ist die Prognose.

RPA-Gruppe	Definition	Medianes Überleben
I	Karnofsky-Index ≥ 70	7,1 Monate
II	Primärtumor nicht kontrolliert Alter > 56 Jahre Weitere extrazerebrale Metastasen	4,2 Monate
III	Karnofsky-Index < 70	2,3 Monate

Tabelle 2: RPA-Klassifikation. Diese dient zur besseren Einschätzung der Prognose und hilft dadurch bei der Therapieplanung. Je höher die Gruppe, desto schlechter ist die Prognose.

Ein großer Nachteil ist das Fehlen von Informationen über den Primarius in dieser Klassifikation [36, 38]. Auch fehlen genaue Aussagen dazu, wann der Primärtumor als kontrolliert gilt. Diese Faktoren berücksichtigen neuere Scores. Eine Möglichkeit ist der *Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment*-Score, auch als dsGPA abgekürzt, der zusätzlich zu den oben genannten Faktoren auch die Art des Primärtumors und weitere extrazerebrale Metastasen mit einbezieht [39, 40]. Anhand der durch diese oder ähnliche Klassifikationen geschätzten Prognose können dann die verschiedenen Therapieoptionen diskutiert werden. Die bedeutendsten sind: *Best Supportive Care* (BSC), OP, Stereotaktische Bestrahlung (SRT), Ganzhirnbestrahlung (WBRT) und systemische Chemotherapie [40]. Die besten Ergebnisse werden mit einer Kombination aus oben genannten Therapien erzielt.

1.4.2 *Best Supportive Care* (BSC)

Unter BSC versteht man die alleinige symptomatische Therapie. Bei zerebraler Metastasierung kommen neben Analgetika und Antiepileptika vor allem Kortikosteroide zum Einsatz [40]. Bevorzugt wird Dexamethason verwendet, da es eine lange Halbwertszeit und eine geringe mineralokortikoide Potenz besitzt [41]. Es dient zur Therapie und zur Prävention von perifokalen Ödemen, die sich um die zerebrale Metastase bilden können und häufig für die Symptomatik verantwortlich sind. Dadurch kann bei bis zu 75 % der Patientinnen und Patienten innerhalb von 24-48 Stunden eine deutliche Verbesserung der Symptomatik erreicht werden [42]. Ein weiterer wichtiger Ansatzpunkt dieser Therapie ist auch das *total pain*-Konzept von Cecily Saunders, welches die Multidimensionalität der Erkrankung mit Auswirkungen im physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bereich der Patientin bzw. des Patienten berücksichtigt. Dies stellt eine Grundlage der Palliativmedizin dar.

Unter dieser Therapie bleibt die Gesamtprognose sehr schlecht. Bei Patientinnen und Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) als Primarius wird nur ein mittleres Überleben von 2-6 Monaten erzielt [43]. Die BSC-Behandlung stellt deshalb vor allem eine Alternative bei sehr alten Patientinnen und Patienten, Patientinnen und Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren und entsprechend schlechter Gesamtprognose oder bei fehlendem Therapiewunsch dar. Sie ist gerechtfertigt, wenn der Nutzen durch intensivere Therapien sehr fraglich ist [44]. Allerdings zeigt sich eine verbesserte Prognose bei Patientinnen und Patienten, die parallel zur klassischen Therapie frühzeitig auch eine palliative Therapie im Sinne einer *early integration* erhalten [45].

1.4.3 Operation (OP)

In den meisten Fällen wird eine operative Resektion der Metastase durchgeführt. In den Leitlinien für Diagnostik und Therapie bei Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica in der Neurologie werden folgende Patientinnen und Patienten für eine OP empfohlen: Patientinnen und Patienten mit großen solitären oder singulären Metastasen bei gutem AZ und hohen fokal-neurologischen Defiziten, bei gut erreichbarer Lokalisation, bei geringem Risiko für durch die OP bedingte postoperative neurologische Defizite, bei unbekanntem Primärtumor, bei strahlenresistenten Tumoren, bei Unsicherheit bezüglich der Entität der Läsion im MRT, bei raumfordernden oder symptomatischen Metastasen und bei infratentorieller Lage der Metastase [46]. Letzteres birgt ein hohes Risiko für eine Hirnstammkompression und die Ausbildung eines Verschlusshydrozephalus, was zu schwerwiegenden neurologischen Symptomen führt. Der operative Zugangsweg erfolgt über eine Kraniotomie. Zur Planung der Kraniotomie und zur späteren Lokalisationsbestimmung der Metastase kann eine Neuronavigation, z. B. mittels BrainLab, verwendet werden [47]. Dies trägt zur Schonung des gesunden Gewebes durch einen optimalen Zugangsweg bei. Alternativ kann die Lage der Metastase intraoperativ durch eine Ultraschalluntersuchung bestimmt werden [48, 49]. Die Resektion des Tumors wird dann mikrochirurgisch durchgeführt. Ziel ist in der Regel eine vollständige Metastasenresektion. Neben der heutzutage bevorzugten Entfernung in einem Stück, auch *en-bloc* Resektion genannt, muss der Tumor manchmal Stück für Stück in *piecemeal*-Technik reseziert werden. Das ist vor allem dann der Fall, wenn die Metastase sehr groß und sehr nah an funktionelle Bereiche oder größere Gefäße im Gehirn herangewachsen ist. Durch das stückweise Entfernen soll die Gefahr der Verursachung von postoperativen neurologischen Defiziten minimiert werden. Allerdings besteht dadurch eine erhöhte Gefahr, dass ein Tumorrest zurückbleibt. Es kommt in der Folge vermehrt zu Lokalrezidiven und zur Entstehung einer Meningeosis neoplastica [21, 50].

Heutzutage wird die OP falls notwendig unter fortlaufender elektrophysiologischer Überwachung durchgeführt. Auf diese Weise können kontinuierlich die wichtigsten neurologischen Funktionen überprüft werden. Gleichzeitig ermöglicht es aber auch die intraoperative Überprüfung gezielter Bereiche des Gehirns auf funktionelle Faserbahnen. Mittels einer Sonde werden elektrische Impulse direkt an den fraglichen Bereich abgegeben. Durch die Ableitung von Muskeleigenpotenzialen können dann funktionelle Faserbereiche identifiziert werden. Insgesamt wird dadurch die Rate an postoperativ neu aufgetretenen neurologischen Dysfunktionen auf 7,9 % reduziert [51].

Ein neueres Operationskonzept ist die Wach-OP, die besonders in eloquenten Bereichen des Gehirns zum Einsatz kommt [28]. Zu diesen Bereichen gehören der motorische und

sensorische Kortex, die Sehbahn und -rinde, Bereiche der Sprache und die Capsula interna. Sobald die Dura eröffnet ist, wird die Patientin bzw. der Patient aus der Narkose aufgeweckt. Nun hat das Operationsteam die Möglichkeit neben motorischen Funktionen durch eigenständige Bewegung der Patientin bzw. des Patienten auch neurologische Funktionen, wie z. B. die Sprache, zu überprüfen. Sobald die vollständige Resektion der Metastase erreicht ist oder aufgrund eines drohenden Funktionsverlustes keine weitere Resektion mehr möglich ist, wird die Patientin bzw. der Patient wieder in Narkose versetzt und die OP wird zu Ende geführt. Besonders Patientinnen und Patienten mit Metastasen in eloquenten Bereichen des Gehirns profitieren möglicherweise von einer Wach-OP durch eine Reduzierung postoperativer neurologischer Defizite und der Morbidität [52, 53]. Allerdings müssen die Patientinnen und Patienten bei der Wach-OP gut mitarbeiten und vorher speziell geschult und auf die Situation vorbereitet werden.

Ein weiteres in der letzten Zeit erforshtes Konzept ist die supramarginale Resektion. Nach durch den Operateur bestätigter makroskopischer Tumorfreiheit wird noch bis zu 5 mm weiteres Gewebe rundherum reseziert, um etwaige Tumorzellen in der Randzone ebenfalls zu entfernen [54]. Neben der makroskopischen Tumorfreiheit soll so auch eine mikroskopische Tumorfreiheit erreicht werden. Studien zeigen, dass dies zu einer besseren lokalen Kontrolle des Tumors führen kann [54, 55]. So kann in einigen Studien die Lokalrezidivrate von 63,2 % auf 29,1 % gesenkt werden [55]. Die supramarginale Resektion gilt auch bei Metastasen in eloquenten Bereichen als risikoarm [56].

Insgesamt ist die OP als eine sichere und effektive Methode in der Behandlung zerebraler Metastasen anzusehen, die das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten signifikant verlängert [57]. Die OP sollte deshalb immer an erster Stelle und als Therapie der Wahl in Betracht gezogen werden [57]. Beste Ergebnisse können durch eine anschließende adjuvante Therapie z. B. mittels WBRT oder SRT erzielt werden [58].

1.4.4 Ganzhirnbestrahlung (WBRT)

Eine weitere Therapieoption ist die WBRT. Sie war bis zum Beginn der 90er Jahre die Standardtherapie in der Behandlung zerebraler Metastasen [59]. Zum Einsatz kommt sie heute als alleinige Primärtherapie bei multipler Metastasierung und zusätzlich adjuvant nach lokaler Therapie, vor allem nach der OP. Eine Besonderheit gibt es beim SCLC: Da dieser Tumor sehr aggressiv ist und häufig in das Gehirn metastasiert, wird die WBRT hier prophylaktisch ohne Vorhandensein von zerebralen Metastasen angewendet [46]. Das normale Bestrahlungsprotokoll besteht aus 25-30 Gray aufgeteilt in zehn Fraktionen,

kann aber vor allem bei multipler Metastasierung darüber hinaus eskaliert werden [60]. Durch die Eskalation können besonders weniger radiosensitive Metastasen besser therapiert werden. Normalerweise wird sie mit der Gabe von Kortikosteroiden kombiniert.

Allerdings zeigen sich nach der WBRT gravierende Nebenwirkungen. Es kann einerseits zu einer akuten Verschlechterung des neurologischen Zustands kommen, andererseits aber auch zu irreversiblen Spätfolgen, die noch Jahre nach der Bestrahlung erstmals auftreten. Häufig handelt es sich um chronische Müdigkeit und Schwäche, Veränderungen der Stimmungslage und eine Verschlechterung der neurokognitiven Funktion z. B. im Sinne einer Demenz [61]. 54,4 % der Patientinnen und Patienten zeigten in einer Studie eine kontinuierliche Verschlechterung des kognitiven Zustands nach WBRT, gemessen am Mini-Mental-Status-Test [62]. Insgesamt sind die Symptome sehr variabel, da alle Zellen des Gehirns von der Schädigung durch die Strahlung betroffen sein können. Bisher gibt es keine präventiven oder kurativen Maßnahmen [61].

Durch die WBRT allein kann nur ein medianes Überleben von vier Monaten erreicht werden [63]. Der Versuch, eine bessere Empfindlichkeit des Gewebes gegenüber der Strahlung durch vorherige Gabe von Radiosensitizern, wie Motexafin-Gadolinium oder Efavoxiral, zu erreichen, scheiterte [64, 65]. Momentan werden deshalb verschiedene neue Techniken untersucht: Entweder wird bei der Durchführung der WBRT gleichzeitig die Dosis auf die Metastase gezielt gesteigert oder wichtige Bereiche wie der Hippocampus, wo die Gedächtnisbildung stattfindet, werden geschont [66, 25, 67]. Ziel ist es, bessere Ergebnisse bei gleichzeitig weniger Nebenwirkungen zu erreichen. Hervorzuheben ist, dass die Durchführung als adjuvante Therapie nach der Metastasen-OP eine signifikante Verbesserung der Prognose gegenüber der alleinigen WBRT oder der alleinigen OP und eine bessere lokale Kontrolle erzielt [68, 69].

1.4.5 Stereotaktische Bestrahlung (SRT)

Durch große technische Fortschritte in der Strahlentherapie ist es heutzutage möglich, gezielte Gewebereiche mit hohen Dosen zu bestrahlen und dabei wenig Strahlung an das umliegende Gewebe abzugeben. Das bezeichnet man als Hochpräzisionsstrahlentherapie. Eine Immobilisation der Patientinnen und Patienten während der Therapie ermöglicht eine Zielgenauigkeit von unter 1 mm [46]. Dies macht man sich bei der SRT zunutze. Sie kann entweder als alleinige Therapie oder aber auch nach erfolgter OP oder WBRT durchgeführt werden. Besonders empfohlen wird sie bei kleinen, tief gelegenen Metastasen, in operativ nicht gut zugänglichen Regionen und bei internistischen Komor-

biditäten seitens der Patientin bzw. des Patienten, die zu einem hohen perioperativen Risiko während der OP führen [46]. Bei einer Größe über 3 cm steigt das Risiko für Nebenwirkungen, sodass hier von der SRT eher abgeraten wird.

Durch eine SRT kann eine Reduzierung der Lokalrezidivrate gegenüber der OP von 59 % auf 31 % erzielt werden [69]. Eine Studie zeigt, dass ähnliche Ergebnisse wie durch eine OP gefolgt von einer WBRT in der lokalen Tumorkontrolle erreicht werden, wobei es leider deutlich häufiger zur Entwicklung distanter Rezidive kommt [70]. Eine anschließende WBRT kann dies reduzieren und die Rezidivrate auf bis zu 19 % senken [69]. Bei ausgewählten Patientinnen und Patienten kann gegebenenfalls bei einem Rezidiv nach SRT eine erneute SRT durchgeführt werden [71]. Die SRT gilt als effektiv und sicher und als gute Alternative zur WBRT nach einer OP. Sie sollte allerdings so früh wie möglich und spätestens innerhalb von drei Wochen durchgeführt werden, da sonst die Rezidivrate steigt [72]. Auch nach vorangegangener WBRT oder inkompletter Resektion in der OP sind die Ergebnisse nicht schlechter [72].

1.5 Neuropathologie der Gehirnmastasen

Heute ist es in allen operativen Fachdisziplinen Standard, das intraoperativ resezierte Gewebe in der Pathologie bzw. in der Neuropathologie untersuchen zu lassen. Es ist wichtig, dass genügend repräsentatives, vitales Gewebe gewonnen wird. Normalerweise erfolgt in der Neuropathologie eine Fixierung in 4 % gepuffertem Formalin und ein Teil des nativen Tumorgewebes wird tiefgefroren, um es für spätere molekularbiologische Zusatzuntersuchungen zu asservieren [46]. Routinemäßig erfolgt dann die Einbettung in Paraffin und das Schneiden in dünnste Scheiben. Nach Färbung mit Hämatoxylin und Eosin werden die Schnittpräparate lichtmikroskopisch betrachtet [46]. In der Behandlung der zerebralen Mastasen sind die dadurch zusätzlich gewonnenen Erkenntnisse unter mehreren Gesichtspunkten wichtig. Zum einen dienen sie der Bestätigung der Verdachtsdiagnose einer zerebralen Mastasierung und zur Bestätigung des Primärtumors. Denn trotz bekanntem Primärtumor und metastasenverdächtigem MRT-Befund handelt es sich in 11 % der Fälle bei der Raumforderung nicht um eine Mastase [73]. Meistens sind dies dann höhergradige Gliome oder entzündliche Prozesse [73]. Zum anderen kann beim CUP-Syndrom der Primarius überhaupt erst gefunden werden. Dann sind besonders immunhistochemische Färbungsmethoden wegweisend. Es kommen verschiedenste Antikörper, Zytokeratine, organspezifische Marker und Färbemuster in komplexen Abfolgen zum Einsatz [74].

Makroskopisch ist das Erscheinungsbild der zerebralen Metastasen sehr unterschiedlich. So können zerebrale Metastasen von Sarkomen weißlich und derb sein, die von Adenokarzinomen mit Schleimbildung dagegen weich und zerfließend [75]. Metastasen des MM sind anhand ihrer schwarzen Farbe meist gut zu erkennen. Bei sehr großen Tumoren kann es zu einer zentralen Nekrosenbildung kommen, die große Teile des Tumors einnimmt. Einblutungen sieht man häufig bei zerebralen Metastasen des MM, der Lungenkarzinome oder der Nierenzellkarzinome [75]. Die Größe der Metastasen variiert von mit bloßem Auge nicht sichtbaren Mikrometastasen bis hin zu einer Größe von über zehn Zentimetern.

Das histologische Erscheinungsbild hängt ebenfalls maßgeblich vom jeweiligen Primärtumor ab. Allerdings zeigen sich die wenigstens zerebralen Metastasen stark differenziert. Meistens handelt es sich eher um niedrig-differenzierte oder entdifferenzierte Karzinome, die Rückschlüsse auf den Primarius nicht ohne weitere tiefgehende Diagnostik zulassen [75]. Bisher ging man davon aus, dass zerebrale Metastasen scharf zum umliegenden Gewebe abgegrenzt wachsen [76]. Neuere Studien liefern andere Ergebnisse: Ein Teil der zerebralen Metastasen wächst infiltrativ in das umliegende Hirngewebe hinein wie in Abbildung 3 dargestellt [20, 55, 77, 78]. Dies ist durch die Fähigkeit zur Zellbewegung, zur Adhäsion und zur Veränderung der extrazellulären Matrix durch Enzyme möglich, die jede Tumorzelle besitzt [79]. In einer retrospektiven Studie ist das bei 63 % der untersuchten Metastasen der Fall [77]. Es handelte sich hier entweder um lokale Infiltrationsstellen in Form von zungenförmigen Ausläufern oder eine diffuse Infiltration. Eine andere retrospektive Studie zeigt ähnliche Ergebnisse: 50,9 % der Metastasen wachsen scharf begrenzt, 17,5 % zeigen ein perivaskulär fortgeschrittenes, zapfenförmiges Wachstum und 31,6 % wachsen diffus infiltrativ [78]. Es konnte eine Infiltrationstiefe von 1,8-2,6 mm beobachtet werden [80]. So ist davon auszugehen, dass bei der standardmäßig durchgeführten *en bloc*-Resektion zerebraler Metastasen makroskopisch nicht sichtbare Reste im Randsaum der Resektionshöhle zurückbleiben können. Deshalb wäre eine postoperative Kontrolle des Resektionsausmaßes wünschenswert.

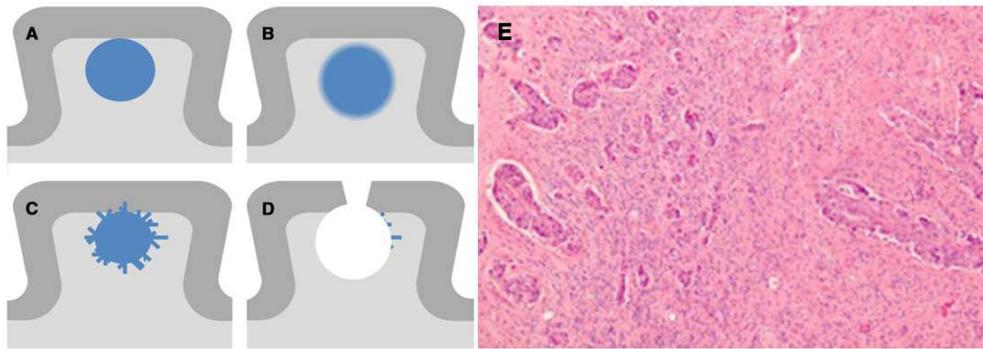


Abb. 3: Wachstumsmuster. Zerebrale Metastasen können entweder scharf begrenzt zum umliegenden Hirngewebe (A), diffus infiltrativ (B) oder mit zungenförmigen Ausläufern (C) in das umliegende Hirngewebe einwachsen. Bei einer zirkumferenziellen Resektion wären so mikroskopisch kleine, infiltrativ wachsende Anteile nicht erfasst (D). Das letzte Bild (E) zeigt das histologische Bild einer diffus infiltrativ wachsenden Metastase (mit Genehmigung des Springer Verlages modifiziert nach [28] und [53]).

1.6 Herleitung der Fragestellung

Die Vollständigkeit der Resektion bei malignen Gliomen, den hirneigenen Tumoren, im Sinne einer vollständigen Resektion der kontrastmittelaufnehmenden Läsion ist sowohl mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben (PFS), als auch mit einer gesteigerten Wirksamkeit adjuvanter Therapien assoziiert [81, 82]. Aus diesem Grund ist nach der OP zerebraler Gliome eine postoperative Kontrolle des Resektionsausmaßes innerhalb von 72 Stunden mittels MRT in den meisten europäischen neuroonkologischen Zentren Standard.

Dies ist nach der OP zerebraler Metastasen noch nicht Standard und die Bedeutung ist bisher noch unklar. Zerebrale Metastasen galten lange Zeit als Tumore, die scharf vom umliegenden Gewebe abgegrenzt sind [76]. Nach einer zirkumferenziellen Resektion ging man ohne Kontroll-MRT von einer kompletten Resektion aus. Neuere Studien zeigen jedoch, dass auch ein Teil der zerebralen Metastasen infiltrativ in das umliegende Hirngewebe einwächst [77, 55, 78]. Außerdem kämpft man mit Lokalrezidivraten von 40-60 % bei alleiniger operativer Therapie, da makroskopische und mikroskopische Tumorreste unbehandelt bleiben [83, 72]. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs beträgt deshalb im Schnitt nur zwölf Monate [31].

1.7 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die systemische Analyse der Bedeutung der postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden nach Resektion zerebraler Metastasen. Hierbei soll die Inzidenz von Resttumorgewebe nach Resektion zerebraler Metastasen eruiert und mit dem PFS korreliert werden. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf der Bestimmung der Rate an nicht intendiertem Rest nach Resektion zerebraler Metastasen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das im Rahmen dieser Dissertation untersuchte Patientenkollektiv umfasst 297 Patientinnen und Patienten mit zerebralen Metastasen, die im Zeitraum Dezember 2010 bis November 2015 durch eine mikrochirurgische Resektion einer zerebralen Metastase an der Neurochirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf behandelt wurden.

Die Patientinnen und Patienten wurden anhand der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* der Weltgesundheitsorganisation in der Version von 2013 über eine Suchanfrage des Krankenhausinformationssystems (KIS, Medico) über folgende Verschlüsselungen aus dem System gefiltert:

- C70 Bösartige Neubildung der Meningen.
- C71 Bösartige Neubildung des Gehirns.
- C72 Bösartige Neubildung des Rückenmarks, der Hirnnerven und anderer Teile des zentralen Nervensystems.
- C79 Sekundäre bösartige Neubildung an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen, hier insbesondere
 - C79.3 Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute (inklusive Meningeosis bei Neoplasien des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes).
 - C79.4 Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Nervensystems.

Aus diesen wurden anschließend anhand des histopathologischen Ergebnisses jene herausgesucht, die an einer oder mehreren zerebralen Metastasen leiden.

2.2 Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv wurde anhand von Arztbriefen, histopathologischen und radiologischen Befunden analysiert. Die folgenden Parameter wurden erhoben:

- Epidemiologische Daten wie Geschlecht und Alter. Das Alter ist hierbei definiert als Zeitraum zwischen dem Geburtsdatum und dem Operationsdatum der Erstoperation. Von den 116 in die Untersuchung eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren 61 weiblichen (52,6 %) und 55 männlichen Geschlechts (47,4 %). Das mittlere Alter betrug 61,4 Jahre.
- Einteilung der Patientinnen und Patienten mittels RPA-Klassifikation wie in Tabelle 2 in Kapitel 1.4 dargestellt.
- Operationsdatum.
- Anzahl der Metastasen: Hierbei erfolgte die Einteilung in ein, zwei, drei und mehr als drei Metastasen. Eine Anzahl von mehr als drei zerebralen Metastasen wurde als multiple bezeichnet.
- Lage der Metastase: Es wurde nach supratentoriell, infratentoriell und kombiniert supra- und infratentoriell unterschieden.
- Betroffener Bereich: Eloquent oder nicht eloquent [84]. Hier wurden gemäß der Sawaya-Klassifikation drei Gruppen unterschieden:
 - Grad I-Läsionen liegen in nicht eloquenten Teilen des Gehirns.
 - Grad II-Läsionen liegen nahe eloquenten Arealen des Gehirns.
 - Grad III-Läsionen liegen in eloquenten Bereichen des Gehirns.
- Kontakt der Metastase zur Dura in der MRT.
- Zystische Struktur der Metastase in der MRT.
- Resektionsausmaß in der innerhalb von 72 Stunden durchgeführten postoperativen MRT mit KM.
- Histopathologischer Befund des Resektats: Es wurde nach Adenokarzinom, kleinzelligem, hellzelligem, übergangszelligem, großzelligem, neuroendokrinem Karzinom, Plattenepithelkarzinom und MM unterschieden.
- Primarius und ED: Es wurde nach NSCLC, SCLC, MM, Nierenkarzinom, Mammarkarzinom, gastrointestinalem Tumor, urogenitalem Tumor und CUP unterschieden.

- Adjuvante Therapie: Es wurde nach WBRT, SRT, WBRT und SRT kombiniert, Teilhirnbestrahlung oder einer konservativen Therapie unterschieden.
- Rate an lokalen Rezidiven definiert als Auftreten von Tumorgewebe am Rand oder in der ehemaligen Resektionshöhle oder, bei inkompletten Resektionen im frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden, als Zunahme des Tumorgewebes um mehr als 25 %.
- Rate an distanten Rezidiven definiert als das Auftreten neuer Metastasen entfernt vom Ort der ehemaligen Metastase.
- Leptomeningeale Metastasierung diagnostiziert entweder als diffuse KM-Aufnahme in der MRT oder durch das Vorhandensein von malignen Zellen im Liquor in der Lumbalpunktion.
- Ermittlung des PFS definiert als Zeitraum von der OP bis zum ersten Auftreten eines Lokalrezidivs, eines distanten Rezidivs oder einer leptomenigealen Metastasierung.
- Ermittlung des Gesamtüberlebens definiert als Zeitraum von der OP bis zum Eintritt des Todes oder dem Beginn einer palliativen Therapie.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

2.3.1 Einschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien zählten:

- Alle Operationen der zerebralen Metastasen erfolgten in der Klinik für Neurochirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- Eine operative Resektion von einer bis maximal drei Metastasen.
- Ein vollständiger Bildsatz aus präoperativem MRT +/- KM und frühem postoperativem MRT innerhalb von 72 Stunden.
- Die histopathologische Bestätigung einer zerebralen Metastase eines Karzinoms oder eines MM.
- Regelmäßige Verlaufskontrollen inklusive MRT-Bildgebung alle drei Monate.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien zählten:

- Andere Tumore als Metastasen, wie z. B. Gliome, zerebralen Lymphome oder Sarkome. Dies betraf 21 der 297 Patientinnen und Patienten (7,1 %).
- Patientinnen und Patienten, bei denen z. B. auf Grund der Lage der Metastase von vornherein keine komplette Resektion angestrebt werden konnte.
- Patientinnen und Patienten jünger als 18 Jahre.

2.4 Endpunkt

Endpunkt des Beobachtungszeitraumes war entweder der Eintritt des Todes, der Beginn einer palliativen Therapie oder ein fehlender Behandlungswunsch von Seiten der Patientin bzw. des Patienten.

2.5 Operationsverfahren

Die OP erfolgte als weißlicht- und mikroskopassistierte, mikrochirurgische zirkumferenzielle Resektion. Dabei wurde das Metastasengewebe aus dem umliegenden Hirngewebe herausgeschält und entfernt. Die OP wurde in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Dies stellt das Standard-Operationsverfahren in der Gehirnmetastasen Chirurgie dar.

Bei Metastasen in eloquenten Regionen des Gehirns wurde die OP als Wach-OP durchgeführt. Die OP erfolgte dann gemäß dem Schlaf-Wach-Schlaf-Protokoll. Eine totale intravenöse Anästhesie unter Beatmung mittels Larynxmaske wurde durchgeführt. Sobald die Eröffnung der Dura erfolgt war, wurde die Patientin bzw. der Patient aufgeweckt. Unter kortikaler und subkortikaler elektrischer Stimulation mit einer Frequenz von 60 Hertz wurde das Metastasengewebe mittels weißlicht- und mikroskopassistierter, mikrochirurgischer, zirkumferenzieller Resektion extirpiert. Dabei wurden zudem die motorischen und sensorischen Fähigkeiten und die Sprachfunktion kontinuierlich überprüft. Bei drohendem neurologischen Funktionsverlust wurde auf eine weitere bzw. makroskopisch vollständige Resektion verzichtet. Blutstillung und Wundverschluss erfolgten wieder in Analgosedierung.

Das entfernte Gewebe wurde histologisch im Institut für Neuropathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf begutachtet.

2.6 Bildgebung

Die prä-, postoperative und Verlaufskontroll-Bildgebung mittels MRT wurde durch das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Zur prä- und postoperativen Bildgebung wurden die MRT-Bilder jeweils durch ein 1,5 Tesla-MRT Gerät vom Typ Magnetom Avanto der Firma Siemens aus Erlangen in Deutschland generiert. Es wurde ein gadoliniumhaltiges KM der Firma Guerbet aus Sulzbach (Taunus) in Deutschland in der Konzentration von 0,5 mmol/kg verwendet. Es wurden die folgenden Bildsequenzen durchgeführt:

- T1-Gewichtung (Wiederholungszeit (TR)/Echozeit (TE) von 1900/3,37 ms).
- T2- Gewichtung (TR/TE von 5500/102 ms).
- T2*-Gewichtung (TR/TE von 2300/29 ms).
- T2-Flair-Sequenzen (TR/TE von 9000/118 ms).
- DWI-Sequenz.
- *Apparent diffusion coefficient* (TR/TE von 3600/89 ms, Bildauflösung 192 x 192 mm³).
- T1-Gewichtung nach Gadolinium-Gabe (TR/TE von 1900/3,37 ms).

Zur Beurteilung des Resektionsausmaßes im frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden wurden dieselben Sequenzen verwendet. Postoperativ sichtbare Läsionen, welche KM aufnahmen, wurden als Tumorrest gewertet. Falls ein Tumorrest weder sicher bestätigt, noch ausgeschlossen werden konnte, wurde der Befund als unklar oder fraglich gewertet. Die Befundung erfolgte durch mindestens einen Neuroradiologen mit Facharztqualifikation.

2.7 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Microsoft Excel 2016 und IBM SPSS Statistics in der Version 24.0.

Deskriptive Verfahren wie Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung (SD) wurden zur Darstellung der Häufigkeiten der Patientencharakteristika verwendet. Dazu gehörten u. a. Alter und Geschlecht der Patientinnen und Patienten, Anzahl der Metastasen, Anzahl an lokalen und distanten Rezidiven, leptomeningeale Metastasierung und die Zeit bis zum Auftreten des Lokalrezidivs. Die Darstellung

erfolgte, wenn möglich, als Angabe des arithmetischen Mittelwertes \pm SD.

Statistische Zusammenhänge wurden bei einer Stichprobenzahl von ≥ 50 mittels Pearson Chi²-Test berechnet. Bei einer geringeren Stichprobenzahl erfolgte die Berechnung mittels Fisher's-Exact-Test oder bei ungleichen Varianzen mittels Welch's t-test.

Die Kaplan-Meier-Methode wurde zur Ermittlung und Darstellung der Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens und des PFS verwendet. Das Gesamtüberleben war definiert als Zeit zwischen der OP der zerebralen Metastase und dem Eintritt des Todes bzw. des Eintritts in eine palliative Situation. Das PFS war definiert als Zeit zwischen OP der zerebralen Metastase und dem Auftreten des ersten Rezidivs. Die hierbei ermittelte Signifikanz wurde mittels Log-Rank-Test validiert.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ wurde als signifikant angesehen und eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,01$ als hoch signifikant.

2.8 Ethikvotum

Für die retrospektive Auswertung liegt ein Ethikvotum der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vor: Referenznummer 4576, 13.02.2014.

3 Ergebnisse

3.1 Patientinnen und Patienten

Von den 297 aus dem System gefilterten Patientinnen und Patienten wurden, wie in Abbildung 4 dargestellt, 116 Patientinnen und Patienten in die Auswertungen eingeschlossen.

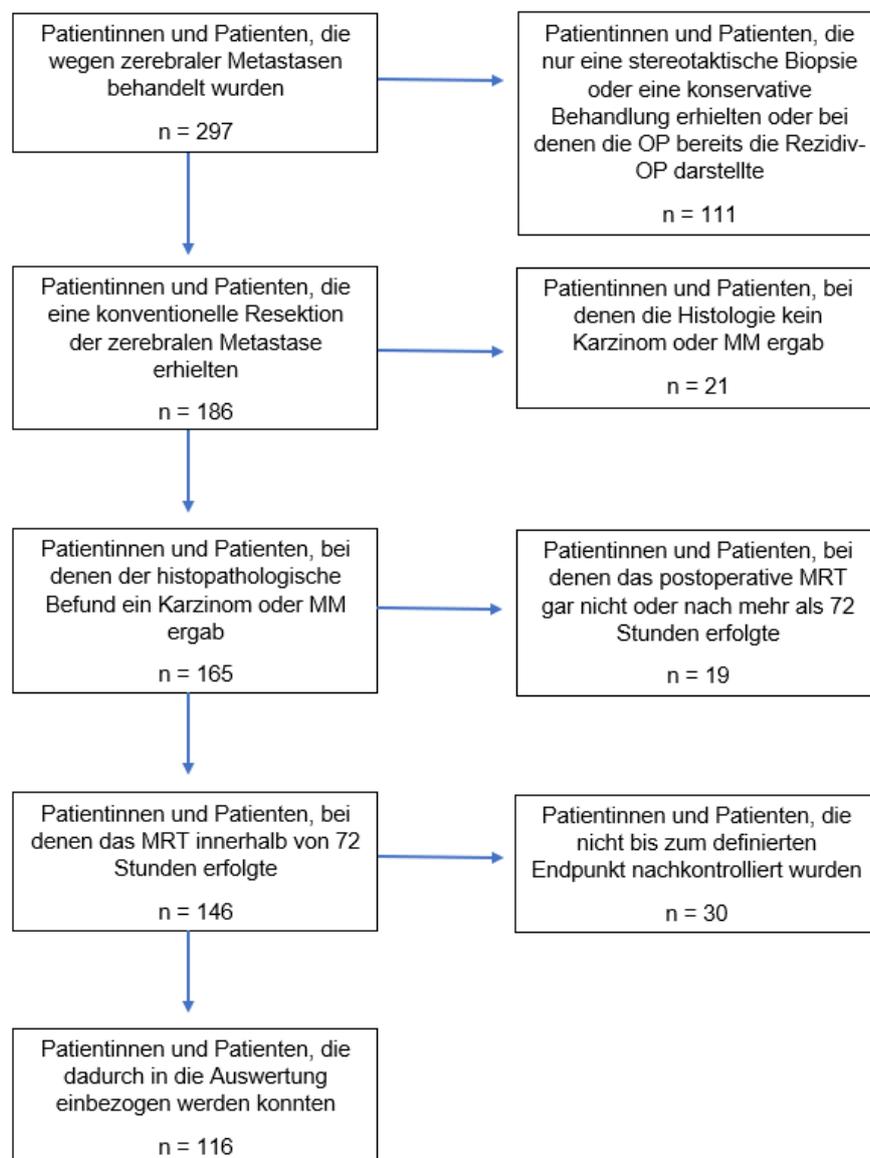


Abb. 4: Flussdiagramm zur Darstellung des untersuchten Patientenkollektivs. Insgesamt wurden 116 der 297 Patientinnen und Patienten in die Untersuchungen mit einbezogen, da diese die Einschlusskriterien erfüllten (mit Genehmigung des Springer Verlages modifiziert nach [28]).

3.2 Klinische Daten

Die erhobenen klinischen Daten der 116 Patientinnen und Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, sind in Tabelle 5 zusammengefasst dargestellt.

		n	%
Anzahl Patientinnen und Patienten		116	
Anzahl operierter Metastasen		113	
Alter Patienten	Mittelwert	61,4	
	Median	62,5	
	Breite	33-83	
Geschlecht	weiblich	61	52,6
	männlich	55	47,4
Histologie	Adeno-CA	81	69,8
	kleinzelliges CA	10	8,6
	hellzelliges CA	4	3,5
	squamöses CA	5	4,3
	MM	15	12,9
	andere	1	0,9
Primarius	NSCLC	54	46,6
	SCLC	10	8,6
	MM	15	12,9
	Nierenzellkarzinom	3	2,6
	Mammakarzinom	13	11,2
	gastrointestinales CA	13	11,2
	urogenitales CA	6	5,2
	CUP	2	1,7
Anzahl Metastasen	1 Metastase	104	89,7
	2 Metastasen	10	8,6
	3 Metastasen	2	1,7
Konfiguration der Metastase	zystisch	40	30,8
	Kontakt zur Dura	62	47,7
Lokalisation	eloquent	39	33,6
	nicht eloquent	77	66,4
	supratentoriell	89	76,7
	infratentoriell	23	19,8
	supra- & infratentoriell	4	3,5
Tumorumfängen vor OP	Mittelwert	21,7 ml	
	Spanne	0,2 – 146,1 ml	
Ausmaß Resektion im MRT	komplett	80	61,5
	inkomplett	26	20,0
	unklar	24	18,5
Tumorumfängen nach OP	Mittelwert	0,3 ml	
	Spanne	0,2 – 1,1 ml	
adjuvante Therapie	WBRT	89	76,7
	SRT	21	18,1
	WBRT & SRT	3	2,6
	Teilhirnbestrahlung	3	2,6
Anzahl Rezidive	lokal	39	33,6
	distant	52	44,8
	Meningiosis	17	14,7
Zeit bis zum Lokalrezidiv	Median	4 Monate	
	Breite	0 – 38 Monate	

Abb. 5: Erhobene Daten aller Patientinnen und Patienten. Tabellarische Darstellung der erhobenen Daten der 116 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

Die 116 in diese Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten litten an insgesamt 130 Metastasen. 104 Patientinnen und Patienten (89,7 %) hatten präoperativ eine zerebrale Metastase, zehn Patientinnen und Patienten (8,6 %) zwei zerebrale Metastasen und zwei Patientinnen und Patienten (1,7 %) drei zerebrale Metastasen. Mit einem Anteil an 52,6 % Frauen und 47,4 % Männern zeigte sich das Geschlechterverhältnis nahezu ausgeglichen. Die jüngste Patientin bzw. der jüngste Patient war 33 Jahre alt und die älteste Patientin bzw. der älteste Patient 83 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug 61,4 Jahre. Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten litten an Metastasen eines Adenokarzinoms (69,8 %) mit einem NSCLC (46,6 %) als Primarius. Am zweithäufigsten kam das MM vor (12,9 %). Die Metastasen zeigten überwiegend eine supratentorielle Lage (76,7 %) und lagen gemäß der Sawaya-Klassifikation (siehe Kapitel 2.2) meist in nicht eloquenten Arealen des Gehirns (66,4 %). Weniger oft lagen die Metastasen infratentoriell (19,8 %) und in eloquenten Arealen des Gehirns (33,6 %). Am seltensten war die sowohl supra- als auch infratentorielle Lage (3,5 %).

3.3 Resektionsausmaß

Das Resektionsausmaß in der frühen postoperativen MRT ergab bei 80 der 130 operierten Metastasen eine komplette Resektion (61,5 %), 26 der 130 operierten Metastasen waren inkomplett reseziert (20,0 %) und bei 24 der 130 operierten Metastasen war das Resektionsausmaß unklar (18,5 %). Das entsprechende Balkendiagramm dazu ist in Abbildung 6 dargestellt. In vier Fällen erhielten die Patientinnen und Patienten als Konsequenz einer inkompletten Resektion in der frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden eine *second-look* OP. Dies entsprach 15,4 % bezogen auf die inkompletten Resektionen und 3,5 % bezogen auf alle Patientinnen und Patienten. Drei weitere Patientinnen und Patienten mit möglichem Tumorrest in der frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden erhielten eine SRT der Resektionshöhle und des Tumorrestes. Dies entsprach 11,5 % bezogen auf die inkompletten Resektionen und 2,6 % bezogen auf alle Patientinnen und Patienten. Diese Patientinnen und Patienten wurden in die nachfolgenden Auswertungen als komplett reseziert mit einbezogen.

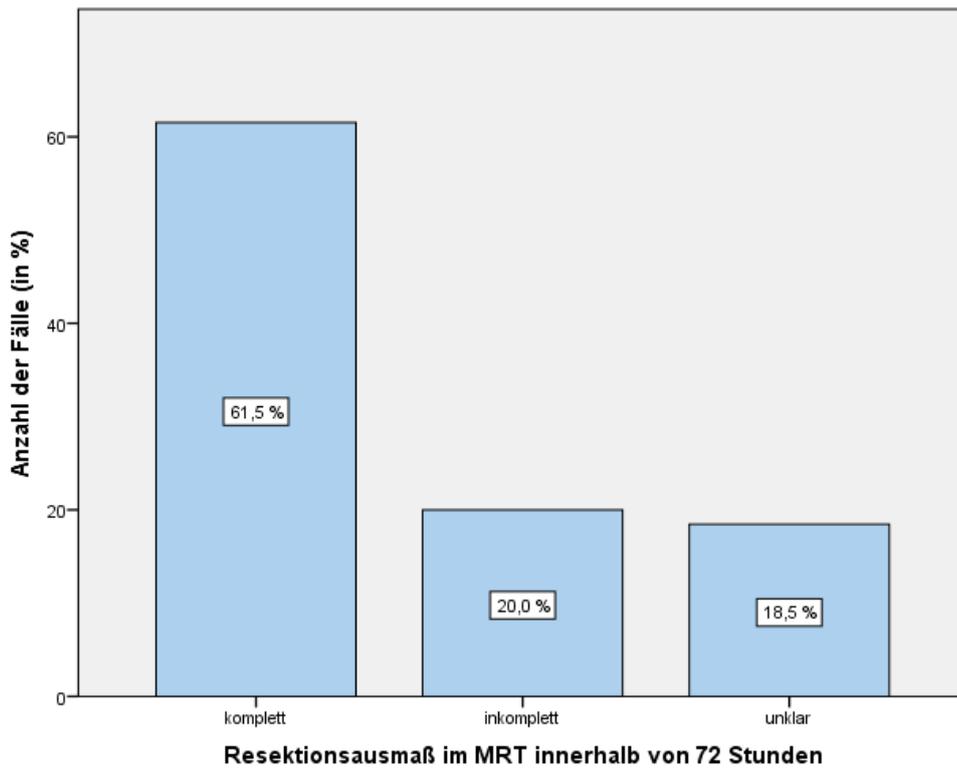


Abb. 6: Resektionsausmaß laut MRT. Im MRT-Befund waren 61,5 % der Metastasen komplett reseziert, 20,0 % inkomplett reseziert und bei 18,5 % blieb das Resektionsausmaß unklar.

Von den 26 inkomplett resezierten Metastasen waren laut Angaben des Operateurs 24 komplett reseziert worden (92,3 %). Dafür waren vier Metastasen in der frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden komplett reseziert, obwohl der Operateur sie als inkomplett reseziert beschrieb.

Zudem wurde das prä- und postoperative Tumolvolumen erhoben. Präoperativ lag das mittlere Volumen bei $21,7 \pm 23,1$ ml. Das Restvolumen der inkomplett resezierten Metastasen betrug $0,3 \pm 0,05$ ml.

3.4 Gründe für ein unklares Resektionsausmaß im MRT

Nicht bei allen Metastasen konnte ein Tumorrest im frühen postoperativen MRT innerhalb von 24 Stunden sicher bestätigt oder sicher ausgeschlossen werden. Für die 24 im MRT als unklar reseziert beschriebenen Metastasen (18,5 %) gab es verschiedene Gründe:

- Mögliches Resttumorgewebe konnte nicht sicher von dilatierten Gefäßen im Randbereich der Resektionshöhle unterschieden werden ($n = 9$; 37,5 %). Ein Beispiel hierfür zeigt Abbildung 7.
- Bei neoadjuvant behandelten Metastasen war eine sichere Unterscheidung zwischen restlichem Tumorgewebe und reaktivem Gewebe bzw. Granulationsgewebe nicht möglich ($n = 5$; 20,8 %).
- Schlechte Bildqualität z. B. aufgrund von Bewegungsartefakten bei unruhigen Patientinnen und Patienten oder bei Blut in der Resektionshöhle ($n = 10$; 41,7 %).

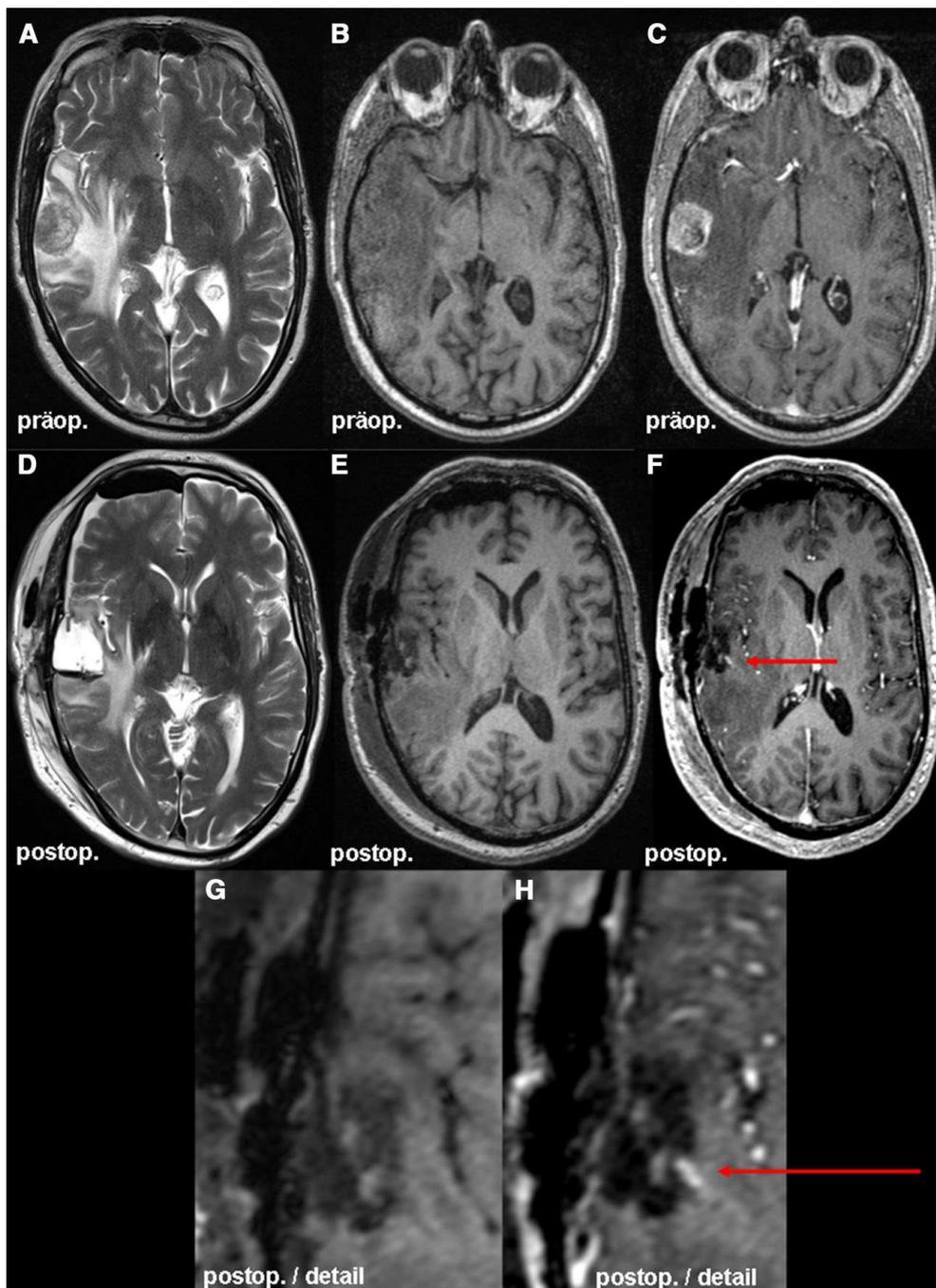


Abb. 7: Fraglicher Tumorrest. A-C zeigt die temporale Metastase eines 59-jährigen Patienten mit NSCLC präoperativ im MRT (T1, T2 +/- KM). D-H zeigt den postoperativen Befund mit einer dezenten KM-Aufnahme am medialen Rand der Resektionshöhle, welche entweder einem Tumorrest oder einer dilatierten Vene entspricht (mittels Pfeil markiert) (mit Genehmigung des Springer Verlages [28]).

3.5 Rezidivrate

Rezidive traten bei 64 der 116 Patientinnen und Patienten auf. Dies entsprach 55,2 %. 39 Patientinnen und Patienten erlitten ein Lokalrezidiv (33,6 %), 52 Patientinnen und Patienten ein distantes Rezidiv (44,8 %) und 17 Patientinnen und Patienten eine Meningeosis neoplastica (14,7 %). Dies zeigt das Balkendiagramm in Abbildung 8.

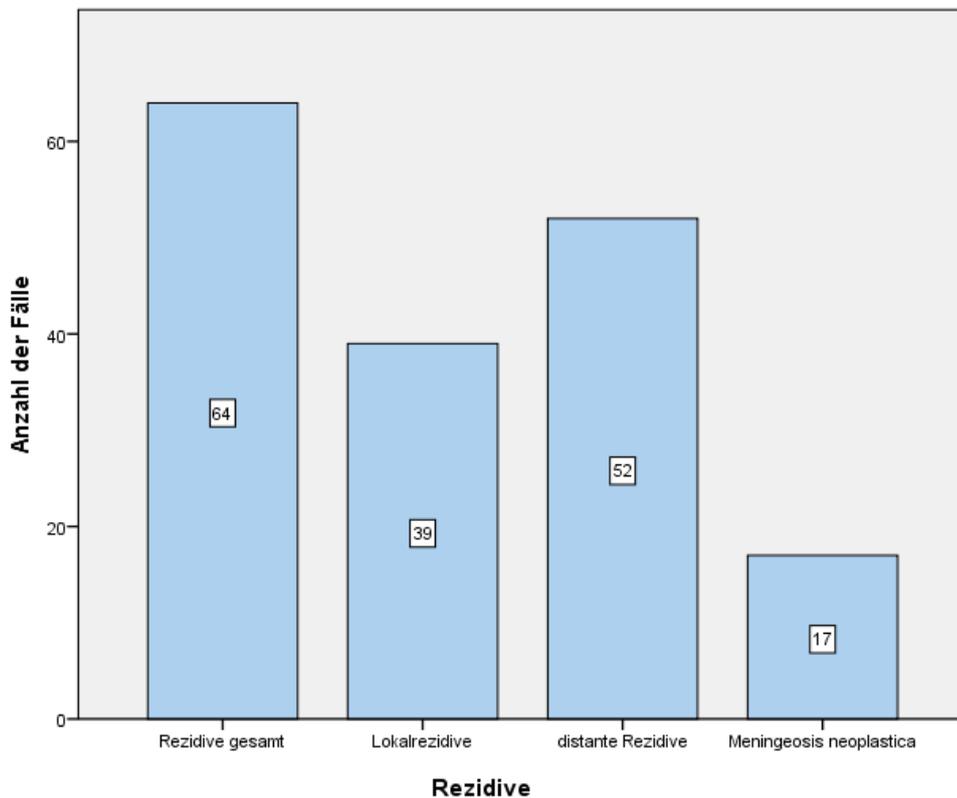


Abb. 8: Rezidivraten. Lokalrezidive traten bei 39 Patientinnen und Patienten auf (33,6 %), distante Rezidive bei 52 Patientinnen und Patienten (44,8 %) und eine Meningeosis neoplastica bei 17 Patientinnen und Patienten (14,7 %). Insgesamt zeigte sich eine Rezidivrate von 55,2 %.

Die Gesamtrezidivrate stand in hoch signifikantem Zusammenhang mit dem Resektionsausmaß in der frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden ($p < 0,0001$; Chi²-Test), ebenso wie der Kontakt der Metastase zur Dura in der präoperativen MRT ($p = 0,01$; Fisher's-Exact-Test).

Die Lokalrezidive standen in hoch signifikantem Zusammenhang mit restlichem Tumorgewebe in der postoperativen MRT ($p = 0,00001$; Chi²-Test). Resttumorgewebe in der frühen postoperativen MRT war aber keine Voraussetzung für die Entstehung eines Lokalrezidivs, da 13 Patientinnen und Patienten (16,3 %) trotz kompletter Resektion in der frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden ein Lokalrezidiv erlitten. Dennoch ist das Risiko, ein Lokalrezidiv zu erleiden, bei Resttumorgewebe in der postoperativen MRT 8,2-mal höher (Odds Ratio) als ohne Resttumorgewebe in der postoperativen MRT. Zudem bestand ein signifikanter Zusammenhang der Lokalrezidive mit der Art des Primärtumors ($p = 0,04$; Chi²-Test) und ein hoch signifikanter Zusammenhang mit der Rate an distanten Rezidiven ($p = 0,0004$; Chi²-Test) und der Meningeosis neoplastica ($p = 0,005$; Fisher's-Exact-Test). Ein signifikanter Zusammenhang mit dem histologischen Subtyp bestand nicht ($p = 0,06$; Chi²-Test). Die Rate an Lokalrezidiven wird durch die adjuvante Therapie beeinflusst. Allerdings zeigte sich hier nur bei Patientinnen und Patienten mit einer adjuvanten WBRT ($n = 89$; 76,7 %) eine signifikante Korrelation zwischen restlichem Tumorgewebe in der frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden und dem Auftreten eines Lokalrezidivs ($p < 0,001$; Odds Ratio 7,7; 95 %-KI: 2,42 - 24,19; Chi²-Test).

Das Auftreten eines distanten Rezidives oder einer Meningeosis neoplastica stand in keinem signifikanten Zusammenhang mit den erhobenen Parametern. Allerdings scheint eine Tendenz mit dem Kontakt einer Metastase zur Dura und dem Auftreten einer Meningeosis neoplastica vorhanden zu sein, ohne dass hier ein signifikantes Niveau erreicht werden konnte ($p = 0,07$; Fisher's-Exact-Test).

3.6 Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wurde definiert als Zeitraum von der OP bis zum Auftreten des ersten Rezidivs. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug $6,4 \pm 5,6$ Monate (95 %-KI: 5,4 - 8,9) und die mediane Zeit 4 Monate (95 %-KI: 3,8 - 7,2). Die Überlebenskurve zeigt Abbildung 9 und die Verteilung zeigt Abbildung 10. Diese entsprach nicht einer Normalverteilung ($p = 0,000002$; Shapiro-Wilk-Test).

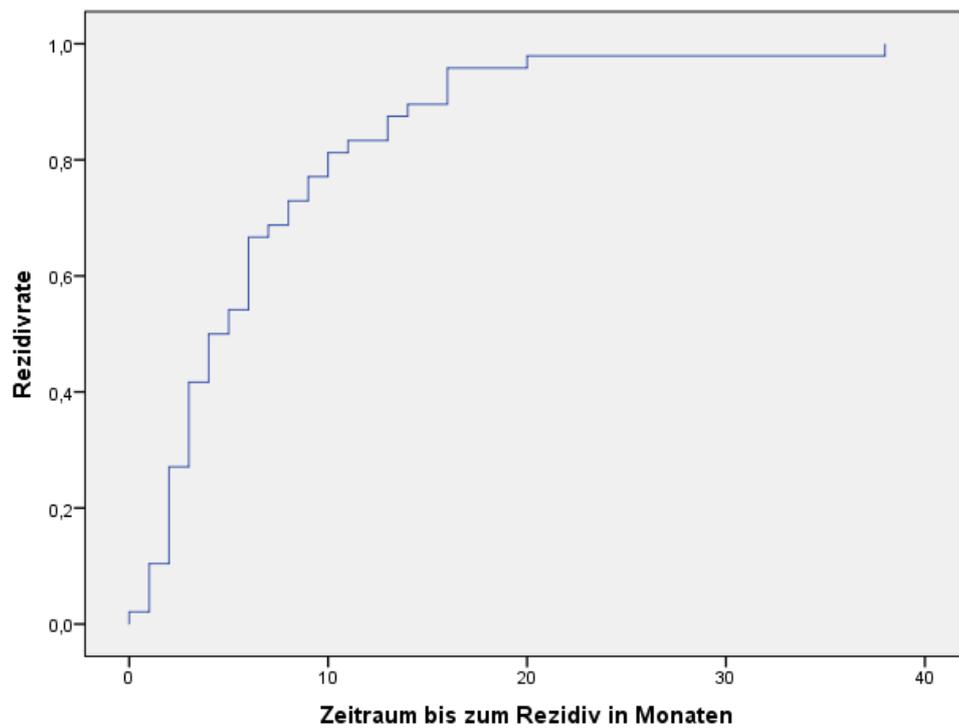


Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des PFS. Der Progress wurde definiert als Auftreten des ersten Rezidivs. Die mittlere Zeit betrug $6,4 \pm 5,6$ Monate.

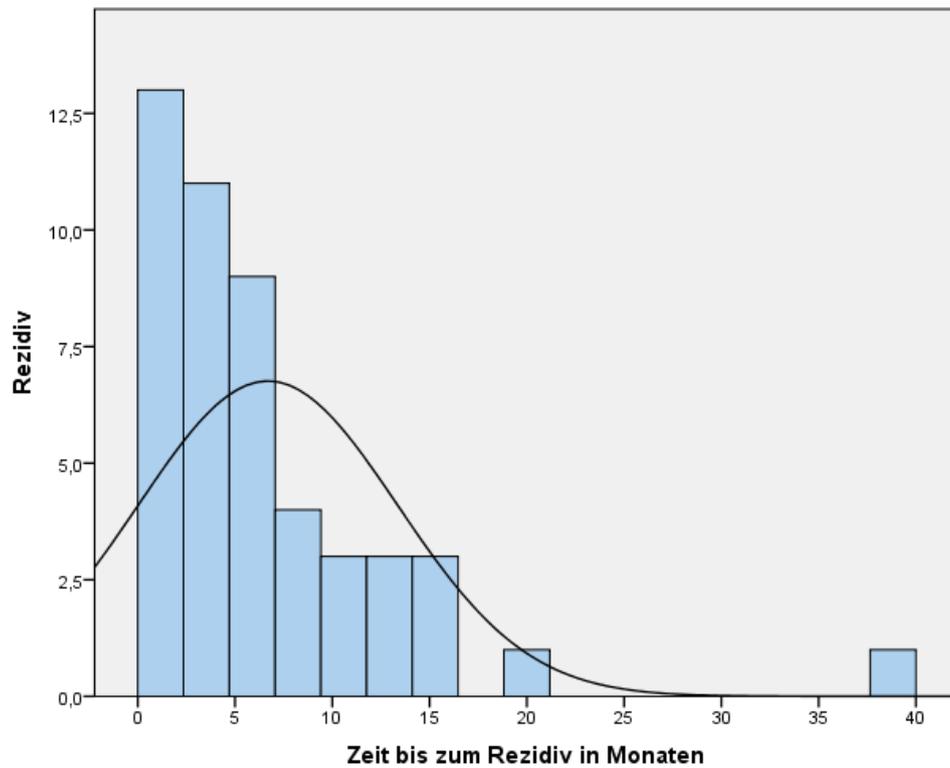


Abb. 10: Verteilung der Rezidive. Dieser Graph zeigt die Anzahl an Rezidiven im zeitlichen Verlauf. Die Verteilung entsprach nicht einer Normalverteilung ($p = 0,000002$; Shapiro-Wilk-Test).

3.7 Progressionsfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß in der frühen postoperativen MRT

Das PFS in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß in der frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden ist in Abbildung 11 dargestellt.

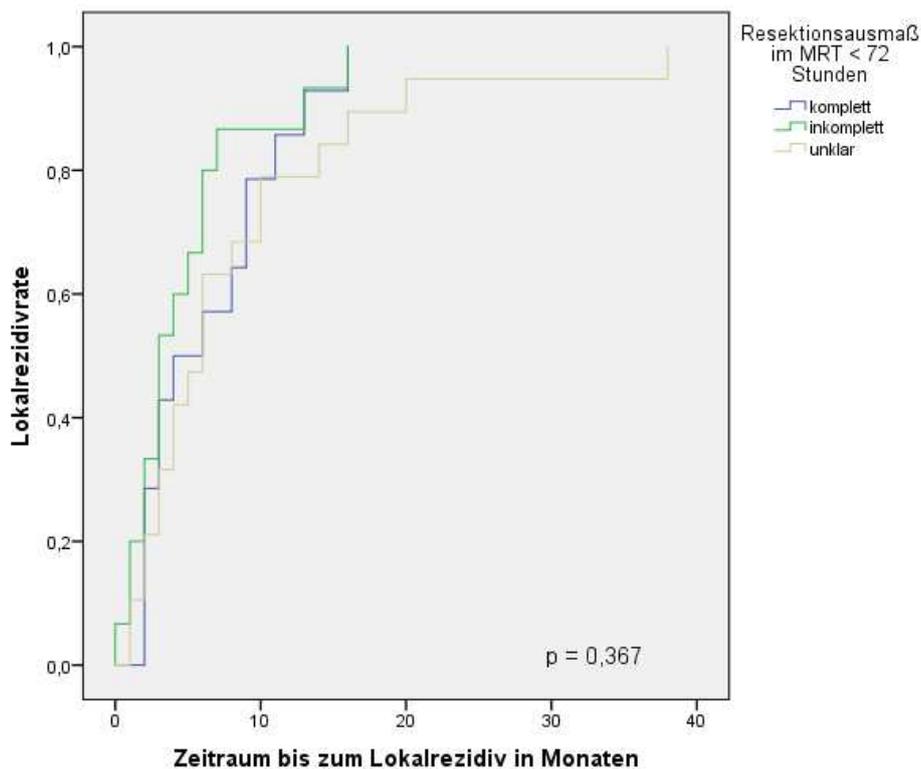


Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des PFS je nach Resektionsausmaß im postoperativen MRT < 72 Stunden. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,367$; Log-Rank-Test).

Die Patientinnen und Patienten mit kompletten Resektionen in der frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden erreichten ein mittleres PFS von $6,8 \pm 4,6$ Monaten (95 %-KI: 5,5 - 10,3) und ein medianes PFS von fünf Monaten (95 %-KI: 4,9 - 11,1). Die in der frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden inkomplett resezierten Patientinnen und Patienten erreichten ein mittleres PFS von $4,9 \pm 4,4$ Monaten (95 %-KI: 3,1 - 7,9) und ein medianes PFS von drei Monaten (95 %-KI: 1,0 - 5,0). Die im MRT unklar resezierten erreichten ein mittleres PFS von $7,9 \pm 7,3$ Monaten (95 %-KI: 5,5 - 9,0) und ein medianes PFS von sechs Monaten (95 %-KI: 4,4 - 7,6). Dies ist in Tabelle 3 zusammenfassend dargestellt.

	komplett Resezierte	inkomplett Resezierte	unklar Resezierte
Mittelwert \pm SD in Monaten	6,77 \pm 4,64	4,87 \pm 4,39	7,89 \pm 7,33
Median in Monaten	5	3	6
Zeitspanne in Monaten	2 - 16	0 - 16	1 - 38

Tabelle 3: PFS in Abhängigkeit vom Befund in der frühen postoperativen MRT.
Angabe des PFS als Mittelwert, Median und Zeitspanne in Monaten. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,367$; Log-Rank-Test).

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,32$; Log-Rank-Test).

3.8 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde definiert als Zeitraum von der OP bis zum Eintreten des Todes, bis zum Beginn einer palliativen Situation oder bis zum fehlenden Weiterbehandlungswunsch von Seiten der Patientin bzw. des Patienten. Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben ist in Abbildung 12 dargestellt.

Das mittlere Gesamtüberleben betrug $13,4 \pm 13,5$ Monate (95 %-KI: 11,4 - 15,5) und das mediane Gesamtüberleben 8,5 Monate. Es zeigte sich ein Minimum von null Monaten und ein Maximum von 74 Monaten. Die Verteilung entsprach nicht einer Normalverteilung ($p = 0,0$; Shapiro-Wilk-Test).

Prädiktoren für ein längeres Gesamtüberleben waren die Anzahl der Metastasen ($p = 0,02$; Cox-Regression), ein gastrointestinales Karzinom ($p = 0,013$; Cox-Regression) oder ein urogenitales Karzinom ($p = 0,014$; Cox-Regression) als Primarius und eine adjuvante Therapie ($p = 0,001$; Cox-Regression).

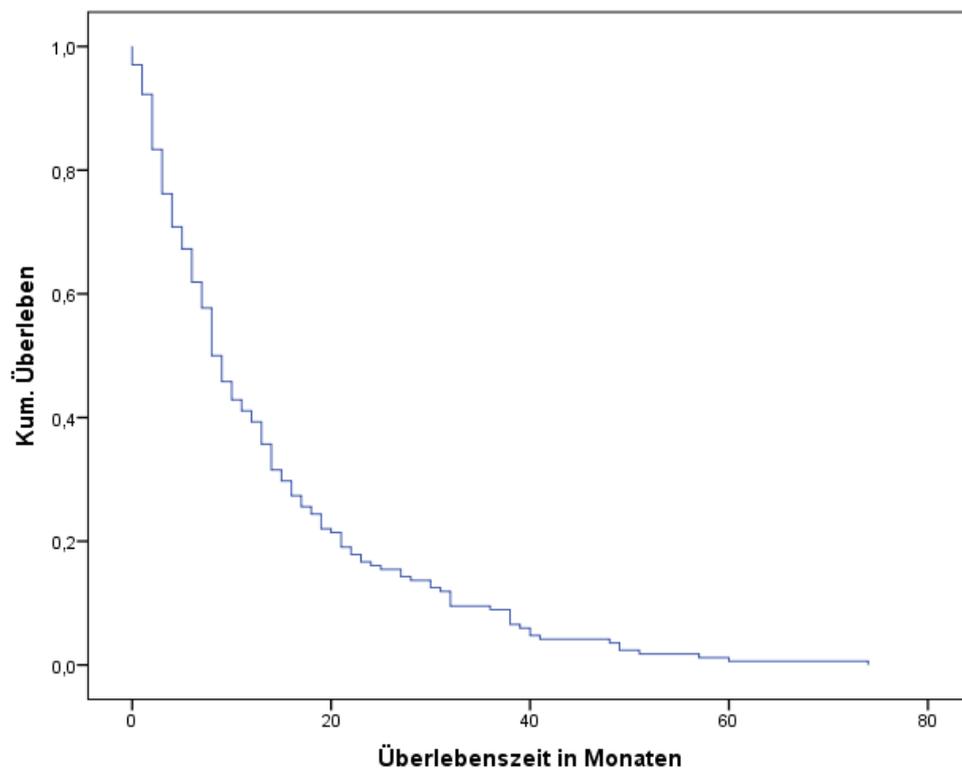


Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Gesamtüberlebens. Das mittlere Gesamtüberleben betrug $13,4 \pm 13,5$ Monate und das mediane Gesamtüberleben 8,5 Monate. Die Gesamtspanne reichte von null bis zu 74 Monaten.

3.9 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß in der frühen postoperativen MRT

Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß in der frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden ist in Abbildung 13 dargestellt.

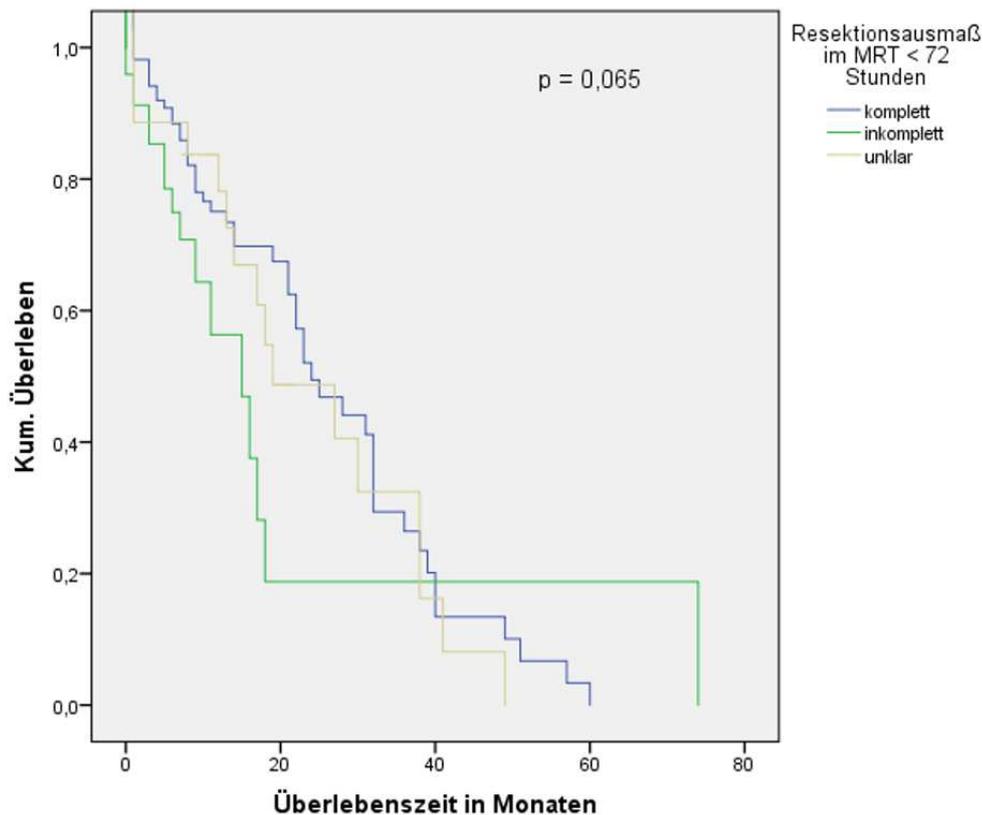


Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Gesamtüberlebens je nach Resektionsausmaß im postoperativen MRT. Es gab einen fast signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,065$; Log-Rank-Test).

Die im postoperativen MRT komplett resezierten Patientinnen und Patienten erreichten ein mittleres Gesamtüberleben von $15,1 \pm 13,3$ Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von zehn Monaten. Die inkomplett resezierten Patientinnen und Patienten erreichten ein mittleres Gesamtüberleben von $10,2 \pm 14,6$ Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 6,5 Monaten. Die Patientinnen und Patienten mit unklarem Resektionsausmaß in der postoperativen MRT erreichten ein mittleres Gesamtüberleben von $12,5 \pm 12,8$ Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von sieben Monaten. Dies ist in Tabelle 4 zusammengefasst.

	komplett Resezierte	inkomplett Resezierte	unklar Resezierte
Mittelwert \pm SD in Monaten	15,13 \pm 13,13	10,19 \pm 14,56	12,51 \pm 12,82
Median in Monaten	10	6,5	7
Zeitspanne in Monaten	0 - 60	0 - 74	0 - 49

Tabelle 4: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Befund in der frühen postoperativen MRT. Angabe des Gesamtüberlebens als Mittelwert, Median und Zeitspanne in Monaten. Es gab einen fast signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,065$; Log-Rank-Test).

Es gab einen fast signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,065$; Log-Rank-Test).

4 Diskussion

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit lassen sich zwei wichtige Erkenntnisse ableiten: Erstens zeigte sich in bis zu 20 % der untersuchten Patientinnen und Patienten Resttumorgewebe in der frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden. Zweitens stand das Resttumorgewebe in der frühen postoperativen MRT in hoch signifikantem Zusammenhang mit der Rate an Lokalrezidiven.

4.1 Rate an Resttumorgewebe in der postoperativen MRT

Mit 20 % ist die Rate an nicht intendiertem Resttumorgewebe in der postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden in dieser Arbeit relativ hoch. Aufgrund des signifikanten Zusammenhangs mit der Lokalrezidivrate stellt dies einen entscheidenden Faktor für die Gesamtprognose der Tumorpatientinnen und -patienten dar.

In einer 2007 von Tan *et al* publizierten retrospektiven Studie wurden 49 Patientinnen und Patienten an 50 Metastasen operiert und insbesondere das klinische Ergebnis bzw. der Vorteil bildgestützter OP-Verfahren untersucht [85]. Bei Patientinnen und Patienten mit Metastasen in der Nähe von Arealen mit kritischen neurologischen Funktionen, wie z. B. dem sensomotorischen Kortex oder dem Sprachareal der dominanten Hemisphäre, wurde die OP in Sedierung und mit kortikalem Mapping durchgeführt [85]. Patientinnen und Patienten mit Metastasen entfernt von Arealen mit kritischer neurologischer Funktion wurden in Vollnarkose operiert [85]. Intraoperativ wurde in dieser Studie bei allen Patienten eine bildgestützte Navigation oder ein intraoperatives MRT verwendet. Es kommen verschiedene Systeme zur Anwendung, unter anderem das InstaTrak-System und ein 0,5 Tesla MRT-Gerät vom Typ Signa SP der Firma GE Medical Systems aus Milwaukee in Wisconsin in den Vereinigten Staaten von Amerika [85]. Komplette Resektionen konnten in 96 % der Fälle erreicht werden [85]. Mit nur 4 % zeigte sich somit deutlich seltener restliches Tumorgewebe in der Bildgebung nach der OP zerebraler Metastasen im Vergleich zu den 20 % des in dieser Dissertation untersuchten Patientenkollektivs [85]. Alle inkompletten Resektionen betrafen Patientinnen und Patienten mit Metastasen nahe eloquenter Hirnareale, wobei bei einer Patientin bzw. einem Patienten aufgrund eines drohenden Funktionsverlustes die OP vorzeitig beendet werden musste und deshalb die inkomplette Resektion schon intraoperativ vermutet wurde [85]. Durch das intraoperative MRT ist eine Echtzeit-Bildgebung zur Ermittlung des Resektionsausmaßes und möglicher Komplikationen während der OP möglich, was

zu dem hohen Prozentsatz an kompletten Resektionen geführt haben könnte. Eine große Schwachstelle dieser Studie ist, dass die postoperative Bildgebung entweder als MRT mit KM oder als CT mit KM innerhalb eines Monats durchgeführt wurde. Zum einen ist die Detektion von restlichem Metastasengewebe in der CT aufgrund des geringeren Weichteilkontrastes deutlich ungenauer und schwieriger als in der MRT und führt dadurch zu schlechteren Ergebnissen. Zum anderen ist die Unterscheidung zwischen postoperativen Veränderungen und Resttumorgewebe zumindest bei den hirneigenen Tumoren mit längerem Abstand zur OP immer schwerer möglich, sodass die Aussagen ungenauer werden [86]. Diese Tatsache ist bei den Metastasen allerdings noch nicht untersucht, sodass hier das Zeitfenster unklar ist. Dennoch könnte dies dazu führen, dass restliches Tumorgewebe in der Resektionshöhle als normale postoperative Veränderung fehlgedeutet wird und so mehr MRT-Bilder als komplett reseziert befundet werden. Ein weiterer Punkt ist, dass in dieser Studie nur eine niedrige Fallzahl von 49 Patientinnen und Patienten untersucht wird.

In der 2011 publizierte EORTC-Studie 22952-26001 ist der Prozentsatz an inkompletten Resektionen noch einmal geringer [69]. Nur eine Patientin bzw. ein Patient von 162, also 0,6 %, ist hier inkomplett reseziert. Allerdings erfolgt die Einschätzung des komplette Resektionsausmaßes in dieser Phase III-Studie in 42 Fällen (25,9 %) allein durch den Operateur selbst, in 14 Fällen (8,6 %) durch die Durchführung eines frühen postoperativen MRT mit KM oder CT mit KM innerhalb von 24 Stunden und in 105 Fällen (64,8 %) sowohl durch den Operateur als auch durch eine postoperative Bildgebung. Die Einschätzung des Operateurs kann aber durchaus von dem Ergebnis in der postoperativen Bildgebung abweichen. Dies wird durch die Erkenntnisse dieser Dissertation gestützt: 92,3 % der in der frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden nicht intendierten inkompletten Resektionen waren intraoperativ vom Operateur als komplett reseziert eingeschätzt worden. Eine Limitation der Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Phase III-Studie mit dieser Dissertation ist allerdings, dass die Ergebnisse der Phase III-Studie nur eine Voruntersuchung darstellen, da nur komplett resezierte Patientinnen und Patienten in die anschließende Auswertung zur Evaluation der Rolle der WBRT nach der operativen Resektion oder der Radiochirurgie einbezogen wurden.

In einer 2014 publizierte retrospektiven Studie zur postoperativen Bildgebung nach der OP zerebraler Metastasen von Benveniste *et al* ist die Rate an inkompletten Resektionen mit 13,7 % etwas niedriger als in dem in dieser Dissertation untersuchten Patientenkollektiv [87]. Bei den 182 untersuchten Patientinnen und Patienten sind 16 (8,8 %) schon intraoperativ als inkomplett reseziert beschrieben und bei weiteren neun (5,4 %) zeigt das postoperative MRT mit KM restliches Tumorgewebe. In allen neun Fällen ist die

Metastase präoperativ zystisch oder gemischt zystisch-nodulär beschrieben worden [87]. In keinem der 16 Fälle ist der Befund ausschlaggebend für eine zweite OP zur Resektion des Tumorrestes, es wird keine *second-look* OP durchgeführt. Dies wirft die Frage nach dem Nutzen der durchgeführten MRT auf. Benveniste *et al* erklären, dass ein sehr kleiner Tumorrest in ihrer Klinik nicht zu einer Änderung der adjuvanten Therapie führt. Bei dem in dieser Dissertation untersuchten Patientenkollektiv erhielten insgesamt vier der 26 Patientinnen und Patienten mit Resttumorgewebe im frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden eine *second-look* OP. Dies entspricht 15,4 %. Die Zweitoperation wurde frühestens am ersten und spätestens am elften Tag nach der Erstoperation durchgeführt. Die mittlere Zeit bis zur *second-look* OP betrug 6,6 Tage und die mediane Zeit sechs Tage. Man kann also durchaus von einer Konsequenz aus der Diagnostik des in dieser Dissertation untersuchten Patientenkollektivs sprechen. Für Benveniste *et al* ist ein Vorteil, dass man durch die Durchführung einer postoperativen MRT einen Bezugspunkt für die folgenden MRT-Untersuchungen in den Nachkontrollen hat [87]. Dies soll die Detektion eines Rezidivs erleichtern. Die Autoren dieser Studie führen das postoperative MRT normalerweise zwei Wochen nach der OP durch, was dem Gehirngewebe, das die Resektionshöhle umgibt, die Möglichkeit zur Wundheilung und Erholung von der OP geben soll [87]. In Studien zur Untersuchung der postoperativen MRT nach der OP hirneigener Tumore wird jedoch auch die Durchführung innerhalb von 72 Stunden empfohlen [86]. Wird sie später durchgeführt, kann eine durch die OP hervorgerufene Anreicherung von KM als Resttumorgewebe fehlgedeutet werden und die Befunde werden unter anderem aufgrund von Narbenbildung und Heilungsprozessen insbesondere am Randbereich der Resektionshöhle insgesamt unklarer [86].

Neben der Detektion von restlichem Tumorgewebe ist das frühe postoperative MRT aber auch zur Detektion postoperativer Komplikationen sehr nützlich. Studien zeigen, dass z. B. neu aufgetretene ischämische Läsionen in 26-36,1 % der Fälle vorkommen [88, 89]. Die Durchführung einer frühen postoperativen MRT nach der OP zerebraler Metastasen hat also einen vielseitigen Nutzen.

4.2 Mögliche Gründe für Resttumorgewebe nach chirurgischer Resektion

Mögliche Gründe für verbleibendes Tumorgewebe nach der chirurgischen Resektion zerebraler Metastasen können zum einen operationsbedingt sein. Nicht immer ist eine komplette Resektion möglich, wenn z. B. Teile des Tumors mit Gefäßen verwachsen

sind oder sie zu nahe an eloquente Areale heran- oder hineingewachsen sind. Hier muss in manchen Fällen aufgrund drohender neurologischer Funktionsverluste oder drohender operationsbedingter Komplikationen, wie Blutungen oder Ischämien, auf eine komplette Resektion verzichtet werden. Zum anderen unterliegt das Resektionsausmaß auch technischen Limitationen. Durch den Abstand der zu resezierenden Metastase zum Mikroskop und dem konischen Lichteinfall sind besonders die subkortikalen Anteile der Resektionshöhle bei hier noch kleinem Lichtkegel schlecht einsehbar, sodass hier Tumorreste leicht übersehen werden können [90]. Dies ist in Abbildung 14 dargestellt.

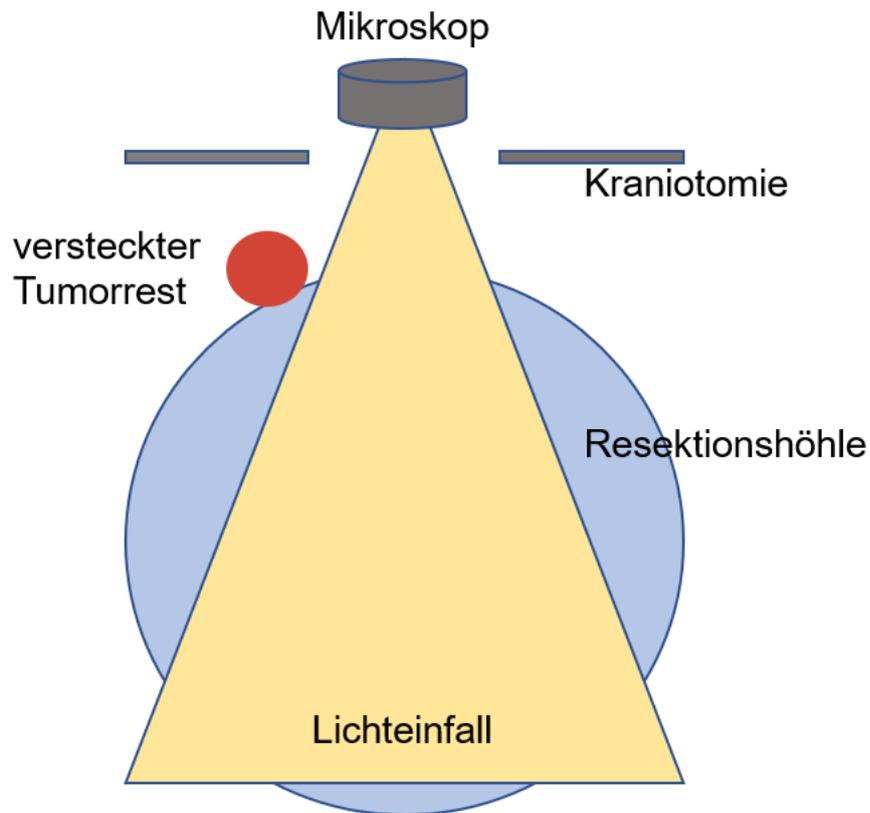


Abb. 14: Toter Winkel. Aufgrund des konischen Lichteinfalls sind subkortikale Anteile der Resektionshöhle schlecht einsehbar.

Ein Ansatzpunkt kann hier die Neuroendoskopie sein, welche bereits bei intraventrikulären, sellären bzw. suprasellären Tumoren oder auch in Kombination mit fluoreszenzgestützten Verfahren bei tief im Hirngewebe liegenden oder schwer zugänglichen hirneigenen Tumoren angewendet wird [91, 92, 93]. Dies ermöglicht es, über ein Kamerasystem und eine Lichtquelle direkt vor Ort über einen minimalinvasiven Zugang unter voller visueller Kontrolle über Arbeitskanäle operative Eingriffe durchzuführen.

Ein weiterer Grund kann das sogenannte Kulissenphänomen bei fluoreszenzgestützter Operationstechnik nach präoperativer Gabe von 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) sein. So kann sich normales Hirngewebe im Verlauf der OP wie eine Art Vorhang vor noch nicht reseziertes, 5-ALA-positives Gewebe legen, sodass dieser Tumorrest übersehen wird. Dies ist in Abbildung 15 dargestellt.

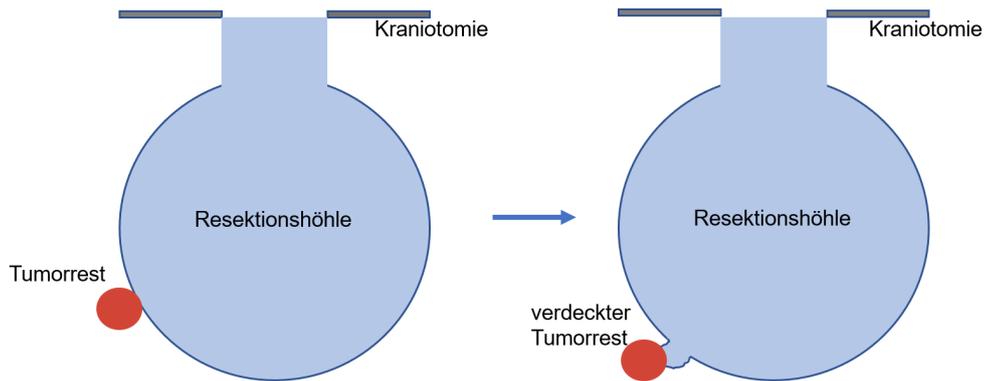


Abb. 15: Kulissenphänomen. Resttumorgewebe kann durch gesundes Gewebe wie eine Art Vorhang verdeckt werden.

Zum anderen können auch tumorassoziierte Faktoren ursächlich für Resttumorgewebe nach der OP sein. So zeigen mehrere aktuelle Studien, dass zerebrale Metastasen nicht immer scharf zum umgebenden Gewebe abgegrenzt wachsen, sondern, wie bereits in Kapitel 1.5 beschrieben, auch infiltrative Wachstumsmuster zeigen [20, 55, 77, 78]. Diese Wachstumsmuster sind in Abbildung 16 noch einmal dargestellt.

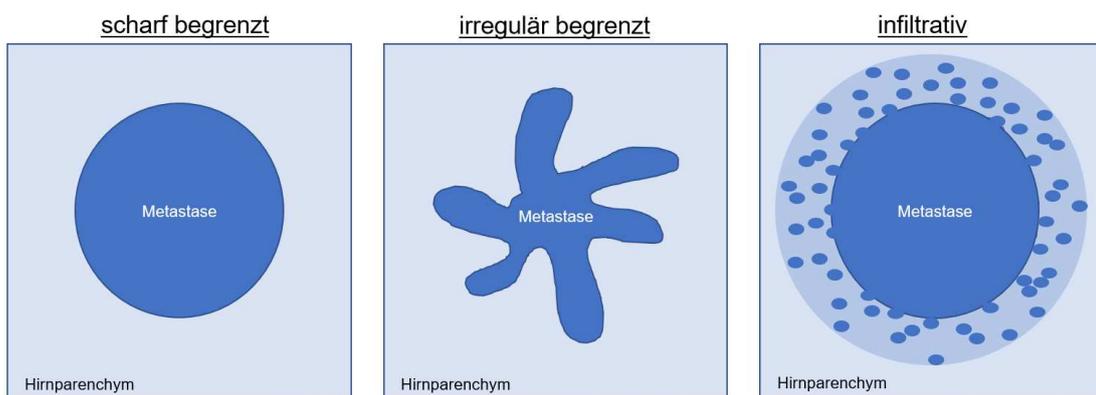


Abb. 16: Wachstumsmuster. Metastasen können scharf begrenzt, irregulär begrenzt oder infiltrativ wachsen.

Die Frage, ob bei einer kompletten Resektion der Metastase im frühen postoperativen MRT auch wirklich mikroskopische Tumorfreiheit im Randbereich der Resektionshöhle herrscht, wurde von Raore *et al* in einer Studie 2011 untersucht: Hier wurden bei elf Patientinnen und Patienten mit zerebralen Metastasen unterschiedlicher Primärtumore, welche im MRT am ersten postoperativen Tag als komplett reseziert galten, jeweils vier Probebiopsien aus dem Randbereich der Resektionshöhle analysiert [94]. In keiner der Proben wurde Tumorgewebe festgestellt. Dies steht im Widerspruch zu Studien, die bei bis zu 50-63 % der Metastasen histologisch ein infiltratives Wachstum feststellten [77, 78]. Da diese Daten zum Teil auf Autopsiestudien beruhen, wäre es möglich, dass ein infiltratives Wachstum bei zerebralen Metastasen erst im Verlauf auftritt. Insgesamt stellt die kleine Fallzahl von elf Patientinnen und Patienten in der Studie von Raore *et al* eine große Schwachstelle dar. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf.

4.3 Zusammenhang von Resttumorgewebe mit der Rate an Lokalrezidiven

Das Auftreten von Resttumorgewebe in der frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden stand in hoch signifikantem Zusammenhang mit der Rate an Lokalrezidiven. Diese Tatsache ist bei den hirneigenen Tumoren bereits gut erforscht [81, 82, 95, 96]. Bei den intrazerebralen Metastasen ist dies so nicht beschrieben. Scharf begrenzte Metastasen können vermeintlich leicht vollständig reseziert werden. Dennoch zeigt sich auch hier nach zusätzlicher adjuvanter Therapie eine Lokalrezidivrate von 10-34 % [55].

In einer 2019 publizierten retrospektiven Studie mit einem Patientenkollektiv von 78 Patientinnen und Patienten der Neurochirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zeigte sich mit 19,2 % eine ähnliche Rate an inkompletten Resektionen wie in dieser Dissertation [97]. 20 Patientinnen und Patienten erlitten ein Lokalrezidiv (25,6 %), 23 Patientinnen und Patienten ein distantes Rezidiv (26,9 %) und 13 Patientinnen und Patienten eine Meningiosis neoplastica (16,7 %) [97]. Auch hier bestand ein signifikanter Zusammenhang mit der Rate an Lokalrezidiven ($p = 0,0005$) [97]. Als Unterschied wurde in dieser Studie explizit ein Patientenkollektiv von älteren Patientinnen und Patienten mit mindestens 65 Jahren oder älter untersucht.

Trotz des vermeintlich trivialen Zusammenhanges zwischen restlichem Tumorgewebe in der frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden und der Lokalrezidivrate gibt es kaum Studien, die genau diesen Sachverhalt bei den zerebralen Metastasen

untersuchen und belegen. Fakt ist aber, dass bei immer sicherer werdenden Operationmethoden unter anderem aufgrund verbesserter technischer Möglichkeiten das Ziel immer eine maximale, aber dennoch sichere OP ist [98].

4.4 Zusammenhang von Resttumorgewebe mit dem PFS und dem Gesamtüberleben

In dieser Dissertation zeigte sich eine Tendenz zu einem verlängertem Gesamtüberleben bei kompletter Resektion in der frühen postoperativen MRT nach der OP zerebraler Metastasen im Vergleich zu einer inkompletten Resektion. Allerdings wurde hier kein signifikantes Niveau erreicht ($p = 0,065$).

In einer 2019 von Olesrud *et al* publizierten retrospektiven Studie sieht das anders aus. Insgesamt wurden hier 68 Patientinnen und Patienten an 72 Metastasen operiert. Ähnlich wie in dieser Dissertation zeigte sich in 22 % der Fälle eine inkomplette Resektion im frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden [99]. Eine inkomplette Resektion war gemäß den RANO-Kriterien definiert als eine mindestens in einem Diameter exakt messbare, KM-aufnehmende Läsion von mehr als 10 mm Größe. Von diesen 15 Patientinnen und Patienten mit Resttumorgewebe im postoperativen MRT waren zwölf (80,0 %) intraoperativ vom Operateur als komplett reseziert eingeschätzt worden [99]. Insgesamt lag der Operateur mit seiner Einschätzung des Resektionsausmaßes in nur 35 von 62 Fällen (56,5 %) richtig [99]. Dies deckt sich in etwa mit den Erkenntnissen dieser Dissertation in der der Operateur 92,3 % der im MRT inkompletten Resektionen intraoperativ als komplett reseziert beschrieb und insgesamt in nur 46 von 116 Fällen mit seiner Einschätzung richtig lag (39,7 %). In der Studie von Olesrud *et al* wurden dann die Patientinnen und Patienten ohne Resttumorgewebe in der MRT mit der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit messbarem Resttumorgewebe bezüglich ihres Gesamtüberlebens verglichen. Hier zeigte sich ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben bei den komplett resezierten Patientinnen und Patienten (5,6 Monate vs. 12 Monate; $p = 0,025$) [99]. Das längste Überleben wurde bei Patientinnen und Patienten mit vollständigen Resektionen und einer adjuvanten Strahlentherapie beobachtet [99]. Die adjuvante Bestrahlung hatte aber keinen signifikanten Einfluss auf die unterschiedliche Überlebenszeit der beiden Patientengruppen [99].

In einer 2013 von Schackert *et al* publizierten retrospektiven Studie waren 39 Patientinnen und Patienten (67,2 %) komplett an zerebralen Metastasen reseziert worden und 19 Patientinnen und Patienten (32,8 %) inkomplett [100]. Hier war das mediane

Überleben bei den komplett resezierten Patientinnen und Patienten mit 11,1 Monaten im Durchschnitt signifikant länger als mit 4,8 Monaten bei den inkomplett resezierten Patientinnen und Patienten [100]. Ähnliche Ergebnisse liefert eine retrospektive Studie von Lee *et al*, in der die komplett resezierten Patientinnen und Patienten (75,8 %) mit 20,4 Monaten ebenfalls ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben ($p = 0,016$) zeigen als die inkomplett resezierten Patientinnen und Patienten mit 15,1 Monaten (24,2 %) [101]. Dies unterstützt die Ergebnisse dieser Dissertation, die einen fast signifikanten Zusammenhang des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß in der frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden ergab ($p = 0,065$).

4.5 Chirurgische Konsequenzen aus ungewollter Resttumormrate

Eine Verbesserung des Resektionsausmaßes scheint von großer Bedeutung zu sein bedenkt man den signifikanten Zusammenhang von Resttumorgewebe mit der Lokalrezidivrate und dem Gesamtüberleben.

4.5.1 Fluoreszenzgestützte OP (mittels 5-ALA)

Ein möglicher Ansatz ist die fluoreszenzgestützte OP nach präoperativer Gabe von 5-ALA. 5-ALA ist eine Vorstufe des Hämoglobins in der Porphyrinsynthese. Da Tumorzellen einen etwas anderen Metabolismus als normale Gehirnzellen haben, führt es in Tumorzellen zu einer Synthese und Akkumulation der stark fluoreszierenden Hämvorstufe Protoporphyrin IX [81]. Nach präoperativer oraler Gabe von 20 mg 5-ALA pro kg Körpergewicht ist so intraoperativ die Detektion von Tumorgewebe durch ein spezielles Mikroskop mit einer hohen Sensitivität und Spezifität möglich. Es können besonders noch vorhandene, infiltrativ wachsende Tumorzellen im Randbereich des Tumors besser identifiziert werden, sodass eine höhere Rate an kompletten Resektionen und ein verlängertes PFS erreicht werden kann [102, 103]. In einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie untersuchten Stummer *et al* die 5-ALA-fluoreszenzgestützte OP im Vergleich zur Standard weißlicht-assistierten OP bei hirneigenen Tumoren. Es zeigte sich eine Rate an kompletten Resektionen bei höhergradigen Gliomen von 65 % im Vergleich zur ohne 5-ALA operierten Gruppe mit 36 % [81]. Diese höhere Rate an vollständigen Resektionen übersetzte sich in verbessertes PFS und Gesamtüberleben [81]. Heute ist die präoperative 5-ALA-Gabe bei intrazerebralen Läsionen, die verdächtig auf ein höhergradiges Gliom sind, in vielen neuroonkologischen Zentren Standard.

Der Nutzen der 5-ALA bei zerebralen Metastasen ist noch nicht so gut erforscht. Neue Erkenntnisse zeigen, dass einige Metastasen ebenfalls infiltrativ wachsen. Bei Lokalrezidivraten von 20-40 % ist die Notwendigkeit groß, dieses einwachsende Gewebe im Randbereich der Metastase intraoperativ zu identifizieren, um eine höhere Rate an kompletten Resektionen, eine geringere Lokalrezidivrate und ein längeres PFS zu erreichen [69, 55]. Verschiedene Tumore außerhalb des Gehirns wie Lungenkarzinome, Mesotheliome, Tumoren der Blase, der Prostata und kolorektale Karzinome zeigen eine Fluoreszenz nach 5-ALA-Gabe [104, 105, 106, 107]. Diese Entitäten sind zum Teil häufiger Primarius zerebraler Metastasen, sodass der Schluss nahe liegt, dass auch deren intrazerebrale Metastasen eine Fluoreszenz zeigen könnten. Dies wurde in verschiedenen Studien untersucht. In 52,3-82 % der Fälle zeigen intrazerebrale Metastasen intraoperativ eine Fluoreszenz unter Blaulicht [76, 108, 109]. Eine Literaturanalyse von Ferraro *et al* beschreibt eine Sensitivität des positiven Fluoreszenzverhaltens von 54 % und eine Spezifität von 84 % bei zerebralen Metastasen [110]. Die Sensitivität ist stark von der Art des Primarius abhängig: Die höchste Sensitivität zeigte sich bei Metastasen von Lungenkarzinomen mit 59 %, wohingegen die Metastasen eines Ösophaguskarzinoms keine Fluoreszenz zeigten [76]. Die Sensitivität ist bei Adenokarzinomen mit 48,1 % am höchsten [108]. Dies zeigt jedoch, dass insgesamt nur in ca. 50 % der Fälle das Tumorgewebe einer Metastase intraoperativ unter Blaulicht korrekt identifiziert wird. Zudem ist das Fluoreszenzverhalten der intrazerebralen Metastasen insgesamt sehr heterogen im Vergleich zu den höhergradigen Gliomen mit oft nur kleinen Arealen mit starker Fluoreszenz [76]. Dies erschwert die richtige Identifikation.

Ein Teil des in dieser Dissertation untersuchten Patientenkollektivs wurde nach präoperativer 5-ALA-Gabe intraoperativ bezüglich des Fluoreszenzverhaltens untersucht. Von diesen 84 Patientinnen und Patienten zeigten 34 Metastasen entweder eine starke oder schwache lila bis violette Fluoreszenz (40,5 %) und 50 Metastasen keine Fluoreszenz (59,5 %) [111]. Beispiele hierfür zeigt Abbildung 17.

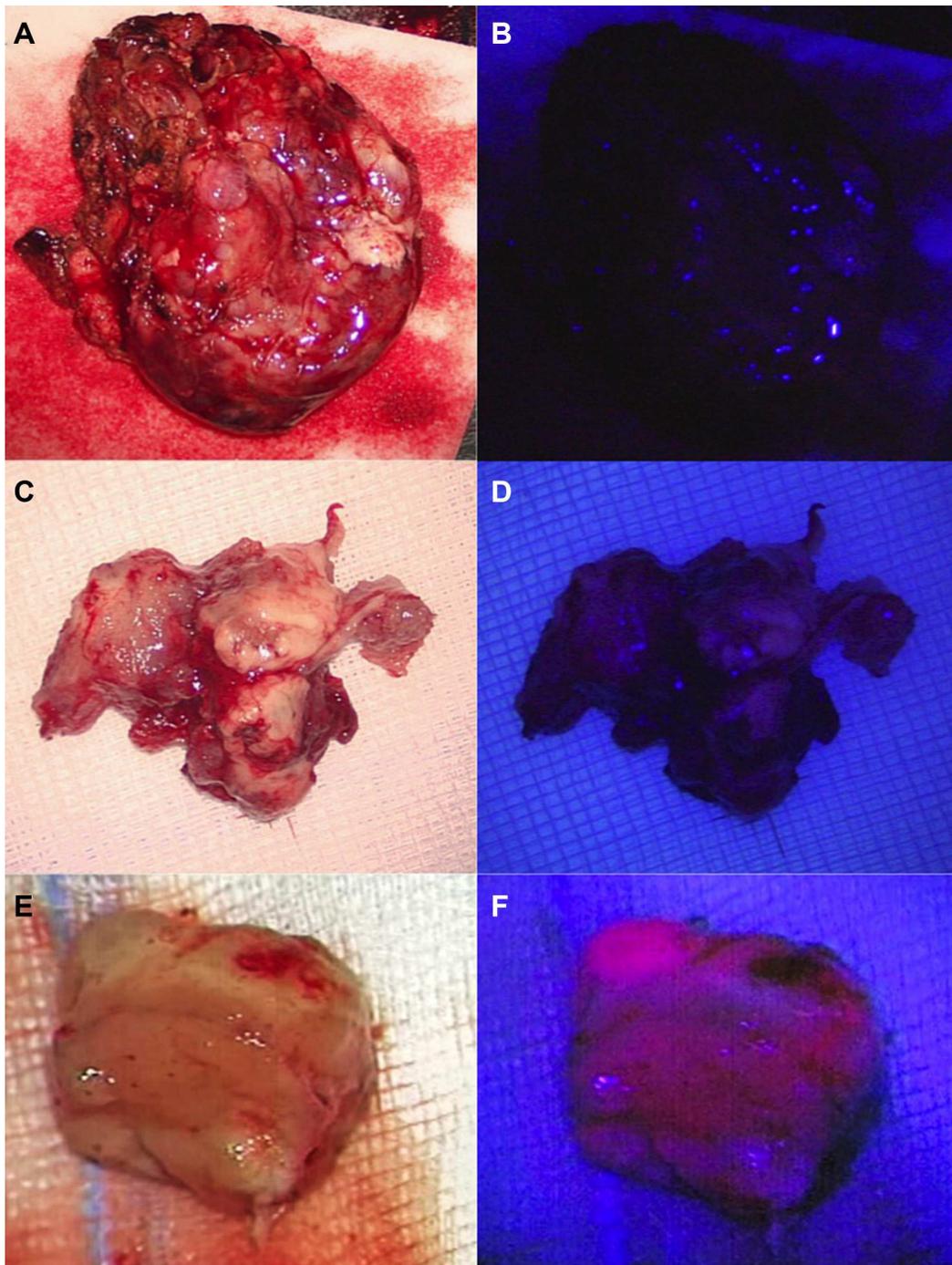


Abb. 17: Verschiedene Abstufungen der Fluoreszenz unter Blaulicht nach präoperativer 5-ALA-Gabe. Metastasen zeigten entweder keine (A+B), eine schwache (C+D) oder eine starke Fluoreszenz (E+F) (mit Genehmigung des Impact-Journals-Verlages [111]).

Weder der Primarius ($p = 0,24$; Fisher's-Exact-Test), noch der histologische Subtyp ($p = 0,17$; Fisher's-Exact-Test), noch der Kontakt zur Dura ($p = 0,32$; Fisher's-Exact-Test) oder eine zystische Struktur der Metastase ($p = 0,64$; Fisher's-Exact-Test) standen in signifikantem Zusammenhang mit dem Fluoreszenzverhalten nach präoperativer Gabe von 5-ALA [111]. In der frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden ergaben sich bei 47 Patientinnen und Patienten komplette Resektionen (56,0 %) und bei 15 Patientinnen und Patienten inkomplette Resektionen (17,9 %) [111]. Bei 22 Metastasen (26,2 %) war das Resektionsausmaß unklar [111]. Das Fluoreszenzverhalten unterschieden nach Fluoreszenz ja oder nein hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Resektionsausmaß ($p = 0,52$; Fisher's-Exact-Test) [111]. 33 der 84 Patientinnen und Patienten bekamen im Verlauf ein Rezidiv (39,3 %), davon 27 der 84 Patientinnen und Patienten ein distantes Rezidiv (32,1 %) und acht der 84 Patientinnen und Patienten eine Meningeosis neoplastica (9,5 %) [111]. 26 der 84 Patientinnen und Patienten erlitten ein Lokalrezidiv in oder im Randbereich der Resektionshöhle (31,0 %). Von diesen 26 Metastasen zeigten sechs intraoperativ eine Fluoreszenz (23,1 %) und 20 keine Fluoreszenz (76,9 %) [111]. Interessanter- und unerwarteterweise zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang des Fluoreszenzverhaltens mit der Rate an Lokalrezidiven ($p = 0,03$; Fisher's-Exact-Test; 95 %-KI: 0,093-0,99; Odds Ratio 0,32) [111]. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs betrug $7,6 \pm 1,5$ Monate bei einer Gesamtspanne von einem bis 29 Monaten [111]. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs bei den 5-ALA positiven Patientinnen und Patienten betrug $3,6 \pm 0,6$ Monate und für die 5-ALA negativen Patientinnen und Patienten $8,9 \pm 1,8$ Monate [111]. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,03$; Welch's t-test; 95 %-KI: 0,063-1,097) [111]. Das Gesamtüberleben betrug $14,7 \pm 1,5$ Monate und unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen ($p = 1$; Fisher's-Exact-Test) [111].

Interessanterweise steht das positive Fluoreszenzverhalten der untersuchten 84 Patientinnen und Patienten in signifikantem Zusammenhang mit der Rate an Lokalrezidiven ($p = 0,03$) [111]. In einer retrospektiven Studie mit einem größeren Patientenkollektiv von 218 Patientinnen und Patienten im Vergleich zu den 84 Patientinnen und Patienten dieser Dissertation zeigte sich dasselbe Ergebnis ($p = 0,03$) [112]. Eine weitere Gemeinsamkeit ist, dass die Rate an kompletten Resektionen vom Fluoreszenzverhalten nicht signifikant beeinflusst wird. Dies stellt aber eigentlich den Hauptgrund der präoperativen 5-ALA-Gabe dar. Erstaunlich ist, dass in oben genannter Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem positiven Fluoreszenzverhalten und dem PFS und dem Gesamtüberleben festgestellt wurde, was in dem Teilkollektiv dieser Dissertation nicht der Fall ist. Leider gibt es keine weiteren Studien mit ähnlich großen Patientenkollektiven, die diese Zusammenhänge untersuchen.

In einer weiteren retrospektiven Studie von Kamp *et al* wurde die Resektionshöhle nach der weißlich- und mikroskopassistenten OP auf Fluoreszenz und somit auf mögliche Tumorreste untersucht [76]. In der Resektionshöhle zeigte sich bei 24 von 42 Patientinnen und Patienten (57,1 %) eine Fluoreszenz. Bei 18 dieser Patientinnen und Patienten wurden Biopsien aus den fluoreszierenden Bereichen entnommen und histopathologisch aufgearbeitet. Lediglich in sechs Fällen (33,3 %) wurde in den Proben Tumorgewebe gefunden. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in einer Studie von Utsuki *et al*, wo sich in neun von elf Fällen (81,8 %) eine Fluoreszenz in der Resektionshöhle zeigte [109]. Hieraus wurden insgesamt 27 Biopsien entnommen. In der histopathologischen Aufarbeitung konnten in nur zwei Proben (7,4 %) Tumorzellen nachgewiesen werden. Zudem zeigte sich zum Teil auch bei fehlender Fluoreszenz der Metastase selbst eine Fluoreszenz der Resektionshöhle ohne Nachweis von dortigen Tumorzellen [113]. Dies zeigt deutlich die geringe Spezifität der 5-ALA-Fluoreszenz in der Resektionshöhle zur Detektion von restlichem Tumorgewebe, sodass die fluoreszenzgestützte OP nach präoperativer Gabe von 5-ALA chirurgisch wohl nicht sinnvoll erscheint.

4.5.2 Supramarginale Resektion

Ein weiterer Ansatzpunkt ist die supramarginale Resektion. Hierbei wird nach einer makroskopisch totalen Resektion noch einmal bis zu 5 mm des Randsaumes der Resektionshöhle zusätzlich reseziert, um mögliche infiltrative Tumoranteile im umgebenden Hirngewebe ebenfalls zu entfernen. Dies zeigt Abbildung 18. Synonym wird auch der Begriff „mikroskopisch totale Resektion“ verwendet.

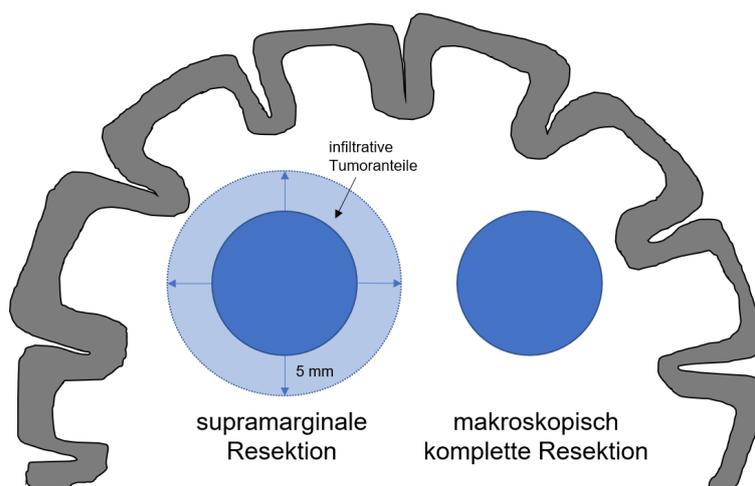


Abb. 18: Supramarginale Resektion. Nach makroskopisch kompletter Resektion wird bis zu 5 mm des Randsaumes der Resektionshöhle zusätzlich reseziert (mit Genehmigung der *American Association of Neurological Surgeons* modifiziert nach [55]).

In einer 2009 von Yoo *et al* publiziert retrospektiven Studie wurde bei 43 Patientinnen und Patienten mit Metastasen in nicht eloquenten Arealen eine supramarginale Resektion durchgeführt [55]. Anschließend wurde aus dem Randbereich mindestens je eine Probe von vorne, hinten, oben, unten, rechts und links entnommen und histopathologisch untersucht [55]. Fanden sich hierin Tumorzellen, wurde noch einmal weiter reseziert. Dies war in 10-15 % der Fall [55]. Bei 51 Patientinnen und Patienten mit Metastasen in eloquenten Arealen wurde nur eine makroskopisch totale Resektion durchgeführt [55]. Die Lokalrezidivrate in der Patientengruppe mit der supramarginalen Resektion war mit 23,3 % signifikant geringer als in der Patientengruppe mit der makroskopisch totalen Resektion mit 43,1 % [55]. Dies bestätigt die Ergebnisse dieser Dissertation, dass restliches Tumorgewebe in signifikantem Zusammenhang mit der Rate an Lokalrezidiven steht. Allerdings hatten in der Studie von Yoo *et al* Patientinnen und Patienten, die eine supramarginale Resektion erhielten bzw. bei denen die Metastasen in nicht eloquenten Arealen lagen, einen signifikant besseren KPS-Index und eine signifikant bessere RPA-Klassifikation. Hierdurch sind unter Umständen aggressivere adjuvante Therapien möglich, was zu Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben könnte.

Die supramarginale Resektion ist aber auch in eloquenten Arealen im Rahmen einer Wach-OP sicher [53]. In einer von Kamp *et al* 2015 publizierten retrospektiven Studie zeigte sich bei fünf von 34 Patientinnen und Patienten (14,7 %) eine kurzzeitige neurologische Verschlechterung im Rahmen eines SMA-Syndroms, welches bei OPs am supplementärmotorischen Kortex auftreten kann und sich in hochgradigen motorischen Paresen äußert [56]. Diese Symptome sind typischerweise innerhalb weniger Wochen rückläufig. Postoperativ neu aufgetretene, permanente Defizite kamen nicht vor [56]. Keiner der in dieser Studie untersuchten Patientinnen und Patienten hatte im frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden Resttumorgewebe im Resektionsbereich [56]. Bei fünf Patientinnen und Patienten (14,7 %) traten Lokalrezidive auf und bei neun Patientinnen und Patienten (26,4 %) traten distante Rezidive auf [56]. 85 % der Patientinnen und Patienten erhielt im Anschluss eine WBRT [56]. Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen einer 2011 publizierten prospektiven, kontrollierten und randomisierten EORTC 22952-26001 Phase III-Studie wird die Lokalrezidivrate durch die supramarginale Resektion mehr als halbiert. Denn in dieser Phase III-Studie zeigt sich eine Lokalrezidivrate von 48,3 % bei Patientinnen und Patienten nach makroskopisch totaler Resektion zerebraler Metastasen gefolgt von einer WBRT [69]. Die supramarginale Resektion scheint also ein vielversprechender Ansatz zur Optimierung des Resektionsausmaßes und zu einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle zu sein.

4.6 Konsequenzen für die adjuvante Therapie

Bei restlichem Tumorgewebe in der frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden kann eine *second-look* OP durchgeführt werden. Bei dem in dieser Dissertation untersuchten Patientenkollektiv war dies bei vier von 26 inkomplett resezierten Patienten der Fall (15,4 %). Wird keine *second-look* OP durchgeführt ergeben sich dennoch Konsequenzen für die weitere Therapie. Aktuell wird dann normalerweise eine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt, dies kann z. B. eine WBRT, eine SRT oder eine Kombination aus einer WBRT und SRT sein.

Mehrere Studien haben in der Vergangenheit eine Verbesserung der lokalen und distanten Tumorkontrolle und somit ein verlängertes PFS durch eine adjuvante WBRT gezeigt [69, 114, 115]. Ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben konnte nicht nachgewiesen werden [69]. Allerdings kommt es nach einer WBRT häufig zu irreversiblen Spätfolgen wie z. B. Störungen im Kurzzeitgedächtnis und bei der visuellen motorischen Verarbeitung, Konzentrationsschwäche und chronischer Müdigkeit und Schwäche [116, 117]. Dies führt zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität. Einen Versuch diese Veränderungen physiologisch und strukturell zu erklären stellt die vaskuläre Hypothese dar: Durch die Bestrahlung kommt es zu Verletzungen kleiner Gefäße, einem beschleunigten Fortschreiten der Arteriosklerose und zunehmenden mikroangiopathischen Veränderungen [116]. Als Folge zeigen sich ähnliche Veränderungen im Gehirn wie bei einer vaskulären Demenz. Hier könnte ein Ansatzpunkt die protektive Behandlung mit Memantin, einem nicht-kompetitiven Antagonisten am NMDA-Rezeptor, während der Bestrahlung sein. Dieses Medikament ist aktuell zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Demenz vom Alzheimer-Typ zugelassen. In einer randomisierten, doppelblinden Studie von Brown *et al* aus dem Jahr 2013 wurden Patientinnen und Patienten entweder mit einem Placebo oder mit 20 mg Memantin pro Tag beginnend innerhalb von 3 Tagen nach Start der WBRT für einen Zeitraum von 24 Wochen behandelt [118]. Die Patientinnen und Patienten mit der Memantin-Behandlung hatten einen signifikant verlängerten Zeitraum bis zur kognitiven Verschlechterung als die Patientinnen und Patienten mit der Placebo-Behandlung (53,8 % vs. 64,9 % nach 24 Wochen; $p = 0,01$) [118]. Eine randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie von Andrews *et al* zeigte zudem einen Vorteil der Kombination einer WBRT mit einer lokalen Bestrahlung der Resektionshöhle [119]. So zeigten die Patientinnen und Patienten mit der kombinierten Therapie ein verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen WBRT (6,5 Monate vs. 4,6 Monate, $p = 0,0393$) und einen stabileren KPS im Beobachtungszeitraum (43 % vs. 27 %; $p = 0,03$) [119].

Ein Vorteil der SRT ist, dass durch die hohe Strahlendosis eine gute lokale Tumorkontrolle erreicht werden kann. Durch den steilen Dosisabfall zur Peripherie hin wird das umgebende gesunde Hirngewebe dabei weitestgehend geschont. Als Folge kommt es nicht zu den genannten irreversiblen Spätfolgen wie nach der WBRT. In einer 2017 publizierten, randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie von Mahajan *et al* wurden 128 Patientinnen und Patienten zufällig nach der OP zerebraler Metastasen entweder nur beobachtet ($n = 65$; 50,8 %) oder mittels SRT der Resektionshöhle adjuvant bestrahlt ($n = 63$; 49,2 %) [120]. Die Patientinnen und Patienten mit einer adjuvanten SRT zeigten eine signifikant geringere Lokalrezidivrate (24 % vs. 48 %) und eine signifikant verbesserte Rate an einer lokalen Tumorfreiheit nach 12 Monaten (72 % vs. 43 %; $p = 0,015$) [120]. Hier spielte insbesondere die Metastasengröße eine entscheidende Rolle: Bei Metastasen $\leq 2,5$ cm Durchmesser war die Lokalrezidivrate < 10 %, bei einem maximalen Durchmesser von $> 2,5$ cm bis $\leq 3,5$ cm schon 54 % und für Metastasen $> 3,5$ cm lag sie bei 57 % [120]. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich auch in einer 2011 publizierten, retrospektiven Studie von Jensen *et al*: Bei 112 mittels SRT bestrahlten Resektionshöhlen zeigte sich eine lokale Tumorfreiheit bei 80,3 % nach einem Jahr [121]. Allerdings ist die distante Tumorkontrolle mit 34 % nach einem Jahr schlecht [121]. Dies zeigt auch eine retrospektive Studie von Keller *et al* aus dem Jahr 2020: 110 Patientinnen und Patienten erhielten eine adjuvante WBRT und 92 Patientinnen und Patienten eine adjuvante SRT nach der OP zerebraler Metastasen [122]. Die Patientinnen und Patienten, die einer SRT erhielten, hatten ein signifikant erhöhtes Risiko ein distantes Rezidiv zu erleiden ($p < 0,001$) [122]. Die lokale Tumorkontrolle war in beiden Gruppen gleich. Somit stellt die schlechtere distante Tumorkontrolle einen Nachteil der SRT im Vergleich zur WBRT dar. Zudem ist es bei der postoperativen SRT teilweise schwierig das genaue Zielvolumen für die Bestrahlung zu definieren, da es im Verlauf zu einer Konfigurationsänderung der Resektionshöhle kommen kann [123]. Die SRT sollte so früh wie möglich und nicht später als drei Wochen nach der OP erfolgen [72]. Dann zeigt sich kein Unterschied im klinischen Ergebnis auch bei Patienten mit einer Resektion in *piecemeal*-Technik oder mit einer subtotalen Resektion [72].

In Zeiten aggressiver Therapiemöglichkeiten und damit einer verbesserten Kontrolle des Primärtumors und eines verlängerten Überlebens erhalten adjuvante Therapien nach OP zerebraler Metastasen einen immer größeren Stellenwert und auch hier geht der Trend in Richtung einer individualisierten Therapie mit dem Ziel einer optimalen Tumorkontrolle bei Erhaltung größtmöglicher Lebensqualität.

4.7 Einschränkungen dieser Dissertation

Die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Dissertation unterliegt gewissen Einschränkungen. Zum einen wurden die Daten anhand eines retrospektiven, monozentrischen Studienansatzes erhoben. Andere Kliniken könnten zu anderen Ergebnissen hinsichtlich des Resektionsausmaßes kommen. Mir ist kein Unterschied in der Technik der zirkumferenziellen Resektion zerebraler Metastasen, wie es das Standard-Vorgehen ist, im Vergleich zu anderen neuroonkologischen Zentren bewusst. Allerdings ist in der Neurochirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität die Durchführung eines frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden sowohl bei den hirneigenen Tumoren, als auch in der Metastasenchirurgie klinische Routine. Deshalb könnte die Durchführung und Befundung des MRT durch die Neuroradiologen des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf sensitiver sein. Dafür spricht das sehr geringe mittlere Volumen des restlichen Tumorgewebes von nur $0,3 \pm 0,05$ ml. Zum anderen ist das Patientenkollektiv dieser Dissertation, wie auch in anderen Studien zur zerebralen Metastasierung, sehr heterogen. Die Patientinnen und Patienten litten an verschiedenen Primärtumoren, hatten verschiedene histologische Befunde, befanden sich in unterschiedlichen Tumorstadien und erhielten individuelle adjuvante Therapien. Besonders die Art der adjuvanten Therapie bestimmt maßgeblich die Rate an Rezidiven und das PFS. Die Untersuchung eines einheitlicheren Patientenkollektivs könnte genauere Aussagen zu Lokalrezidivraten und zum PFS liefern. Allerdings ist dies schwierig, da sich so nur kleine Patientenzahlen generieren lassen.

4.8 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die große Anzahl an Patientinnen und Patienten, die im Laufe ihrer Tumorerkrankung eine zerebrale Metastasierung erleiden, gepaart mit der mit ca. 20-40 % sehr hohen Gesamtrezidivrate zeigen die große onkologische Bedeutung der Forschung auf dem Gebiet der zerebralen Metastasen. Durch steigende technische Möglichkeiten ist eine immer detailliertere Analyse und damit verbunden ein besseres Verständnis der Besonderheiten zerebraler Metastasen möglich. So ist heute beispielsweise die Funktionsweise der Blut-Hirn-Schranke besser verstanden, welche einerseits die Migration von Tumorzellen in das Gehirn erschwert, andererseits aber auch teilweise einen Schutz der Tumorzellen vor systemischen Chemotherapeutika darstellt [124, 125]. Daraus resultiert die Notwendigkeit zur Entwicklung neuer Therapiestrategien. Des Weiteren zeigen zerebrale Metastasen teilweise andere somatische Mutationen als der Primärtumor, z. B. im Rahmen der Anpassung an den neuen Lebensraum oder als Antwort auf die

systemische Therapie [126]. Zusätzlich zeigen neue Studien, dass ein Teil der zerebralen Metastasen ein infiltratives Wachstum in das umgebende Hirngewebe zeigt und nicht, wie lange Zeit gedacht, eine scharfe Abgrenzbarkeit zur Umgebung [127, 77, 78]. Die bei der Resektion zurückbleibenden mikroskopisch kleinen Reste könnten ein Grund für die sehr hohe Rezidivrate sein. Das frühe postoperative MRT innerhalb von 72 Stunden soll helfen, restliches Tumorgewebe zu identifizieren, da dies in signifikantem Zusammenhang mit der Rate an Lokalrezidiven steht ($p = 0,000012$). In bis zu 20 % der Fälle war in dieser Arbeit in der frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden eine inkomplette Resektion zu sehen. Ziel ist es, die mit 20-40 % sehr hohe Rezidivrate z. B. durch *second-look* OP oder anschließende gezielte adjuvante Therapien zu reduzieren. Zu diesem Zweck sollte die Durchführung eines frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden nach der OP zerebraler Metastasen in die klinische Routine aufgenommen werden. Dies wird in der aktuellen Leitlinie der *European Association of Neuro-Oncology*, kurz EANO, unter Berücksichtigung der dieser Arbeit vorangegangenen Publikation bereits empfohlen [128]. Fraglich ist allerdings, ob die teils sehr kleinen infiltrativen Randbereiche in der MRT überhaupt detektiert werden können. Hier könnte die präoperative Gabe von 5-ALA eine Option sein, die bei den hirneigenen Tumoren bereits seit einigen Jahren mit gutem Erfolg angewendet wird. Hier zeigt sich bei Metastasen intraoperativ eine Fluoreszenz in 52-82 % der Fälle. Allerdings beträgt die Sensitivität nur etwa 50 % [76, 108, 109], sodass dies nach aktueller Datenlage nicht chirurgisch sinnvoll erscheint. Erstaunlicherweise hat das Fluoreszenzverhalten keinen signifikanten Einfluss auf das Resektionsausmaß ($p = 0,52$), dafür aber auf die Rate an Lokalrezidiven ($p = 0,03$). Eine weitere Möglichkeit stellt die supramarginale Resektion dar, die vielversprechende Ergebnisse in der lokalen Tumorkontrolle zeigt [55]. Dies alles sind nur einige wichtige Ansatzpunkte der aktuellen Forschung im Bereich der zerebralen Metastasen, die in den nächsten Jahren noch viele interessante Ergebnisse bringen werden.

5 Literaturverzeichnis

- [1] R Sawaya, B L Ligon und R K Bindal. „Management of metastatic brain tumors.“ In: *Annals of surgical oncology* 1.2 (1994), S. 169–78. ISSN: 1068-9265.
- [2] Faith G. Davis et al. „Toward determining the lifetime occurrence of metastatic brain tumors estimated from 2007 United States cancer incidence data“. In: *Neuro-Oncology* 14.9 (2012), S. 1171–1177. ISSN: 15228517. DOI: 10.1093/neuonc/nos152.
- [3] F. Mack et al. „Therapy of leptomeningeal metastasis in solid tumors“. In: *Cancer Treatment Reviews* 43 (2016), S. 83–91. ISSN: 15321967. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.12.004.
- [4] Eckhard Thiel und Beate Gleissner. „Meningiosis neoplastica“. In: *Deutsches Ärzteblatt* 103.39 (2006), S. 2559–65.
- [5] W Boogerd et al. „Meningeal carcinomatosis in breast cancer. Prognostic factors and influence of treatment“. In: *Cancer* 67.0008-543X (Print) (1991), S. 1685–1695. ISSN: 0008-543X. DOI: 10.1002/1097-0142(19910315)67:6<1685::AID-CNCR2820670635>3.0.CO;2-M.
- [6] Ulrich Herrlinger et al. „Leptomeningeal metastasis: Survival and prognostic factors in 155 patients“. In: *Journal of the Neurological Sciences* 223.2 (2004), S. 167–178. ISSN: 0022510X. DOI: 10.1016/j.jns.2004.05.008.
- [7] Joohee Sul und Jerome B Posner. „Brain metastases: epidemiology and pathophysiology“. In: *Cancer Treat Res* 136 (2007), S. 1–21. ISSN: 0927-3042.
- [8] Jill S. Barnholtz-Sloan et al. „A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis“. In: *Neuro-Oncology* 14.7 (2012), S. 910–918. ISSN: 15228517. DOI: 10.1093/neuonc/nos087.
- [9] Martin Kocher et al. „Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases: A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy“. In: *Strahlentherapie und Onkologie* 190.6 (2014), S. 521–532. ISSN: 1439099X. DOI: 10.1007/s00066-014-0648-7.
- [10] T Juratli, M Kirsch und M Schackert. „Hirnmetastasen - Stellenwert der chirurgischen Therapie“. In: *Deutsches Ärzteblatt* 113 (2016), S. 644–646.

- [11] Konstantinos S. Polyzoidis, George Miliaras und Nicholas Pavlidis. „Brain metastasis of unknown primary: A diagnostic and therapeutic dilemma“. In: *Cancer Treatment Reviews* 31.4 (2005), S. 247–255. ISSN: 03057372. DOI: 10.1016/j.ctrv.2005.03.006.
- [12] Igor T. Gavrilovic und Jerome B. Posner. *Brain metastases: Epidemiology and pathophysiology*. 2005. DOI: 10.1007/s11060-004-8093-6.
- [13] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)- und Ständige Kommission Leitlinien. „S3-Leitlinie Lungenkarzinom“. 2018.
- [14] Lakshmi Nayak, Eudocia Quant Lee und Patrick Y. Wen. „Epidemiology of brain metastases“. In: *Current Oncology Reports* 14.1 (2012), S. 48–54. ISSN: 15233790. DOI: 10.1007/s11912-011-0203-y.
- [15] JS Nelson et al. „Metastatic tumours of the CNS“. In: *Pathology and genetics of tumours of the nervous system* (2000), S. 250–253.
- [16] M. J. Gil-Gil et al. „Breast cancer brain metastases: A review of the literature and a current multidisciplinary management guideline“. In: *Clinical and Translational Oncology* 16.5 (2014), S. 436–446. ISSN: 16993055. DOI: 10.1007/s12094-013-1110-5.
- [17] Magid H. Amer et al. „Malignant melanoma and central nervous system metastases. Incidence, diagnosis, treatment and survival“. In: *Cancer* 42.2 (1978), S. 660–668. ISSN: 10970142. DOI: 10.1002/1097-0142(197808)42:2<660::AID-CNCR2820420237>3.0.CO;2-E.
- [18] J K Patel et al. „Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases“. In: *The American Journal of Surgery* 135.6 (1978), S. 807–810. ISSN: 00029610. DOI: 10.1016/0002-9610(78)90171-X.
- [19] Ursus-Nikolaus Riede, Nikolaus Freudenberg und Martin Werner. „Neubildung/Neoplasie“. In: *Allgemeine und Spezielle Pathologie*. 2. Auflage. Thieme, 2017, S. 227–275. DOI: 10.1007/978-3-662-48725-9_16.
- [20] Marcel Alexander Kamp, Marion Rapp und Michael Sabel. „Die Behandlung von zerebralen Metastasen: Aktueller Stand und Herausforderungen“. In: *Trillium Krebsmedizin* Band 24, H (2015), S. 208–212.

- [21] Akash J. Patel et al. „Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis“. In: *J Neurosurg* 122.5 (2015), S. 1132–1143. ISSN: 1933-0693. DOI: 10.3171/2014.9.jns13939.
- [22] Thomas Yau et al. „Incidence, pattern and timing of brain metastases among patients with advanced breast cancer treated with trastuzumab“. In: *Acta Oncologica* 45.2 (2006), S. 196–201. ISSN: 0284-186X. DOI: 10.1080/02841860500486630.
- [23] R. Bartsch et al. „Impact of anti-HER2 therapy on overall survival in HER2-overexpressing breast cancer patients with brain metastases“. In: *British Journal of Cancer* 106.1 (2012), S. 25–31. ISSN: 00070920. DOI: 10.1038/bjc.2011.531.
- [24] Riccardo Soffietti et al. „Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO)“. In: *Neuro-Oncology* 19.2 (2017), S. 162–174. ISSN: 1522-8517. DOI: 10.1093/neuonc/now241.
- [25] Kirsten Schmieder, Ulrich Keilholz und Stephanie Combs. „Interdisziplinäre Therapie von Hirnmetastasen“. In: *Deutsches Arzteblatt International* 113.24 (2016), S. 415–421. ISSN: 18660452. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0415.
- [26] Sönke Langner et al. „Management of Intracranial Incidental Findings on Brain MRI“. In: *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 188.12 (2016), S. 1123–1133. ISSN: 1438-9029. DOI: 10.1055/s-0042-111075.
- [27] Olaf Dössel. „Magnetresonanz-Tomographie“. In: *Bildgebende Verfahren in der Medizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016, S. 285–390. DOI: 10.1007/978-3-642-54407-1_11.
- [28] Marcel A. Kamp et al. „Early postoperative magnet resonance tomography after resection of cerebral metastases“. In: *Acta Neurochirurgica* 157.9 (2015), S. 1573–1580. ISSN: 0001-6268. DOI: 10.1007/s00701-015-2479-4.
- [29] Maximilian Reiser, Fritz-Peter Kuhn und Jürgen Debus. „ZNS“. In: *Radio-logie - Duale Reihe*. 2., korr. Thieme, 2006. Kap. B - Spezie, S. 558–614. ISBN: 3131253223.

- [30] Martin Wetzke et al. „ZNS“. In: *BASICS - Bildgebende Verfahren*. 3. Auflage. Elsevier GmbH, 2013. Kap. Spezieller, S. 102–125. ISBN: 978-3-437-42288-1.
- [31] Alessandra Fabi et al. „Brain metastases from solid tumors: disease outcome according to type of treatment and therapeutic resources of the treating center.“ In: *Journal of experimental & clinical cancer research : CR* 30 (2011), S. 10. ISSN: 1756-9966. DOI: 10.1186/1756-9966-30-10.
- [32] Robert G Kellogg und Lorenzo F Munoz. „Selective excision of cerebral metastases from the precentral gyrus.“ In: *Surgical neurology international* 4 (2013), S. 66. ISSN: 2229-5097. DOI: 10.4103/2152-7806.112189.
- [33] A. Perrakis et al. „Metastasen Chirurgie - anatomische und ethische Grenzen“. In: *Der Chirurg* 87.3 (2016), S. 208–215. ISSN: 0009-4722. DOI: 10.1007/s00104-015-0147-0.
- [34] Frank J. Lagerwaard et al. „Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: A review of 1292 patients“. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 43.4 (1999), S. 795–803. ISSN: 03603016. DOI: 10.1016/S0360-3016(98)00442-8.
- [35] Paul W. Sperduto 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“. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 77.3 (2010), S. 655–661. ISSN: 03603016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.025.
- [36] Jaap D Zindler et al. „The clinical utility of prognostic scoring systems in patients with brain metastases treated with radiosurgery“. In: *Radiotherapy and Oncology* 106.3 (2013), S. 370–374. ISSN: 01678140. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.01.015.
- [37] Laurie E. Gaspar et al. „Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases“. In: *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 47.4 (2000), S. 1001–1006. ISSN: 03603016. DOI: 10.1016/S0360-3016(00)00547-2.
- [38] Laurie Gaspar et al. „Recursive Partitioning Analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials“. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology*

- Physics* 37.4 (1997), S. 745–751. ISSN: 03603016. DOI: 10.1016/S0360-3016(96)00619-0.
- [39] Carsten Nieder et al. „Validation of the graded prognostic assessment index for patients with brain metastases.“ In: *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 48.3 (2009), S. 457–9. ISSN: 1651-226X. DOI: 10.1080/02841860802342390.
- [40] David Vrána et al. „Treatment of brain metastases of renal cell cancer with combined hypofractionated stereotactic radiotherapy and whole brain radiotherapy with hippocampal sparing“. In: *Oncology Letters* 11.6 (2016), S. 3777–3781. ISSN: 17921082. DOI: 10.3892/ol.2016.4440.
- [41] Xuling Lin und Lisa M DeAngelis. *Treatment of brain metastases*. 2015. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.9503.
- [42] Timothy C. Ryken et al. *The role of steroids in the management of brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline*. 2010. DOI: 10.1007/s11060-009-0057-4.
- [43] Paula Mulvenna et al. „Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3 , non-inferiorit“. In: *The Lancet* 6736.16 (2016), S. 1–11. ISSN: 0140-6736. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30825-X.
- [44] Dirk Rades, Michael Hueppe und Steven E. Schild. „A score to identify patients with metastatic spinal cord compression who may be candidates for best supportive care“. In: *Cancer* 119.4 (2013), S. 897–903. ISSN: 0008543X. DOI: 10.1002/cncr.27849.
- [45] Teresa Hagan Thomas et al. „Communication differences between oncologists and palliative care clinicians: A qualitative analysis of early, integrated palliative care in patients with advanced cancer“. In: *Journal of Palliative Medicine* 22.1 (2019), S. 41–49. ISSN: 15577740. DOI: 10.1089/jpm.2018.0092.
- [46] Michael Weller. „Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica“. In: (2015).
- [47] Tze Ching Tan et al. „Image-guided craniotomy for cerebral metastases: Techniques and outcomes“. In: *Neurosurgery* 53.1 (2003), S. 82–90. ISSN: 0148396X. DOI: 10.1227/01.NEU.0000068729.37362.F9.

- [48] Ari G. Chacko et al. „Intraoperative ultrasound in determining the extent of resection of parenchymal brain tumours - A comparative study with computed tomography and histopathology“. In: *Acta Neurochirurgica* 145.9 (2003), S. 743–748. ISSN: 00016268. DOI: 10.1007/s00701-003-0009-2.
- [49] G. Unsgaard et al. „Ability of navigated 3D ultrasound to delineate gliomas and metastases - Comparison of image interpretations with histopathology“. In: *Acta Neurochirurgica* 147.12 (2005), S. 1259–1269. ISSN: 00016268. DOI: 10.1007/s00701-005-0624-1.
- [50] Dima Suki et al. „Comparative risk of leptomeningeal dissemination of cancer after surgery or stereotactic radiosurgery for a single supratentorial solid tumor metastasis“. In: *Neurosurgery* 64.4 (2009), S. 664–674. ISSN: 0148396X. DOI: 10.1227/01.NEU.0000341535.53720.3E.
- [51] Thomas Obermueller et al. „Risks of postoperative paresis in motor eloquently and non-eloquently located brain metastases.“ In: *BMC Cancer* 14.1 (2014), S. 21. ISSN: 1471-2407. DOI: 10.1186/1471-2407-14-21.
- [52] Stefan S. Kim et al. „Awake craniotomy for brain tumors near eloquent cortex: Correlation of intraoperative cortical mapping with neurological outcomes in 309 consecutive patients“. In: *Neurosurgery*. Bd. 64. 5. 2009, S. 836–845. ISBN: 1524-4040 (Electronic)\r0148-396X (Linking). DOI: 10.1227/01.NEU.0000342405.80881.81.
- [53] Marcel A. Kamp et al. „Proof of principle: Supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas“. In: *Acta Neurochirurgica* 154.11 (2012), S. 1981–1986. ISSN: 00016268. DOI: 10.1007/s00701-012-1463-5.
- [54] Federico Pessina et al. „Role of Surgical Resection in Patients with Single Large Brain Metastases: Feasibility, Morbidity, and Local Control Evaluation“. In: *World Neurosurgery* 94 (2016), S. 6–12. ISSN: 18788769. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.06.098.
- [55] Heon Yoo et al. „Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection: Clinical article“. In: *Journal of Neurosurgery* 110.4 (2009), S. 730–736. ISSN: 00223085. DOI: 10.3171/2008.8.JNS08448.

- [56] Marcel A. Kamp et al. „Incidence of local in-brain progression after supra-marginal resection of cerebral metastases“. In: *Acta Neurochirurgica* 157.6 (2015), S. 905–911. ISSN: 09420940. DOI: 10.1007/s00701-015-2405-9.
- [57] Giancarlo D’Andrea et al. „Brain Metastases: Surgical treatment and overall survival“. In: *World Neurosurgery* 97 (2016), S. 169–177. ISSN: 18788750. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.09.054.
- [58] George Al-Shamy und Raymond Sawaya. *Management of brain metastases: The indispensable role of surgery*. 2009. DOI: 10.1007/s11060-009-9839-y.
- [59] Kristin A Bradley und Minesh P Mehta. *Management of brain metastases*. 2004. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2004.07.012.
- [60] Dirk Rades et al. „Dose-escalation of whole-brain radiotherapy for brain metastasis in patients with a favorable survival prognosis“. In: *Cancer* 118.15 (2012), S. 3852–3859. ISSN: 0008543X. DOI: 10.1002/cncr.26680.
- [61] Jerome M Butler, Stephen R Rapp und Edward G Shaw. *Managing the cognitive effects of brain tumor radiation therapy*. 2006. DOI: 10.1007/s11864-006-0026-5.
- [62] Agnes V Tallet et al. „Neurocognitive function impairment after whole brain radiotherapy for brain metastases: actual assessment.“ In: *Radiation Oncology* 7.1 (2012), S. 77. ISSN: 1748-717X. DOI: 10.1186/1748-717X-7-77.
- [63] Corey J Langer und Minesh P Mehta. *Current management of brain metastases, with a focus on systemic options*. 2005. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.145.
- [64] Minesh P. Mehta et al. *Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases*. 2003. DOI: 10.1200/JCO.2003.12.122.
- [65] John H. Suh et al. „Phase III Study of Efaproxiral As an Adjunct to Whole-Brain Radiation Therapy for Brain Metastases“. In: *J. Clin. Oncol.* 24.1 (2005), S. 106–114. ISSN: 0732-183X. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.1768.

- [66] Vinai Gondi et al. „Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial.“ In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 32.34 (2014), S. 3810–6. ISSN: 1527-7755. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.2909.
- [67] Paul D. Brown et al. „Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: Phase III trial NRG oncology CC001“. In: *Journal of Clinical Oncology* 38.10 (2020), S. 1019–1029. ISSN: 15277755. DOI: 10.1200/JCO.19.02767.
- [68] Carsten Nieder et al. „The role of postoperative radiotherapy after resection of a single brain metastasis: Combined analysis of 643 patients“. In: *Strahlentherapie und Onkologie* 183.10 (2007), S. 576–580. ISSN: 01797158. DOI: 10.1007/s00066-007-1756-4.
- [69] Martin Kocher 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“. In: *Journal of Clinical Oncology* 29.2 (2011), S. 134–141. ISSN: 0732183X. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1655.
- [70] Alexander Muacevic et al. „Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial.“ In: *Journal of neuro-oncology* 87.3 (2008), S. 299–307. ISSN: 0167594X. DOI: 10.1007/s11060-007-9510-4.
- [71] Giuseppe Minniti et al. „Repeated stereotactic radiosurgery for patients with progressive brain metastases“. In: *Journal of Neuro-Oncology* 126.1 (2016), S. 91–97. ISSN: 15737373. DOI: 10.1007/s11060-015-1937-4.
- [72] Christian Iorio-Morin et al. „Early Gamma Knife stereotactic radiosurgery to the tumor bed of resected brain metastasis for improved local control.“ In: *Journal of neurosurgery* 121 Suppl.December (2014), S. 69–74. ISSN: 1933-0693. DOI: 10.3171/2014.7.GKS141488.
- [73] Roy A. Patchell et al. „A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain“. In: *N Engl J Med* 322.8 (1990), S. 494–500. ISSN: 0028-4793. DOI: 10.1056/NEJM199002223220802.

- [74] Mark W. Becher et al. „Immunohistochemical analysis of metastatic neoplasms of the central nervous system.“ In: *Journal of neuropathology and experimental neurology* 65.10 (2006), S. 935–44. ISSN: 0022-3069. DOI: 10.1097/01.jnen.0000235124.82805.2b.
- [75] J. Felsberg und G. Reifenberger. „Neuropathologie und molekulare Grundlagen von Metastasen im zentralen Nervensystem“. In: *Der Onkologe* 6.10 (2000), S. 919–929. ISSN: 0947-8965. DOI: 10.1007/s007610070037.
- [76] Marcel A. Kamp et al. „5-Aminolevulinic acid (5-ALA)-induced fluorescence in intracerebral metastases: A retrospective study“. In: *Acta Neurochirurgica* 154.2 (2012), S. 223–228. ISSN: 00016268. DOI: 10.1007/s00701-011-1200-5.
- [77] Brigitta G Baumert et al. „A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases“. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 66.1 (2006), S. 187–194. ISSN: 03603016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.050.
- [78] Anna S. Berghoff et al. „Invasion patterns in brain metastases of solid cancers“. In: *Neuro-Oncology* 15.12 (2013), S. 1664–1672. ISSN: 15228517. DOI: 10.1093/neuonc/not112.
- [79] N Nathoo et al. „Pathobiology of brain metastases.“ In: *Journal of clinical pathology* 58.3 (2005), S. 237–42. ISSN: 0021-9746. DOI: 10.1136/jcp.2003.013623.
- [80] S Neves et al. „Pseudogliomatous growth pattern of anaplastic small cell carcinomas metastatic to the brain.“ In: *Clinical neuropathology* 20.1 (2001), S. 38–42. ISSN: 0722-5091.
- [81] Walter Stummer et al. „Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial“. In: *Lancet Oncology* 7.5 (2006), S. 392–401. ISSN: 14702045. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70665-9.
- [82] Walter Stummer und Marcel A Kamp. „The importance of surgical resection in malignant glioma“. In: *Current opinion in neurology* 22.6 (2009), S. 645–649. ISSN: 1473-6551. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3283320165.
- [83] Akash J. Patel et al. „Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis.“ In: *Journal of neurosurgery* 113.2 (2010), S. 181–9. ISSN: 1933-0693. DOI: 10.3171/2009.11.JNS09659.

- [84] Raymond Sawaya et al. „Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors“. In: *Neurosurgery* 42.5 (1998), S. 1044–1056. ISSN: 0148396X. DOI: 10.1097/00006123-199805000-00054.
- [85] Tze-Ching Tan und Peter McL. Black. „IMAGE-GUIDED CRANIOTOMY FOR CEREBRAL METASTASES“. In: *Neurosurgery* 61.suppl_1 (2007), S. 82–90. ISSN: 0148-396X. DOI: 10.1227/01.neu.0000279228.50826.88.
- [86] F K Albert et al. „Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis.“ In: *Neurosurgery* 34.1 (1994), S. 41–45. ISSN: 0148-396X.
- [87] Ronald J. Benveniste, Nicholas Ferraro und Asterios Tsimpas. „Yield and utility of routine postoperative imaging after resection of brain metastases“. In: *Journal of Neuro-Oncology* 118.2 (2014), S. 363–367. ISSN: 15737373. DOI: 10.1007/s11060-014-1440-3.
- [88] Stephan Dützmänn et al. „Risk of ischemia in glioma surgery: Comparison of first and repeat procedures“. In: *Journal of Neuro-Oncology* 107.3 (2012), S. 599–607. ISSN: 0167594X. DOI: 10.1007/s11060-011-0784-1.
- [89] Jens Gempt et al. „Postoperative ischemic changes following brain metastasis resection as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging.“ In: *Journal of neurosurgery* 119.6 (2013), S. 1395–400. ISSN: 1933-0693. DOI: 10.3171/2013.9.JNS13596.
- [90] Marion Rapp et al. *Endoscopic-Assisted Visualization of 5-Aminolevulinic Acid-Induced Fluorescence in Malignant Glioma Surgery: A Technical Note*. 2014. DOI: 10.1016/j.wneu.2013.07.002.
- [91] Piero Andrea Oppido et al. „Neuroendoscopic biopsy of ventricular tumors: A multicentric experience“. In: *Neurosurgical Focus* 30.4 (2011). ISSN: 10920684. DOI: 10.3171/2011.1.FOCUS10326.
- [92] Rainer Ritz et al. „Use of 5-ALA fluorescence guided endoscopic biopsy of a deep-seated primary malignant brain tumor: Technical note“. In: *Journal of Neurosurgery* 114.5 (2011), S. 1410–1413. ISSN: 19330693. DOI: 10.3171/2010.11.JNS10250.

- [93] Yoji Tamura et al. „Endoscopic identification and biopsy sampling of an intraventricular malignant glioma using a 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence imaging system. Technical note“. In: *Journal of Neurosurgery* 106.3 (2007), S. 507–510. ISSN: 00223085. DOI: 10.3171/jns.2007.106.3.507.
- [94] Bethwel Raore et al. „Metastasis Infiltration: An Investigation of the Post-operative Brainâ€˜Tumor Interface“. In: *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics* 81.4 (2011), S. 1075–1080. ISSN: 0360-3016. DOI: 10.1016/J.IJROBP.2010.07.034.
- [95] Nader Sanai und Mitchel S Berger. „Glioma Extent of Resection and it’s Impact on Patient Outcome“. In: *Neurosurgery* 62.4 (2008), S. 753–766. DOI: 10.1227/01.NEU.0000310769.20996.BD.
- [96] Christian Senft et al. „Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: A randomised, controlled trial“. In: *The Lancet Oncology* 12.11 (2011), S. 997–1003. ISSN: 14702045. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70196-6.
- [97] Christopher Munoz-Bendix et al. „Risk factors for in-brain local progression in elderly patients after resection of cerebral metastases“. In: *Scientific Reports* 9.1 (2019), S. 1–9. ISSN: 20452322. DOI: 10.1038/s41598-019-43942-9.
- [98] Jan Coburger, Christian R Wirtz und Ralph W König. „Impact of extent of resection and recurrent surgery on clinical outcome and overall survival in a consecutive series of 170 patients for glioblastoma in intraoperative high field magnetic resonance imaging.“ In: *Journal of neurosurgical sciences* 61.3 (2017), S. 233–244. ISSN: 1827-1855. DOI: 10.23736/S0390-5616.16.03284-7.
- [99] Ida Christine Olesrud et al. „Early postoperative MRI after resection of brain metastasesâ€˜complete tumour resection associated with prolonged survival“. In: *Acta Neurochirurgica* 161.3 (2019), S. 555–565. ISSN: 09420940. DOI: 10.1007/s00701-019-03829-0.
- [100] Gabriele Schackert et al. „Surgery of recurrent brain metastases: Retrospective analysis of 67 patients“. In: *Acta Neurochirurgica* 155.10 (2013), S. 1823–1832. ISSN: 00016268. DOI: 10.1007/s00701-013-1821-y.

- [101] Chang Hyun Lee et al. „The role of surgical resection in the management of brain metastasis: A 17-year longitudinal study“. In: *Acta Neurochirurgica* 155.3 (2013), S. 389–397. ISSN: 00016268. DOI: 10.1007/s00701-013-1619-y.
- [102] Sameah A. Haider et al. *The impact of 5-aminolevulinic acid on extent of resection in newly diagnosed high grade gliomas: a systematic review and single institutional experience*. 2018. DOI: 10.1007/s11060-018-03061-3.
- [103] Ricardo Díez Valle, Constantinos G. Hadjipanayis und Walter Stummer. *Established and emerging uses of 5-ALA in the brain: an overview*. 2019. DOI: 10.1007/s11060-018-03087-7.
- [104] Abdellah Hamed Khalil Ali et al. „5-Aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis of pleural malignant tumor“. In: *Lung Cancer* 74.1 (2011), S. 48–54. ISSN: 01695002. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.01.031.
- [105] M. C M Grimbergen et al. „Raman spectroscopy of bladder tissue in the presence of 5-aminolevulinic acid“. In: *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 95.3 (2009), S. 170–176. ISSN: 10111344. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2009.03.002.
- [106] Barbara Krammer und Kristjan Plaetzer. *ALA and its clinical impact, from bench to bedside*. 2008. DOI: 10.1039/b712847a.
- [107] Alfons Hofstetter et al. „Photodynamic Diagnosis of Prostate Cancer Using 5-Aminolevulinic Acid—First Clinical Experiences“. In: *Urology* 72.2 (2008), S. 345–348. ISSN: 00904295. DOI: 10.1016/j.urology.2007.12.086.
- [108] Serge Marbacher et al. „Use of fluorescence to guide resection or biopsy of primary brain tumors and brain metastases“. In: *Neurosurgical Focus* 36.2 (2014), E10. ISSN: 1092-0684. DOI: 10.3171/2013.12.focus13464.
- [109] Satoshi Utsuki et al. „Fluorescence-guided resection of metastatic brain tumors using a 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX: Pathological study“. In: *Brain Tumor Pathology* 24.2 (2007), S. 53–55. ISSN: 14337398. DOI: 10.1007/s10014-007-0223-3.
- [110] Nicholas Ferraro et al. *The role of 5-aminolevulinic acid in brain tumor surgery: a systematic review*. 2016. DOI: 10.1007/s10143-015-0695-2.
- [111] Marcel A. Kamp et al. „5-ALA fluorescence of cerebral metastases and its impact for the local-in-brain progression“. In: *Oncotarget* 7.41 (2016), S. 66776–66789. ISSN: 19492553. DOI: 10.18632/oncotarget.11488.

- [112] Marcel A Kamp et al. „Is 5-ALA fluorescence of cerebral metastases a prognostic factor for local recurrence and overall survival?“ In: *Journal of Neuro-Oncology* 141 (2019), S. 547–553. DOI: 10.1007/s11060-018-03066-y.
- [113] Philippe Schucht et al. „Paradoxical fluorescence after administration of 5-aminolevulinic acid for resection of a cerebral melanoma metastasis“. In: *Acta Neurochirurgica* 153.7 (2011), S. 1497–1499. ISSN: 0001-6268. DOI: 10.1007/s00701-011-0991-8.
- [114] Roy A. Patchell et al. „Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial“. In: *Journal of the American Medical Association* 280.17 (1998), S. 1485–1489. ISSN: 00987484. DOI: 10.1001/jama.280.17.1485.
- [115] Hidefumi Aoyama et al. „Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: A randomized controlled trial“. In: *Journal of the American Medical Association* 295.21 (2006), S. 2483–2491. ISSN: 00987484. DOI: 10.1001/jama.295.21.2483.
- [116] Michelle L. Monje und Theo Palmer. „Radiation injury and neurogenesis“. In: *Current Opinion in Neurology* 16.2 (2003), S. 129–134. ISSN: 1350-7540. DOI: 10.1097/01.wco.0000063772.81810.b7.
- [117] John R. Crossen et al. *Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: A review of radiation-induced encephalopathy*. 1994. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.3.627.
- [118] Deborah Watkins-Bruner Paul D. Brown, Stephanie Pugh, Nadia N. Laack, Jeffrey S. Wefel, Deepak Khuntia, Christina Meyers, Ali Choucair, Sherry Fox, John H. Suh, David Roberge, Vivek Kavadi, Soren M. Bentzen, Minesh P. Mehta. „Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial“. In: *Neuro-Oncology* 15.10 (2013), S. 1429–1437.
- [119] David W. Andrews 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“. In: *Lancet* 363.9422 (2004), S. 1665–1672. ISSN: 01406736. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16250-8.

- [120] Anita Mahajan et al. „Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial“. In: *The Lancet Oncology* 18.8 (2017), S. 1040–1048. ISSN: 14745488. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30414-X.
- [121] Courtney A. Jensen et al. „Cavity-directed radiosurgery as adjuvant therapy after resection of a brain metastasis: Clinical article“. In: *Journal of Neurosurgery* 114.6 (2011), S. 1585–1591. ISSN: 00223085. DOI: 10.3171/2010.11.JNS10939.
- [122] Audrey Keller et al. „Outcomes of adjuvant whole-brain radiotherapy versus hypofractionated stereotactic radiotherapy after surgical resection of brain metastases: a propensity score-matched analysis“. In: *Chinese Clinical Oncology* 9.4 (2020), S. 10–10. ISSN: 23043865. DOI: 10.21037/cco-19-269.
- [123] Sherise D. Ferguson et al. „Neurosurgical management of brain metastases“. In: *Clinical and Experimental Metastasis* 34.6-7 (2017), S. 377–389. ISSN: 15737276. DOI: 10.1007/s10585-017-9860-z.
- [124] Imola Wilhelm et al. „Role of the Blood-Brain Barrier in the Formation of Brain Metastases“. In: *International Journal of Molecular Sciences* 14.1 (2013), S. 1383–1411. ISSN: 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms14011383.
- [125] Konstantina Svokos, Bodour Salhia und Steven Toms. „Molecular Biology of Brain Metastasis“. In: *International Journal of Molecular Sciences* 15.6 (2014), S. 9519–9530. ISSN: 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms15069519.
- [126] Aaron C. Tan et al. „Immune Checkpoint Inhibitors for Brain Metastases“. In: *Current Oncology Reports* 19.6 (2017), S. 38. ISSN: 1523-3790. DOI: 10.1007/s11912-017-0596-3.
- [127] Marcel A. Kamp et al. „The impact of cerebral metastases growth pattern on neurosurgical treatment“. In: *Neurosurgical Review* 41.1 (2018), S. 77–86. ISSN: 0344-5607. DOI: 10.1007/s10143-016-0760-5.
- [128] Riccardo Soffietti et al. „Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: Guidelines from the European Association of neuro-oncology (EANO)“. In: *Neuro-Oncology* 19.2 (2017), S. 162–174. ISSN: 15235866. DOI: 10.1093/neuonc/now241.